

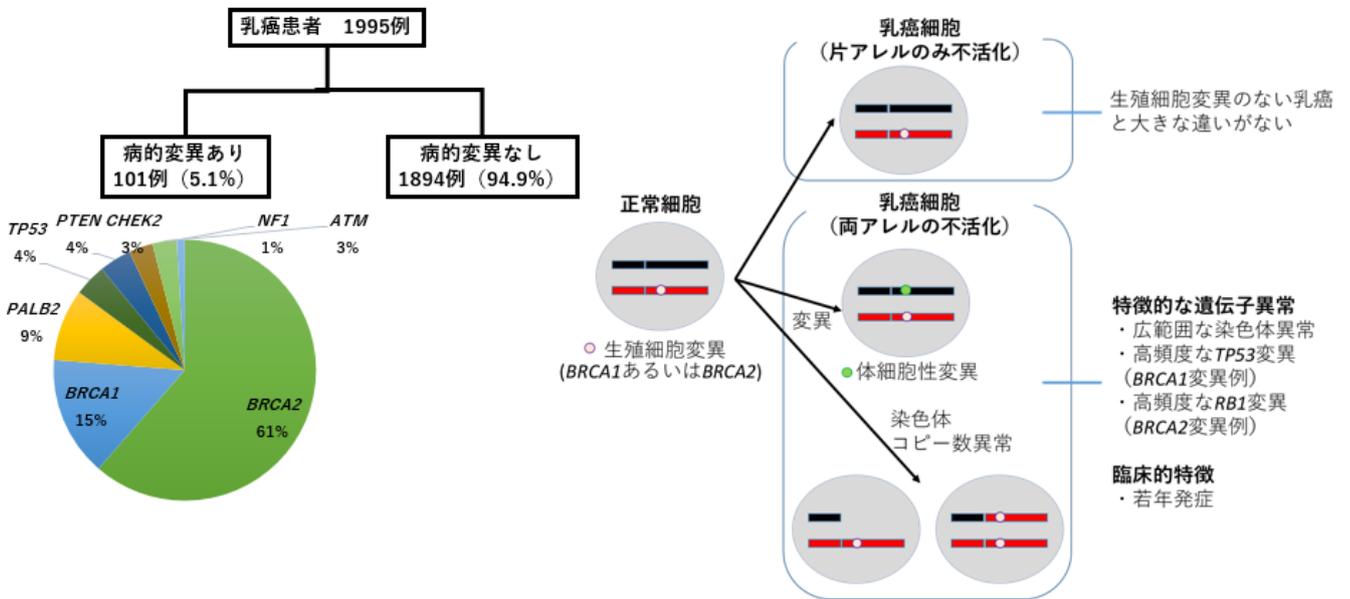
遺伝性乳癌の遺伝学的・臨床学的特徴を解明

—BRCA1/2変異乳癌は両アレルの不活化の有無により異なった特徴を持つ—

概要

乳癌は女性で最も罹患率の高い癌で、そのうち一部は生殖細胞変異^{注1}が原因となって発症する乳癌であることがわかっています。この生殖細胞系列にある遺伝子異常が原因で発症する乳癌（遺伝性乳癌）は全乳癌の5~10%程度と報告されていますが、その遺伝学的背景を明らかにすることは、乳癌の発症予防や発症を早期にみつけるための検査の方法、治療戦略に非常に役立ちます。京都大学大学院医学研究科 乳腺外科 戸井雅和 教授・腫瘍生物学講座 小川誠司 教授らのグループは乳腺外科が有するバイオバンクに登録された乳癌患者1,995人の血液細胞から抽出したDNAを用いて、BRCA1/2遺伝子を含む遺伝性乳癌の原因として知られている11遺伝子を対象にゲノム解析を行い、日本人女性の乳癌患者において約5%を遺伝性乳癌が占めることを明らかにしました。さらに、最も高頻度に同定されたBRCA1/2変異を持つ遺伝性乳癌の腫瘍における遺伝学的・臨床学的特徴を解析し、BRCA1/2変異の両アレル（対立遺伝子）^{注2}の不活化の有無により異なった特徴がみられることを明らかにしました。本研究の結果は、今後、BRCA1/2の生殖細胞変異を有する乳癌症例の適切な治療、ケアに役立つことが期待されます。

本研究は2020年10月16日に英国科学誌「Communications Biology」にオンライン掲載されました。



【研究の概要】

1. 背景

乳癌は女性で最も罹患率の高い癌で、そのうち一部は生殖細胞変異^{注1}が原因となって発症する乳癌（遺伝性乳癌）があることがわかっています。この遺伝性乳癌は欧米では全乳癌の約 10%と報告があり、また中国では約 9%と報告されています。本邦では 5.7%との報告がありますが、日本人を対象とした研究は少なく、また生殖細胞系列にある遺伝子異常を持つ症例に発症した腫瘍がどのような遺伝学的、臨床的特徴を持っているかについては十分に明らかになっていませんでした。

2. 研究手法・成果

<研究手法>

本研究チームでは、京都大学医学部附属病院乳腺外科と 17 の関連施設から成るバイオバンク（2011 年設立）に登録された乳癌症例のうち、適格基準を満たした 1,995 症例の血液細胞から採取した DNA を用いて、遺伝性乳癌の原因となり得ることが明らかになっている 11 遺伝子についてのゲノム解析を行いました。さらに、生殖細胞系列に遺伝子異常を認めた症例については腫瘍組織についてもゲノム解析を行い、腫瘍細胞にみられる遺伝子変異（体細胞変異^{注1}）、染色体コピー数異常について解析を行いました。

<研究成果>

1,995 症例のうち 101 例（5.1%）の症例で生殖細胞系列に病的遺伝子変異が検出され、これは日本人女性を対象とした既報と同等の結果でした。変異が同定された遺伝子としては *BRCA1/2* が *BRCA2* 62 例、*BRCA1* 15 例と最も多く、合計して 77 例（3.9%）に病的遺伝子変異を認めました（**図 1**）。病的遺伝子変異のある症例では有意に発症年齢が若く（乳癌発症年齢中央値：病的遺伝子変異のある群で 53 歳、ない群で 60 歳）、*BRCA1* に遺伝子異常がある症例で有意にトリプルネガティブ乳癌^{注3}が多い結果でした。

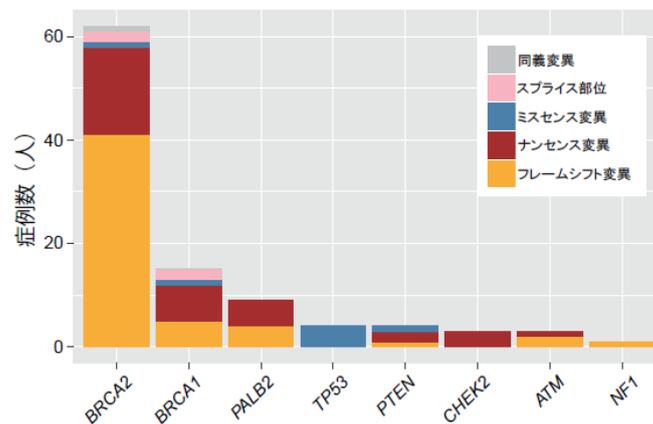


図 1 各遺伝子に遺伝子異常が同定された症例数とその変異の種類の内訳

続いて *BRCA1/2* 変異を持った症例 30 例から発症した乳癌についてゲノム解析を行いました。*BRCA1/2* 遺伝子は癌抑制遺伝子^{注4}であり、生殖細胞における変異に加えて、癌細胞ではそれぞれの遺伝子の正常なコピーにも異常が起こって癌を発症していると考えられます。解析の結果、大多数（77%）の症例では染色体コピー数異常により 2 つの *BRCA1/2* 遺伝子に異常（両アレルの不活化）が認められましたが、残りの 23%の症例では正常の *BRCA1/2* 遺伝子が残っていました（片アレルのみの不活化）（**図 2**）。

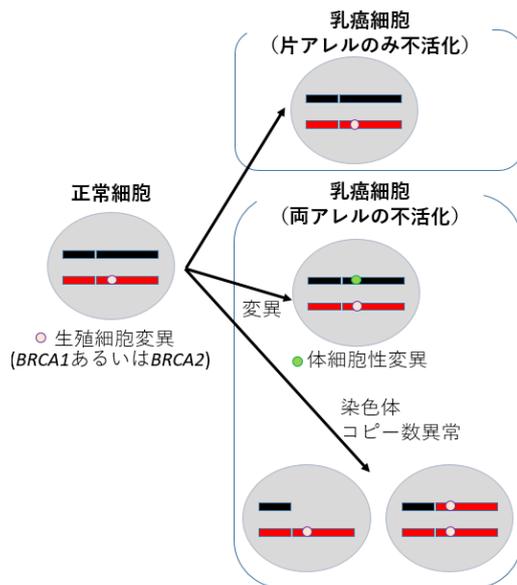


図2 乳癌細胞にみられる *BRCA1/2* 遺伝子の片アレルあるいは両アレルの不活化

BRCA1/2 遺伝子の両アレルの不活化がみられる症例と片アレルのみの不活化のみられた症例を比較すると、両アレルの不活化がみられる症例では、ヘテロ接合性消失 (LOH) というタイプのコピー数異常がより広範囲に認められ (図3)、また高頻度に *TP53* 変異 (*BRCA1* 変異例)、*RB1* 遺伝子 (*BRCA2* 変異例) の変異が認められました。*TP53* 遺伝子、*RB1* 遺伝子はそれぞれ *BRCA1*、*BRCA2* と同じ 17 番、13 番染色体上に位置しており、染色体異常によりこれらの遺伝子が同時に欠失することで腫瘍化に関わっていると考えられました。また、臨床的特徴を比較すると、両アレルが不活化されている症例では有意に発症年齢が若いことがわかりました (図3)。また、両アレルが不活化されている症例では進行癌やトリプルネガティブ乳癌^{注3}が多い傾向がありました。

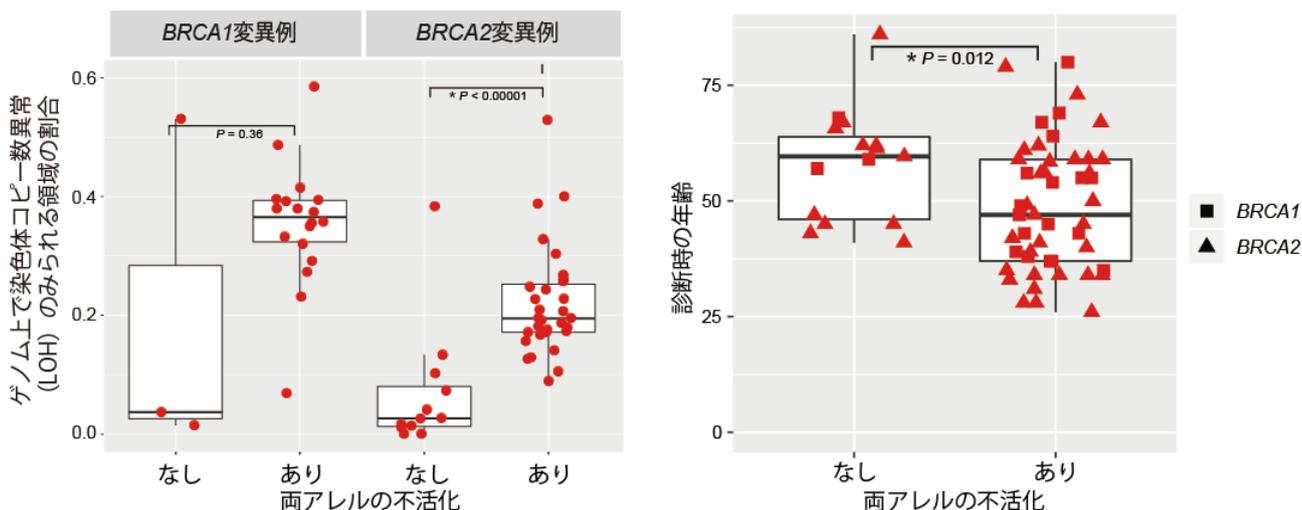


図3 両アレルの不活化の有無による遺伝学的・臨床的特徴の違い

3. 波及効果、今後の予定

これまで乳癌患者における生殖細胞系列の遺伝子検査を行う基準としてはNCCN(National Comprehensive Cancer Network) が提示している基準がありますが、今回、生殖細胞変異を有していた症例のおよそ4分の

1がこの基準に当てはまりませんでした。患者さんを診察する際に、このように基準に当てはまらない症例をいかに拾い上げるかは今後の課題ですが、日本人データの蓄積によって日本人に適用できる予測モデルが構築されることが期待されます。また、PARP (poly ADP-ribose polymerase) 阻害薬やプラチナ製剤が *BRCA1/2* の変異を有する乳癌症例の一部に有効であることが報告されていますが、今後さらなる解析により両アレルあるいは片アレルの不活化とこれらの薬剤による治療効果との関連などの解明が必要であると考えられます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は厚生労働省科学研究費補助金・新学術領域研究、アストラゼネカ株式会社からの資金援助を受けています。また、学外サンプルの収集については Kyoto Breast Cancer Research Network (KBCRN) の協力を得て行われました。

<研究者のコメント>

本邦で発生する乳癌における遺伝性乳癌の割合はどれほどなのだろう、という疑問に端を発した研究です。*BRCA1/2* 遺伝子の変異を有する乳癌症例でもその遺伝学的特徴は様々であり、癌の生物学的特性も多様性に富みます。それらの全容究明は、乳癌の発症機序の探索や予防法の創出に重要であるだけでなく、新治療法の開発や治療の最適化につながります。本研究において、貴重な生体試料を提供して下さった乳癌患者の皆様にご礼申し上げますと共に、研究を進める上でご尽力いただいたたくさんの医療関係者に深謝します。(京都大学医学部附属病院乳腺外科・教授 戸井 雅和、同医員 稲垣 有希子)

<用語解説>

注1 生殖細胞変異・体細胞変異

細胞の遺伝情報を担うゲノム DNA の配列の変化を変異と呼び、そのうち生殖細胞変異は受精卵の段階で既に獲得されていて、体を形成するすべての正常細胞がもつ変異である。それに対して、癌細胞など体の一部の細胞のみが獲得している変異は体細胞変異と呼ばれる。

注2 対立遺伝子

通常、ヒトの染色体は2本で1組となっており、各遺伝子について2本の遺伝子座を持つことになる。この各々の遺伝子座にある遺伝子のことを対立遺伝子(アレル)と呼ぶ。片方の遺伝子座にある遺伝子が機能を失っても(不活化)、もう一方の遺伝子座にある遺伝子が正常であればその遺伝子としての機能はある程度保たれるが、両アレルの遺伝子が不活化するとその遺伝子の機能が失われることになる。

注3 トリプルネガティブ乳癌

トリプルネガティブ乳癌とは、ホルモン受容体(エストロゲン受容体・プロゲステロン受容体)もヒト上皮増殖因子受容体2(human epidermal growth factor receptor 2: HER2)も腫瘍細胞に発現していない乳癌のこと。現在、乳癌全体の15~20%ぐらいがこのトリプルネガティブ乳癌とされる。

注4 癌抑制遺伝子

癌の発症を抑制するたんぱく質の遺伝情報をコードしている遺伝子。この遺伝子が壊れると発癌につながることからそう呼ばれるようになった。細胞周期を制御するものや、DNA修復に関わるもの、転写を制御するも

のなど機能は様々である。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Genetic and clinical landscape of breast cancers with germline *BRCA1/2* variants

(生殖細胞系列に *BRCA1/2* の病的遺伝子変異を有する乳癌の遺伝学的・臨床学的特徴)

著者：Yukiko Inagaki-Kawata, Kenichi Yoshida, Nobuko Kawaguchi-Sakita, Masahiro Kawashima, Tomomi Nishimura, Noriko Senda, Yusuke Shiozawa, Yasuhide Takeuchi, Yoshikage Inoue, Aiko Sato-Otsubo, Yoichi Fujii, Yasuhito Nannya, Eiji Suzuki, Masahiro Takada, Hiroko Tanaka, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Yuki Kataoka, Masae Torii, Hiroshi Yoshibayashi, Kazuhiko Yamagami, Ryuji Okamura, Yoshio Moriguchi, Hironori Kato, Shigeru Tsuyuki, Akira Yamauchi, Hirofumi Suwa, Takashi Inamoto, Satoru Miyano, Seishi Ogawa and Masakazu Toi

掲載誌：*Communications Biology* DOI：10.1038/s42003-020-01301-9