

Smile Mamma Marianna WEBセミナー

# もっと知ってほしい! 遺伝性乳がん卵巣がん症候群

聖マリアンナ医科大学  
乳腺・内分泌外科  
本吉 愛

✓ **遺伝性乳がん卵巣がん症候群  
を知っていますか？**

# 遺伝性乳がん卵巣がん症候群を知っていますか？ (hereditary breast and ovarian cancer syndrome : HBOC)



**2013**年、ハリウッド女優のアンジェリーナ・ジョリーはニューヨークタイムズ誌に自身が**HBOC**であり両側乳房を予防的に切除したことを公表しました。また、その**2**年後の**2015**年、再度ニューヨークタイムズ誌に、予防的に卵巣卵管を切除したことを公表しました。

TIME USA, LLC.

The New York Times 14/May/2013

# 遺伝性乳がん卵巣がん症候群を知っていますか？ (hereditary breast and ovarian cancer syndrome : HBOC)



TIME USA, LLC.

The New York Times 14/May/2013

**My Medical Choice**と題された手記の中で、

アンジェリーナ・ジョリーは

「多くの女性が遺伝子診断を受けることができ、その結果、もしがんの危険が高くても、有効な対処法があることを知ってほしいと願っています。」と記しています。

**HBOC**は対策のできる**遺伝性腫瘍の代表**であり、**HBOC**について知ってもらうことは医学的に非常に価値のあることです。

## 本日のお話

---

- ✓ がんと遺伝子、遺伝について
- ✓ 遺伝性乳がん卵巣がん症候群(**HBOC**)  
とは
- ✓ **HBOC**の臨床
- ✓ **HBOC**と診断された場合のがん検診・  
がん予防
- ✓ 血縁者に**HBOC**の診断を受けた方が  
いらっしゃる場合

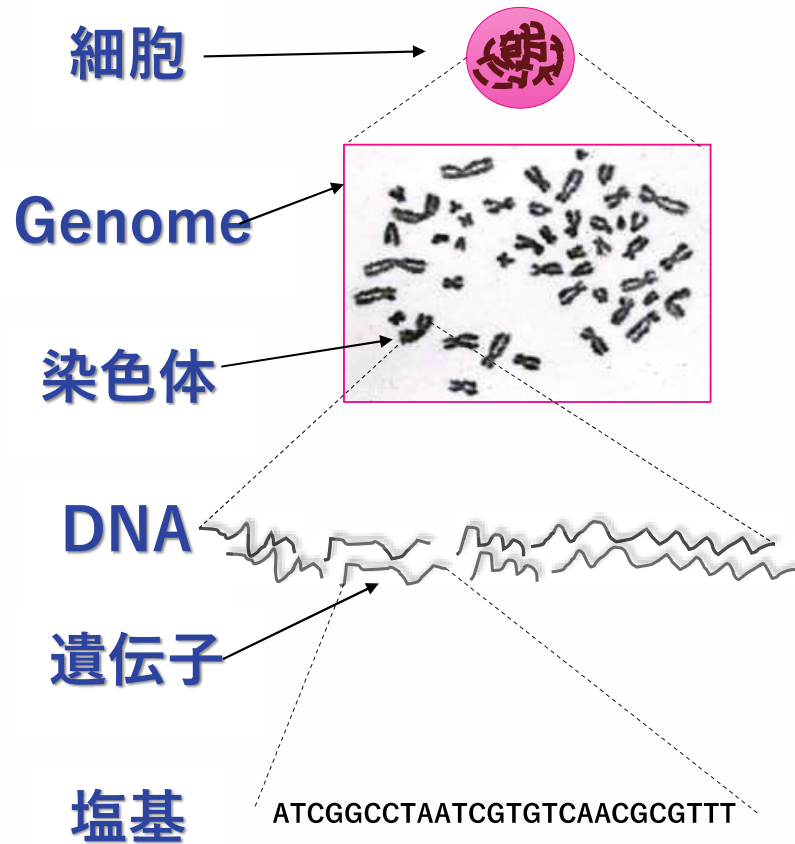
✓ がんと遺伝子、遺伝について

# がんという病気

- 最新のがん統計では、**2018**年に日本で新しく「がん」と診断された人は**980,856**人。
- 日本人の**2**人に**1**人が生涯で一度はがんを発症すると言われています。
- がんの要因は、大きく分けて**2**つで「環境要因」、「遺伝要因」が関わっています。
- がんは遺伝子の病気。遺伝子に変異が起きることで発症します。

# 遺伝子とは

遺伝子は生物を形作る設計図



ヒト：

約**60**兆個の細胞

各々の細胞に**46**本の染色体

(**22**組の常染色体と**2**本の性染色体)



約**60**億の塩基(**30**億の塩基対)で構成される

**DNA** (約**2.5**万の遺伝子が含まれる)

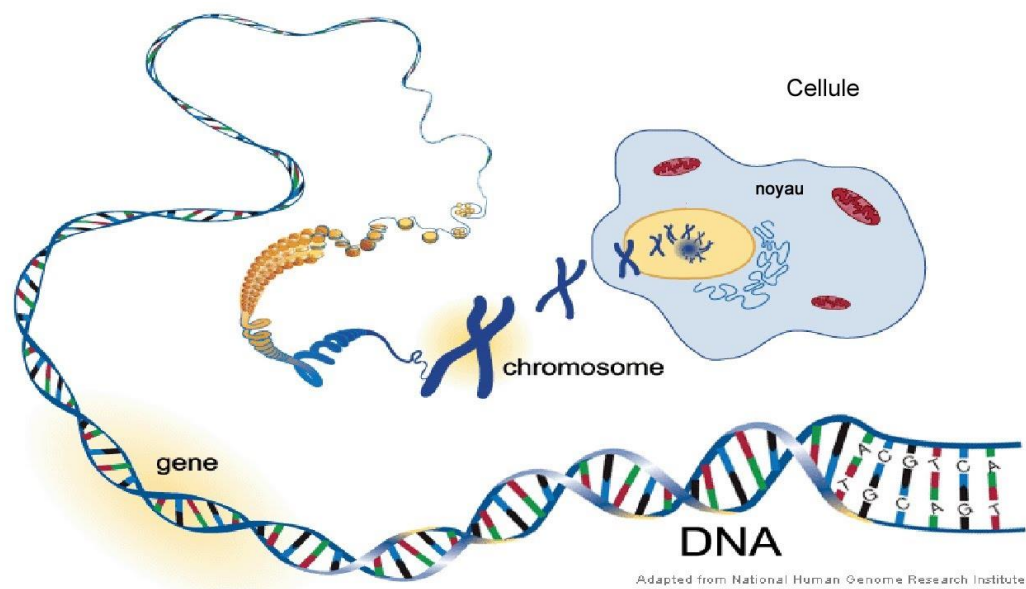
ヒトとヒトの個人間の差は**0.12%**のゲノムの違い  
しかなく、チンパンジーとは**1%**しか違いありません。



# 遺伝子と遺伝

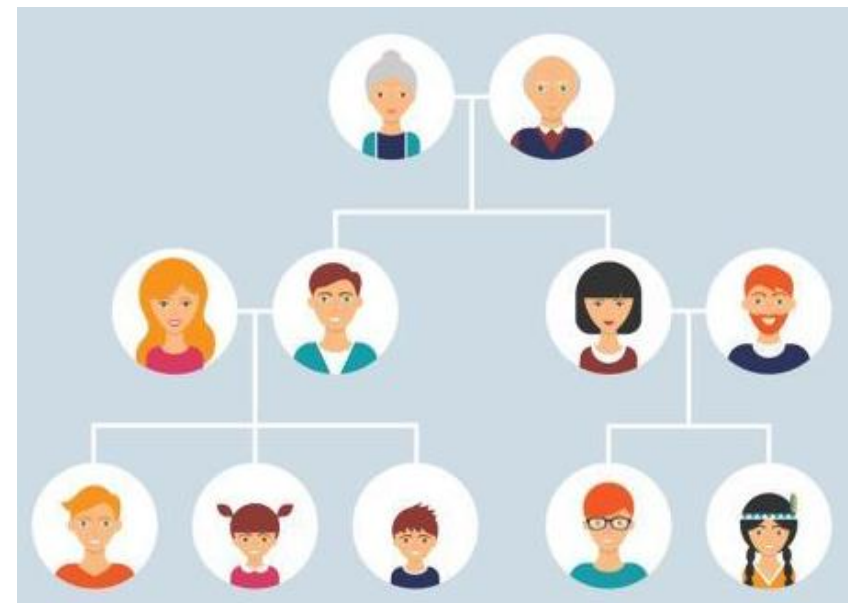
## ■ 遺伝子 **gene**

- ✓ 物質の名称
- ✓ ゲノム(**genome**)の一部
- ✓ **DNA**で構成される
- ✓ **RNA**・タンパクの設計図

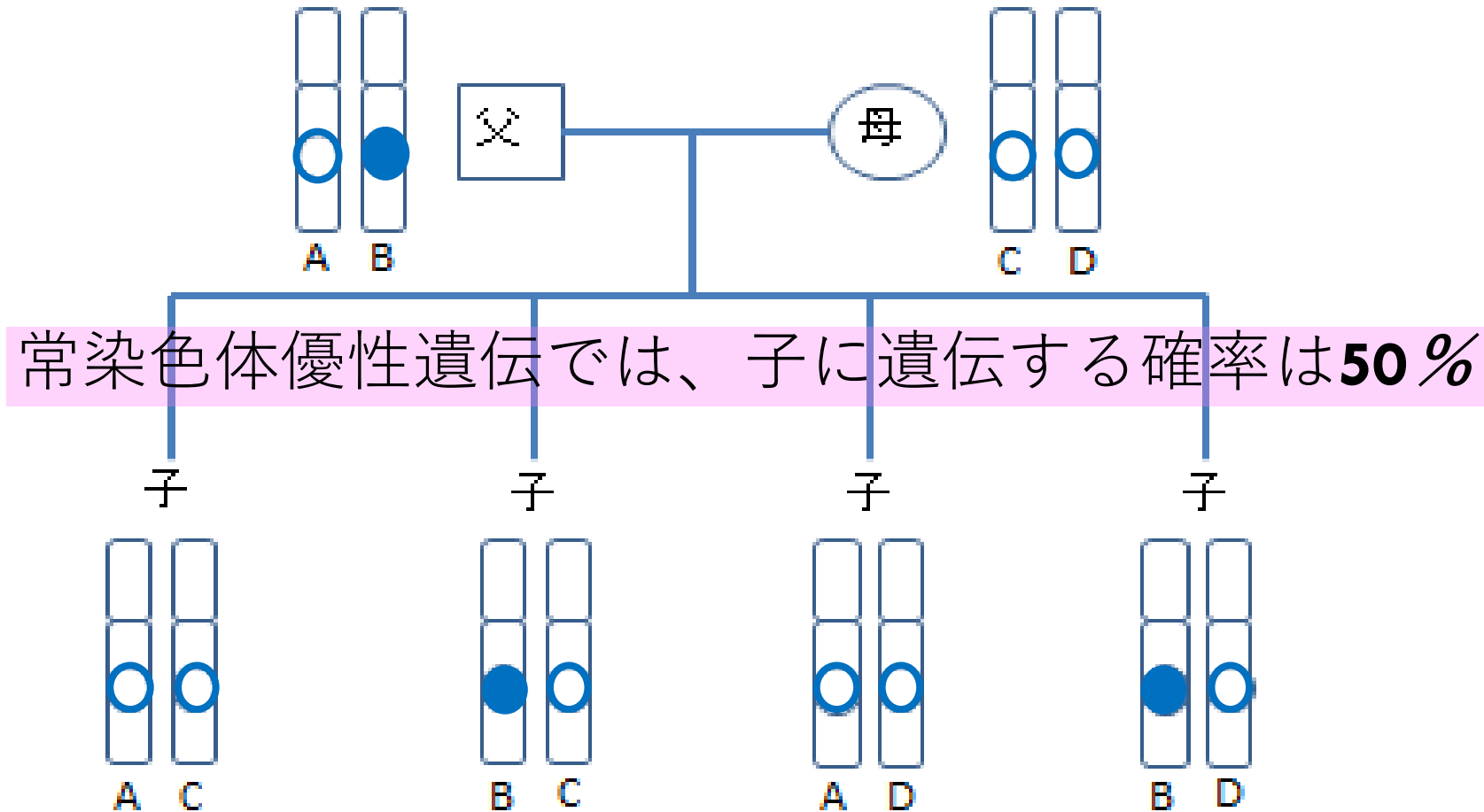


## ■ 遺伝 **heredity**

- ✓ 現象をあらわす
- ✓ 生殖により、生物の形態が次の世代へ伝達されること
- ✓ ゲノムを伝達する

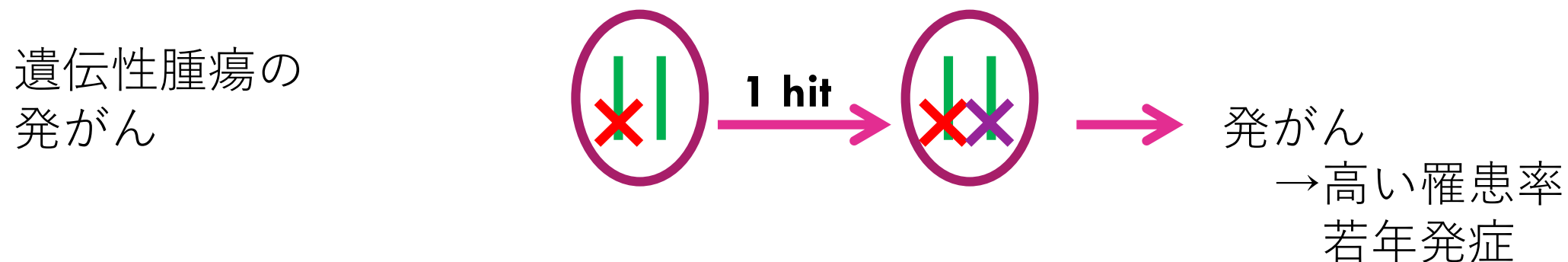
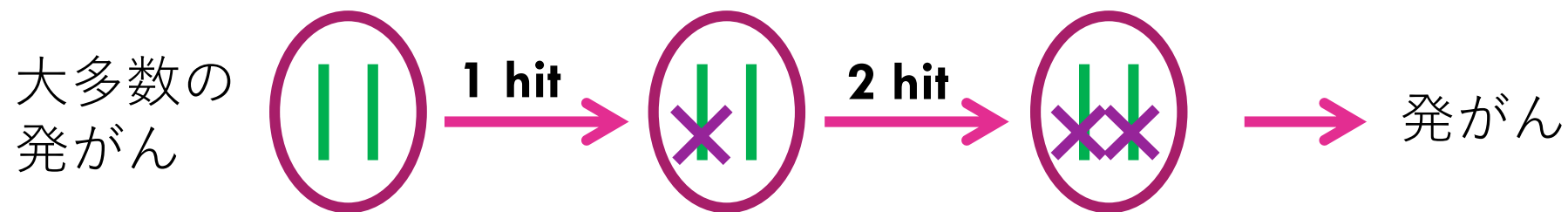


# 遺伝性腫瘍に関連する遺伝子の多くは常染色体優性遺伝形式をとる



# がんは遺伝子の変異で起きる

✕ 環境要因によって起きる遺伝子変異

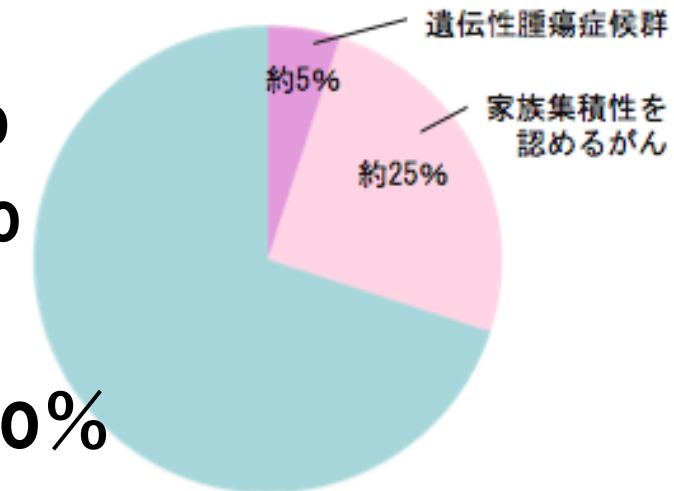


✕ 遺伝要因：生まれたときから持っている  
遺伝子変異

✓ 遺伝性乳がん卵巣がん症候群  
(**HBOC**)とは

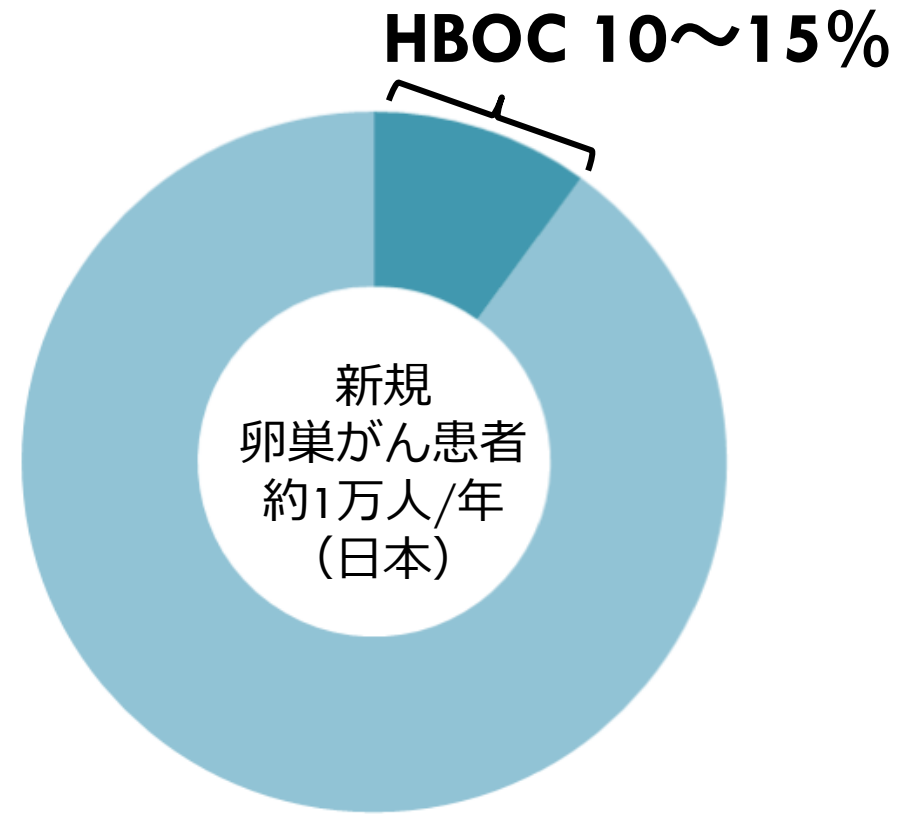
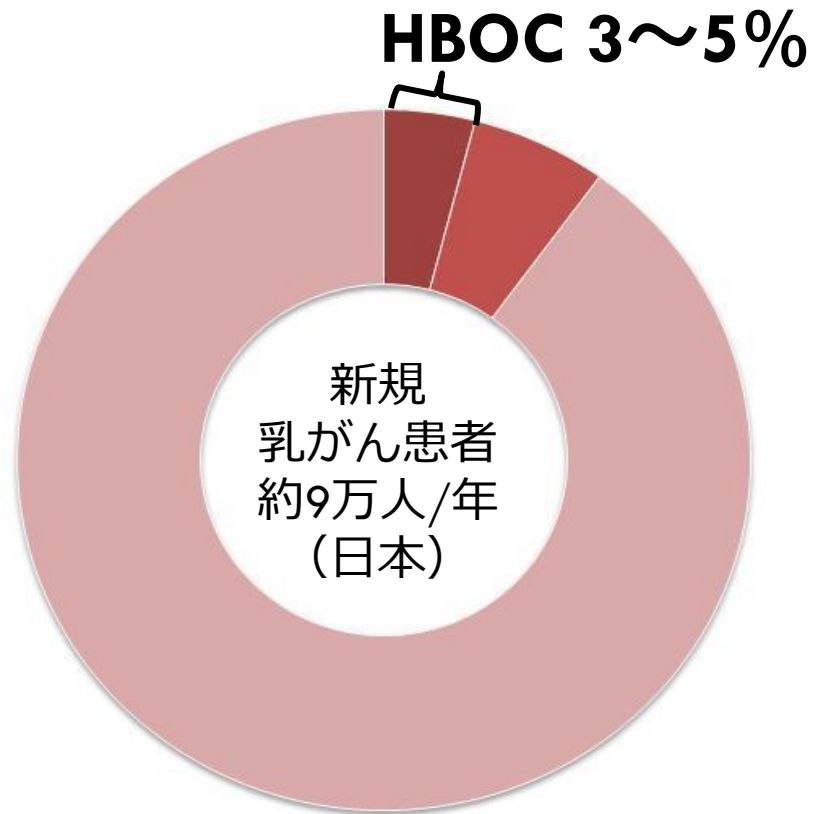
# 一般集団における遺伝性腫瘍関連遺伝子の保有頻度

遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)	1/400~500	HBOCが最も多い
リンチ症候群	1/440	
神経線維腫症1型	1/3,000	
結節性硬化症	1/5,800	
リー・フラウメニ症候群	1/20,000	
家族性大腸腺腫症	1/33,000~50,000	
遺伝性網膜芽細胞腫	1/15,000~20,000	



■ 遺伝性腫瘍症候群の患者は、全がん患者の約5~10%

# 乳がん、卵巣がんにおける**HBOC**の頻度



# BRCA1/2遺伝子

**BRCA1**は**17**番染色体長腕、  
**BRCA2**は**13**番染色体長腕に存在。

**1994**年

三木らが発見によって家族性乳がん  
と卵巣がんが生じる遺伝子として**BRCA1**  
をクローニングした。

**1995**年

**Wooster**らが発見によって**BRCA2**をクローニングした。

**BRCA1/2**遺伝子から作られるタンパク質は、**DNA**が傷ついたときに正常に修復する働きがあります。



# HBOCと関連するがん

がんの種類	日本人一般の生涯発症率	<i>BRCA1</i> 変異陽性	<i>BRCA2</i> 変異陽性
乳がん (女性)	10.6%	46～87%	38～84%
卵巣がん	1.3%	39～63%	16.5～27%
乳がん (男性)	0.1% (欧米)	1.2%	最大8.9%
前立腺がん	9.7%	65歳までに8.6%	65歳までに15% 生涯を通じて20%
膵臓がん	2.5% (男性) 2.4% (女性)	1～3%	2～7%

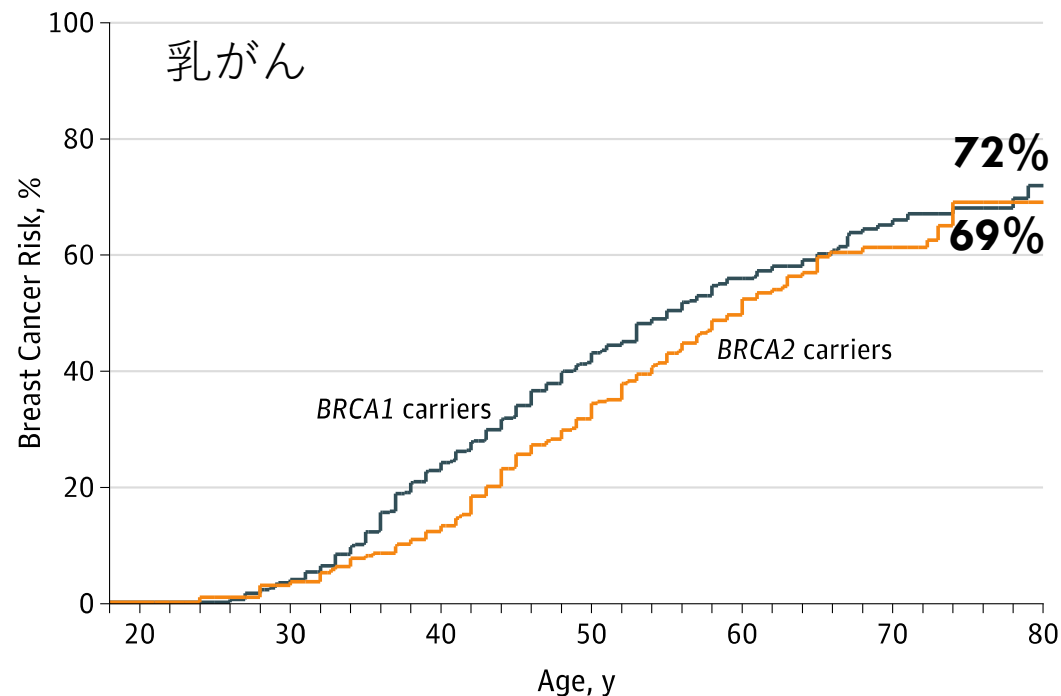
国立がん研究センターがん情報サービス

Petrucci N et al. (Dec 2016). Brca1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast Ovarian Cancer. In: GeneReviews at Gene Tests : Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle, 1997-2020. Available at <http://www.genetests>. Accessed June 11, 2020

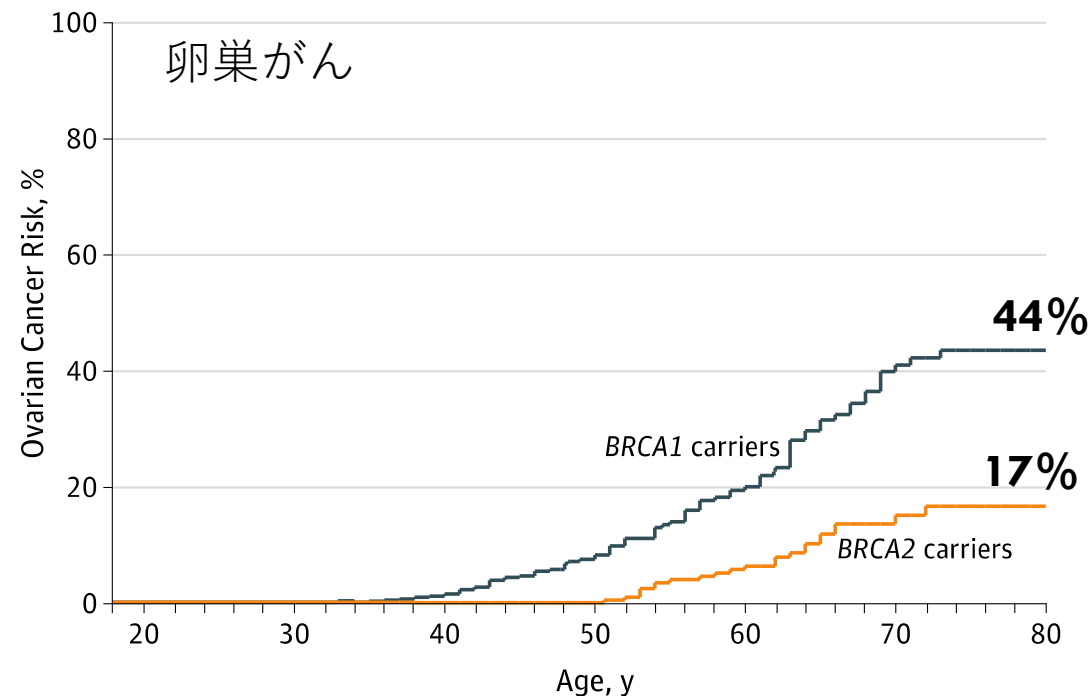


# BRCA1遺伝子とBRCA2遺伝子に変異がある場合の乳がんと卵巣がんの累積罹患率

**A** Cumulative risk of first breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers



**B** Cumulative risk of ovarian cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers



Kuchenbaecker KB et al. JAMA 2017; 317: 2402-2416

遺伝子変異を持っていてもがんを発症しない人もいる。

→**100%**がんになるわけではない。

# ✓ HBOCの臨床

# 日本における**HBOC**診療の変遷

**1994年**

BRCA1遺伝子のクローニングに成功（翌年BRCA2クローニングに成功）

**2013年**

アンジェリーナ・ジョリーがNew York Timesに『My Medical Choice』を掲載し、HBOCであることを公表

**2018年**

BRCA変異陽性HER2陰性転移再発乳がんに対するOlaparibの保険承認

**2019年**

BRCA変異陽性卵巣がんに対してOlaparibの保険承認

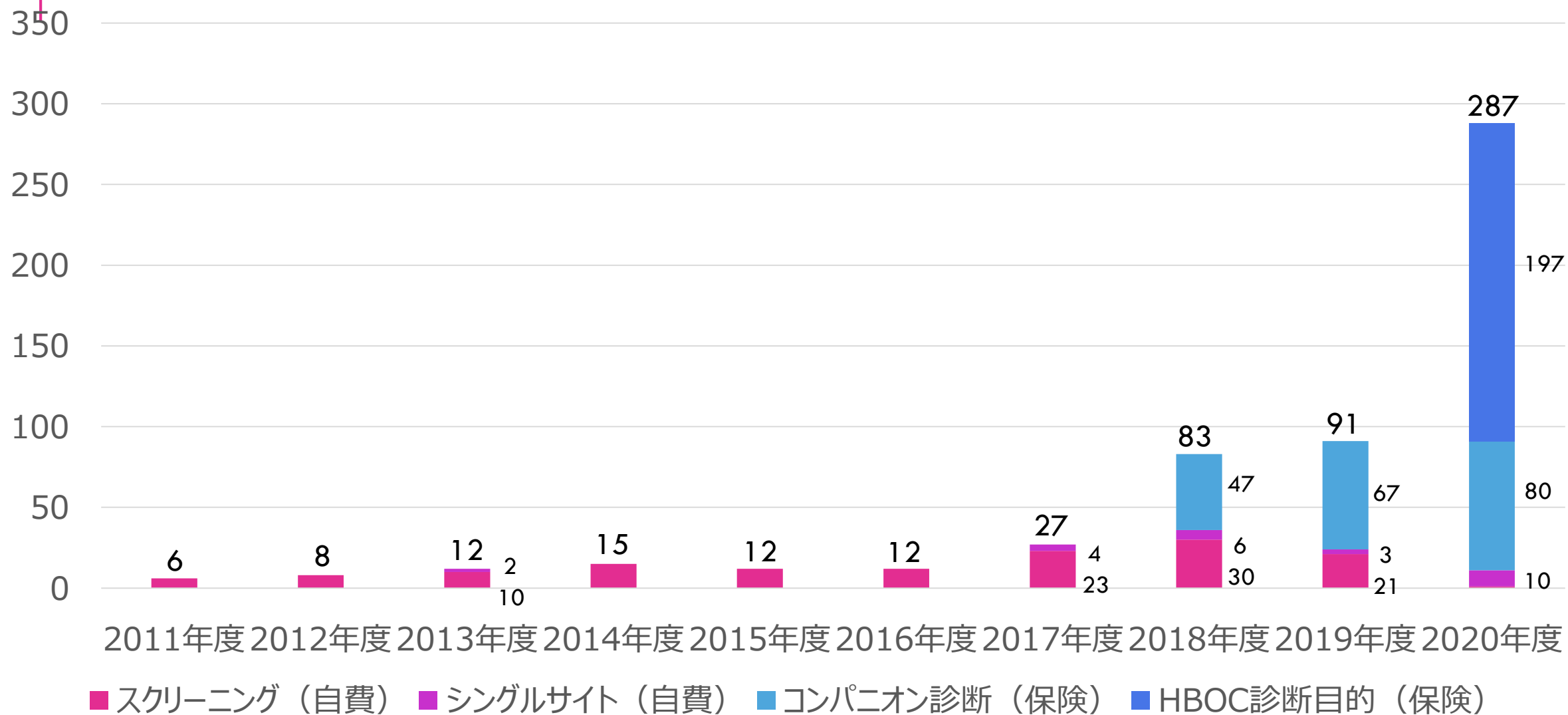
**2020年4月**

HBOC診断目的でのBRCA遺伝子検査、およびBRCA変異陽性者に対するサーベイランス、リスク低減手術の保険承認

**2020年12月**

BRCA変異陽性膵がん、前立腺がんに対するOlaparibの保険承認

# 聖マリアンナ医科大学での**BRCA**遺伝子検査数の変遷



## **BRCA** 遺伝子検査について

- 血液検査で行います。これは、親から受け継いだ遺伝子変異はがん細胞だけではなく、全ての細胞に認められる変異だからです。
- 検査費用は約**60,000円**（+**3,000円**のカウンセリング加算）
- 結果が出るまでには約**3週間**かかります。
- 結果は、病的変異陽性、病的変異陰性、病的かどうかわからない変異（**VUS**）を認める場合の**3通り**があります。

## 遺伝子検査結果（遺伝情報）の特徴

- 不変性 遺伝情報は生涯変化しない。
- 予測性 将来起こりうることを予測する情報である。
- 共有性 個人的な情報であり、かつ、家族（血縁者）の情報でもある。家族も同じ遺伝子を持っている可能性がある。

# 乳がん診療における**BRCA**遺伝子検査

## ■ **HBOC**診断目的の**BRCA**遺伝子検査

- **2021年4月**に保険適用となった。
- 一部の乳がん患者と、卵巣がん患者にがんの診断後に検査が可能となった。
- 特に乳がんに関しては術式選択をする上で有意義な情報。

## ■ 薬物療法選択目的のコンパニオン診断としての**BRCA**遺伝子検査

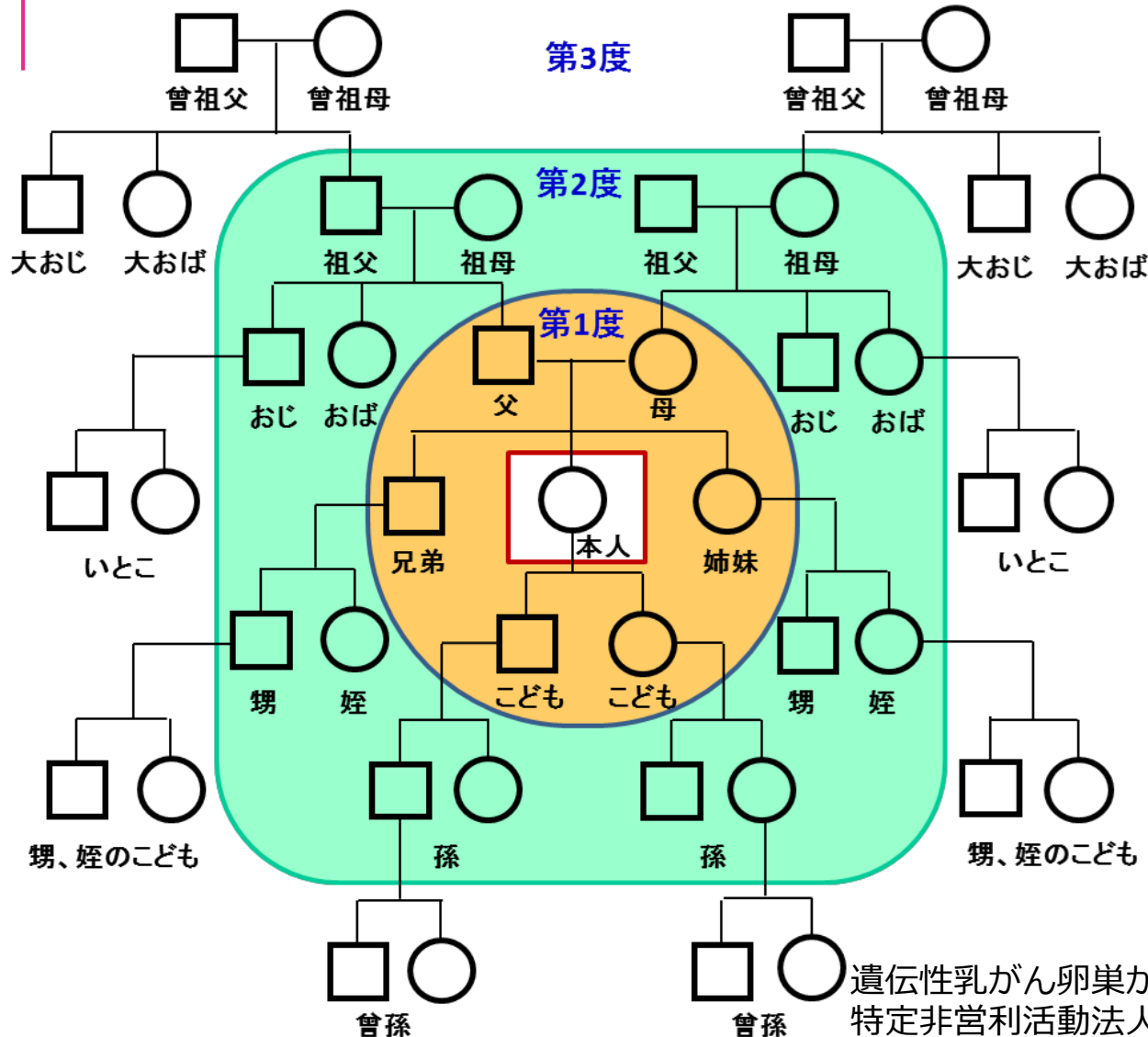
- **2018年6月**に保険適用となった。
- **HER2**陰性の転移再発乳がんの方が検査可能。

## HBOC診断目的のBRCA検査保険適用基準

- 45歳以下の乳がん
- 60歳以下のトリプルネガティブ乳がん
- 2個以上の原発性乳がん
- 第3度近親者内に乳がんまたは卵巣がんを発症した人がいる。
- 男性乳がん
- 卵巣がん・卵管がん・腹膜がんと診断されたことがある。
- 近親者にHBOCと診断された人がいる。



# 近親者とは

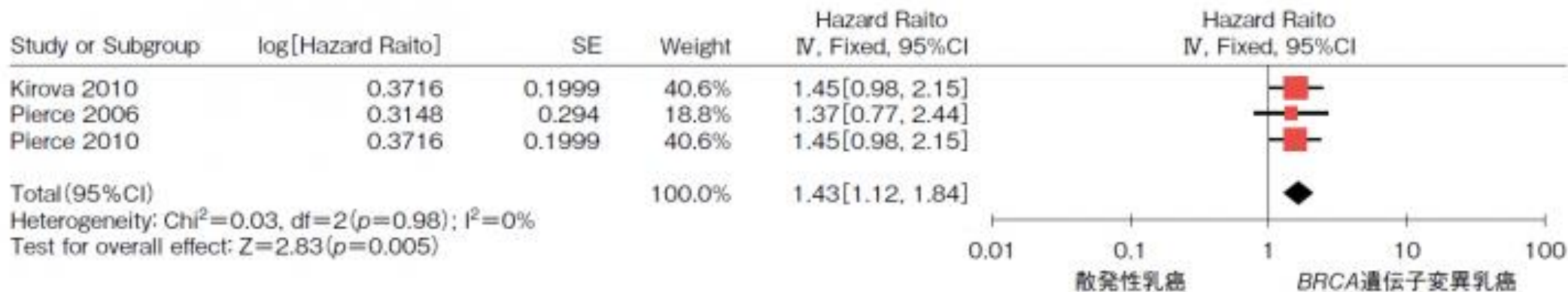


血のつながりのある親族のこと。  
 遺伝情報を共有する割合で、「第一度」「第二度」・・・と分類する。

- 第一度：**1/2**の遺伝情報を共有
- 第二度：**1/4**の遺伝情報を共有
- 第三度：**1/8**の遺伝情報を共有

# 乳がんの術式選択における**BRCA**遺伝子

- **BRCA1/2**遺伝子に変異がある場合、乳がん温存術後の温存乳房内再発率は、散発性乳がんの約**1.4**倍。



- また、温存乳房内再発率は観察期間が長いほど有意に増加する傾向が認められた。

## 乳がんの術式選択における**BRCA**遺伝子

- **BRCA1/2**遺伝子に変異のある場合、対側乳がん発症率が高いことが報告されています。

### 乳がんの診断から10年後の 対側乳がん発症リスク

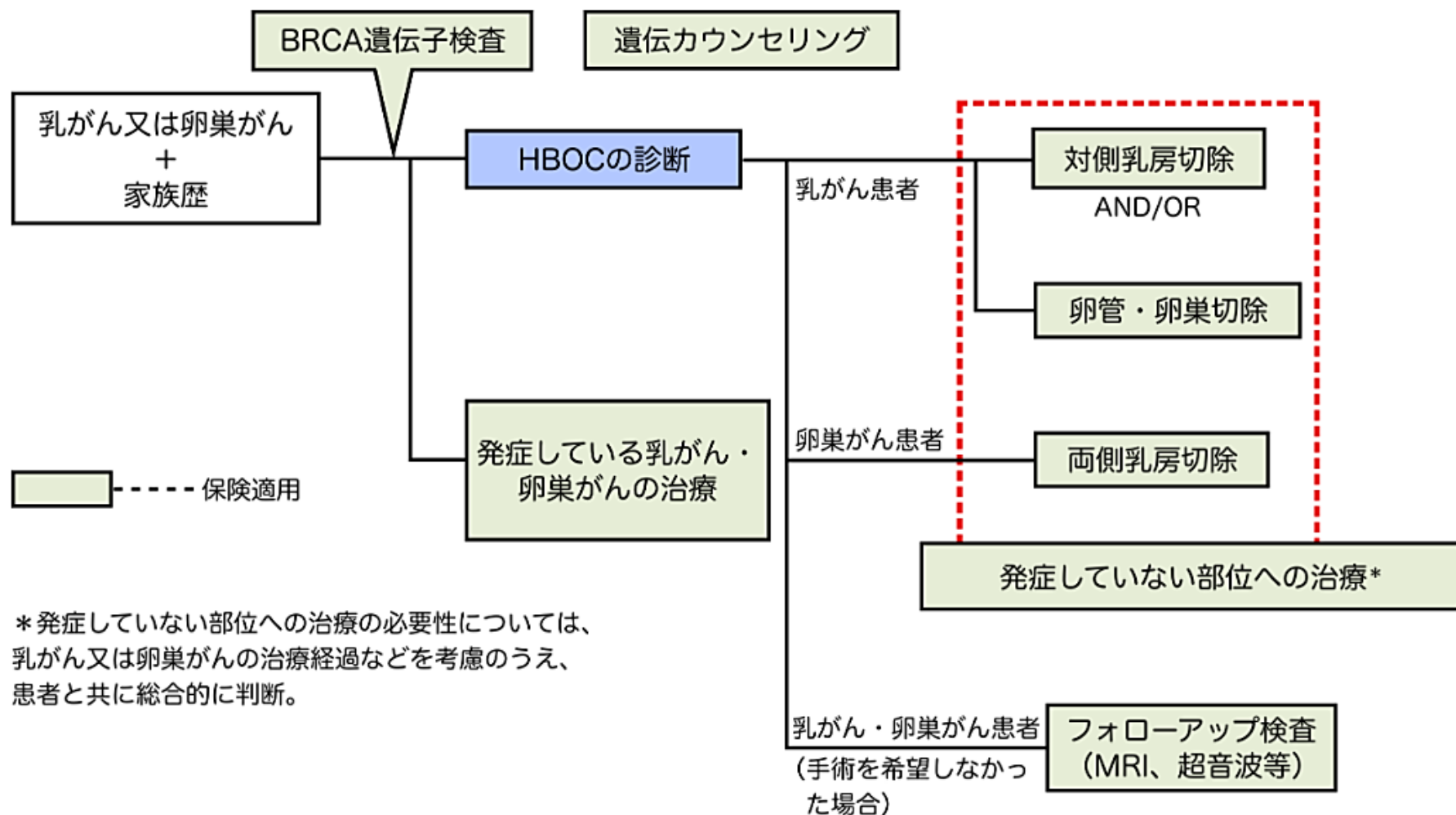
**BRCA**変異あり

**20~42%**

**BRCA**変異なし

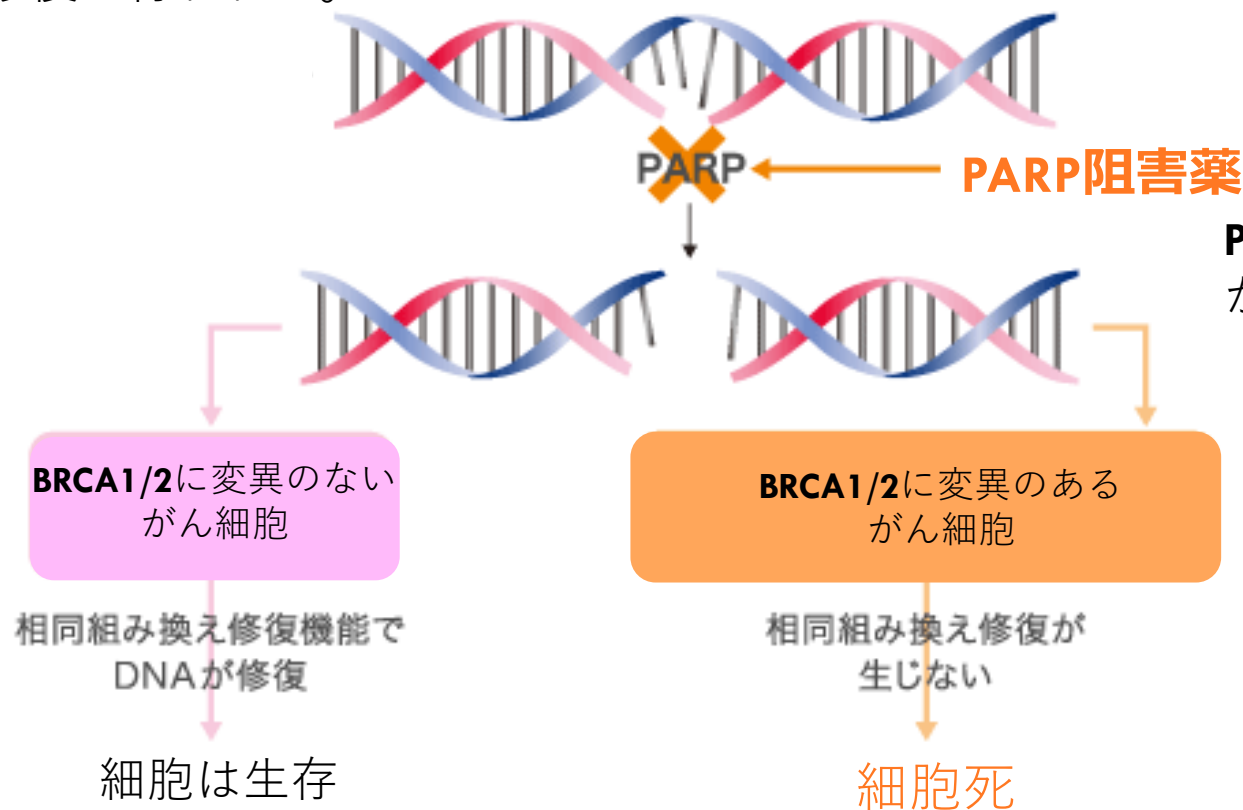
**5~6%**

# 乳がんの術式選択における**BRCA**遺伝子



# 乳がんの再発治療における**BRCA**遺伝子

**DNA**損傷（1本鎖）が生じてても**PARP**（ポリ**ADP**-リボースポリメラーゼ）の働きで、通常は**DNA**の修復が行われる。



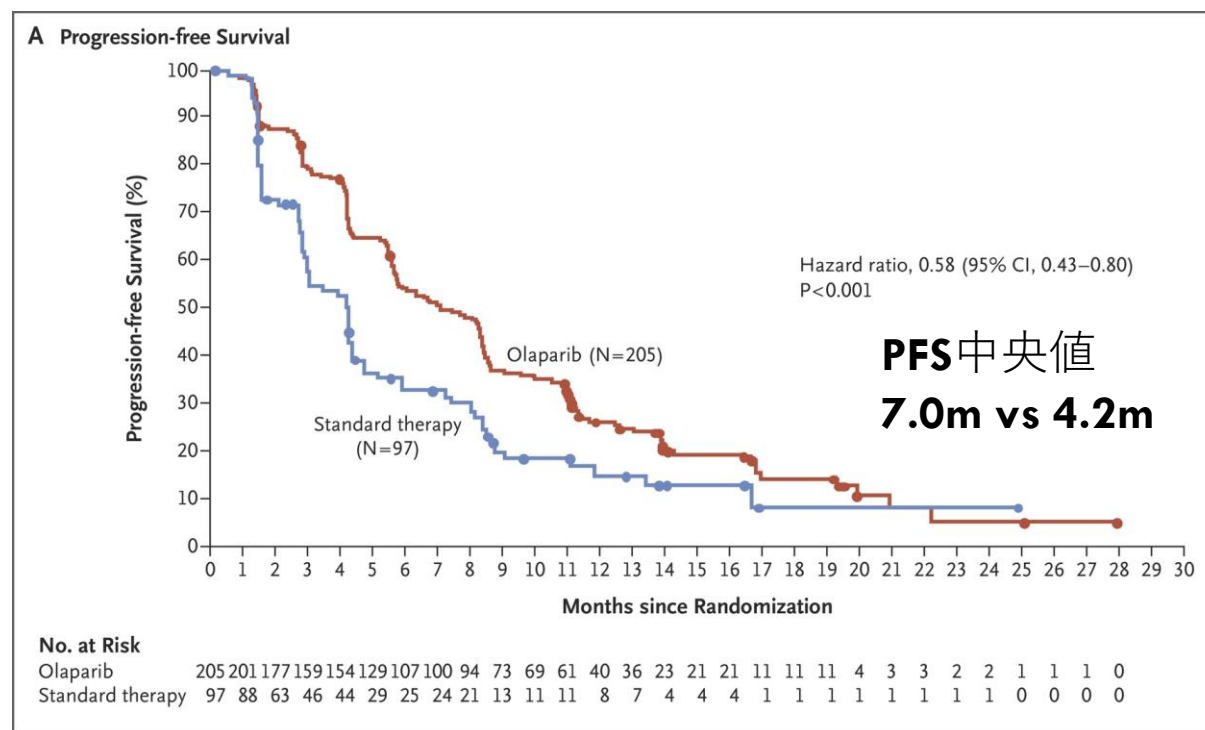
**PARP**（ポリ**ADP**-リボースポリメラーゼ）の働きが阻害されると、**DNA**複製の過程で**2本鎖**切断に

オラパリブ（**PARP**阻害薬）は**BRCA1, BRCA2**に変異のある転移性乳がんで使用可能。

# 乳がんの再発治療における**BRCA**遺伝子

## OlympiAD試験

**BRCA**遺伝子変異陽性でアンソラサイクリン系，タキサン系化学療法薬既治療の**HER2陰性転移再発乳癌302例**（**Olaparib**群：205例 **Standard therapy**群：97例）



✓ **HBOC**と診断された場合のがん検診・  
がん予防

# 乳がん

- **18歳**から自己触診を開始する。
- **25歳**から**6～12ヶ月**に**1回**、医療機関での乳房の視触診を開始。
- **25～29歳**：年**1回**の造影**MRI**を行う。
- **30～75歳**：年**1回**の造影**MRI**とトモシンセシスの併用を考慮したマンモグラフィを行う。
- **75歳以上**：個別に管理を考慮する。
- 乳癌治療後の残存乳腺組織：
  - 年**1回**の造影**MRI**とマンモグラフィを継続する。
- リスク低減乳房切除の選択肢がある。



# 卵巣がん

## <リスク低減卵管卵巣摘出術>

- **35～40歳**で最後の出産が終了し次第施行することが推奨される。
- **BRCA2**は**40～45歳**まで延期可能。

## <卵巣がんの検診>

- リスク低減卵管卵巣摘出術を選択しなかった場合、ベネフィットは不明だが血清**CA-125**検査と経膈超音波検査の併用を医師の判断で**30～35歳**から考慮してもよい。

# 男性乳がん・前立腺がん

## <乳がん>

- 乳房自己触診を**35**歳から開始する。
- 医療機関で**12**ヶ月毎の問診と乳房の視触診を**35**歳から開始する。

## <前立腺がん>

- **45**歳から
  - **BRCA2**病的バリエーション保持者に対して前立腺癌スクリーニングを推奨する。
  - **BRCA1**病的バリエーション保持者に対して前立腺癌スクリーニングを考慮する。

残念ながら、現在の日本で、**HBOC**診療におけるスクリーニング検査や予防的手術を保険診療で受けることができるのは一部の乳がん患者さんと卵巣がん患者さんだけです。

がんを発症していない方の検査や手術は、全て自費診療になります。

✓ 血縁者に**HBOC**の診断を受けた方が  
いらっしゃる場合


# まずは、遺伝カウンセリングをお受けください

## ■ 遺伝カウンセリングの予約

お電話にてお申し込みください。

受付時間 **14:00～16:00**（土・日・祝日・年末年始を除く）

メディカルサポートセンター

 電話番号 **044-979-5591**（直通）

## ■ 遺伝カウンセリングの費用

初診料 **10,000円**

再診料 **3,000円**

# 遺伝カウンセリングの流れ

1. カウンセラーによる問診（主に家族歴をお聞かせいただきます）
2. 医師による**HBOC**、遺伝子検査についての説明
3. 検査実施の意思確認
4. 遺伝子検査（採血）：費用 **50,000円**
5. 約**2~3**週後検査結果

遺伝子変異なし  
一般の乳がん検診

遺伝子変異あり  
乳房**MRI**検査、卵巣がん検診等を含む  
適切な検診の継続、予防的外科治療  
（自費診療）

## HBOC家系の一例

**30**歳代前半で、右乳癌の診断で手術を施行した。

**40**歳代前半で、左乳癌の診断で手術を施行した。

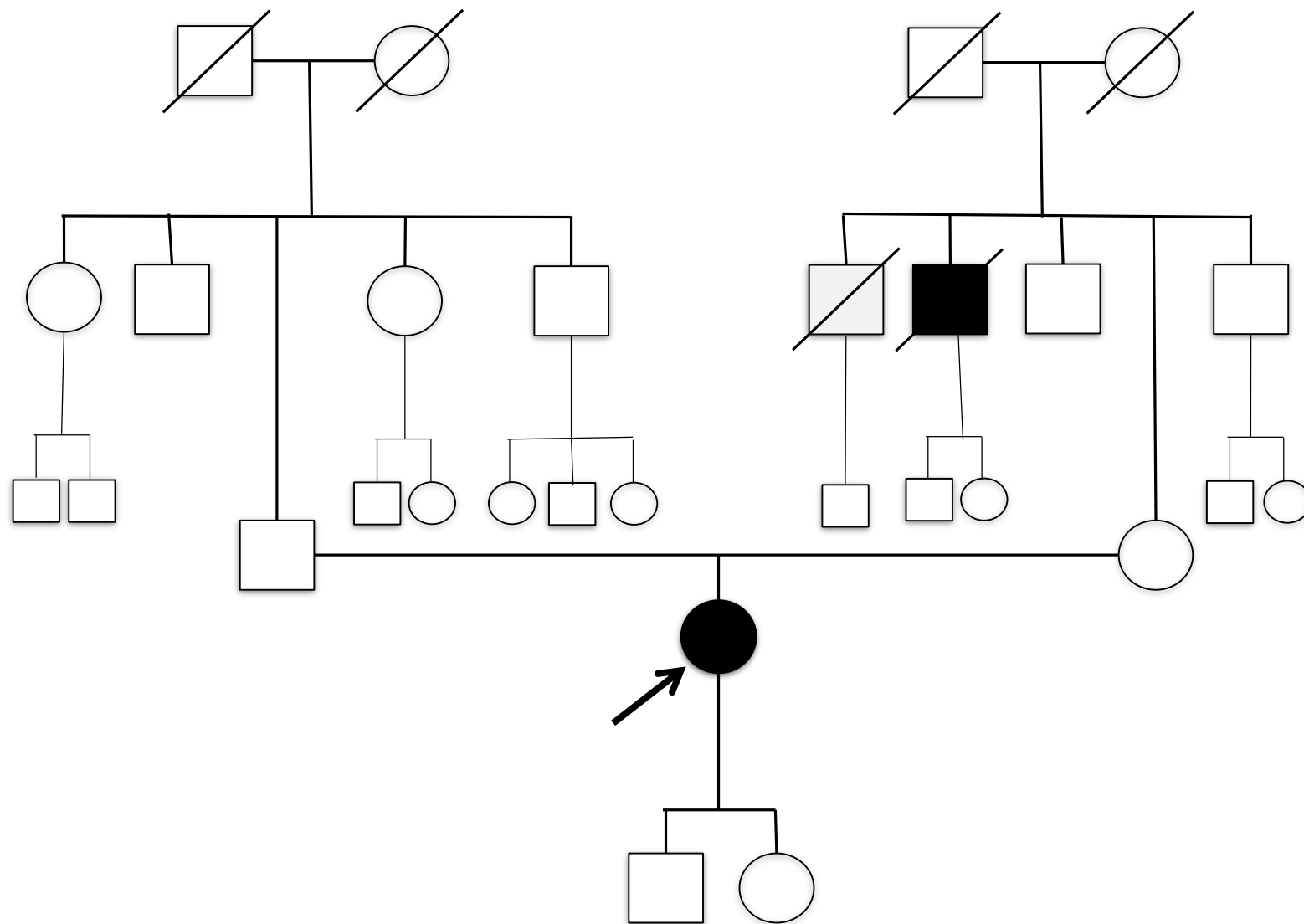
左乳がん術後**1年**で大量腹水が出現し、精査の結果卵巣癌の診断。

抗がん剤治療を行ったのち、手術を施行した。

術後も薬物療法を継続している。

【家族歴】 母方叔父：乳癌（**55**歳） 母方叔父：胃癌

# HBOC家系の一例





# HBOC家系の一例

左乳がんの診断時に、**HBOC**について説明していたが、まだ保険適用になっていなかったため、経済的理由と遺伝性疾患に対する恐怖から検査は希望されなかった。

**BRCA**遺伝子検査は、卵巣癌術後に施行し、**BRCA2**に変異を認めました。

検査結果報告半年後の時点で、子供に（息子**21**歳、娘**19**歳）結果を説明できず悩んでいたため、遺伝カウンセリングを行った。

その後本人から子ども達に、**HBOC**のことを伝えることができ、娘が**20**歳、息子が**25**歳で**BRCA**遺伝子検査を行った。

# HBOC家系の一例

発端者である両側乳がんの女性については、もし**BRCA**遺伝子検査が保険で検査可能であったら、初回の乳がん診断時に**HBOC**の診断がついていたかもしれない・・・。

検査を行ったとしても、その後どのような選択をしたかはわからないが、もしかしたら、**2**回目の乳がんや卵巣癌を予防できたかもしれない。

今回、子**2**人については**HBOC**診断に繋げることができた。  
娘は乳がんのスクリーニング検査を開始している。



「多くの女性が遺伝子診断を受けることができ、その結果、もしがんの危険が高くても、有効な対処法があることを知ってほしいと願っています。」

**The New York Times 14/May/2013**

## おわりに

---

- ✓ 乳がんは、女性にとって一番身近ながんです。
- ✓ 乳癌の約**5%**は**HBOC**
- ✓ **HBOC**について正しい知識を持つことは、乳がん罹患した方の治療に役立つだけでなく、血縁者の健康管理に役立ちます。

ご清聴ありがとうございました。