

特集：遺伝子とがん

BRCA1/2遺伝子生殖細胞系列変異に伴う卵巣癌

Ovarian cancer associated BRCA1/2 germline mutation

菊池 朗

Akira KIKUCHI

要 旨

癌治療の個別化を目的とした癌細胞の遺伝子検査と異なり、生殖細胞系列の遺伝子検査は遺伝性腫瘍の検査であり、個別化治療だけではなく、特定の癌に罹患しやすさを判定し、発癌の予防と早期発見に役立てることも目的としている。本稿では遺伝性腫瘍である遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）の卵巣癌について詳述する。

卵巣癌の約半数がIII/IV期であり、根治が難しい場合も多い。HBOC卵巣癌は卵巣癌全体の10-15%とされているが、予後の悪いIII/IV期に限れば23.5%とする報告がある。遺伝子変異保因者に対するリスク低減卵巣卵管摘出術は卵巣癌の発症を80%減少、総死亡リスクを77%低下させる。また、卵巣癌を発症してもPARP阻害薬が有効である。PARP阻害剤は近いうちに日本でも認可される予定である。III/IV期の卵巣癌の約1/4が、リスク低減卵巣卵管摘出術で予防可能であり、また発症してもPARP阻害剤による予後改善が期待できる。

I. はじめに

遺伝子と発癌に関して論じる前にまず理解すべきことは、「生殖細胞系列」の遺伝子変異と「体細胞系列」の遺伝子変異の違いである。「生殖細胞系列」に遺伝子変異があるということは体のすべての細胞に遺伝子変異があるということを意味している。つまり次世代に遺伝子変異が引き継がれ（遺伝し）得るということである。遺伝性腫瘍の遺伝子変異が該当し、最近有名になってきた遺伝性乳癌卵巣癌症候群（Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome: HBOC）はBRCA1/2の生殖細胞系列の遺伝子変異による遺伝性腫瘍である。生殖細胞系列の遺伝子変異の検査は非腫瘍組織（通常血液）で行われる。その目的は特定の癌に罹患しやすさを判定し、発癌の予防と早期発見に役立てること、そして癌細胞の特徴を明らかにして個別化治療を行うことである。体細胞系列の遺伝子変異は癌細胞のみの遺伝子変異であり、その遺伝子検査は癌細胞を検体として個別化治療を目的にして行われる。婦人科領域では体細胞系列の遺伝子変異による治療の個別化はまだ一般的ではなく、生殖細胞系列の遺伝子変異による遺伝性腫瘍

の診療が主に行われている。婦人科領域の遺伝性腫瘍は3つあり、HBOC、Lynch症候群（子宮体癌、大腸癌など）が多く、Peutz-Jegher症候群は極めて稀である。Lynch症候群は本特集の野上医師の「大腸」の項に、当院の遺伝カウンセリングおよびBRCA1/2遺伝子検査の立ち上げと現状は三富看護師の項に、またHBOCの乳癌は金子医師の「乳腺」に譲る。従って本稿では以後はHBOC、特にBRCA1/2の生殖細胞系列の遺伝子変異陽性者に発生する卵巣癌（HBOC卵巣癌）に焦点をおいて記載する。

II. 卵巣癌について

まずHBOCが婦人科で注目を集めている理由を理解するには、卵巣癌の病態を理解することが必要である。婦人科癌の中で頻度が多い癌種は、子宮頸癌、子宮体癌及び卵巣癌の3つである。卵巣癌は近年増加しているが、卵巣癌の発症率はまだ子宮頸癌や子宮体癌より低率である（図1）。しかし、卵巣癌の死亡数は子宮頸癌や体癌より圧倒的に多く（図2）、3つの婦人科癌の中で最も予後不良である。卵巣癌の半数はIII/IV期の進行癌であることが大きな理由である。図3は当院の卵巣癌の全生存率であるが、I/



図1 子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がんの発症率の年次推移
 国立研究開発法人国立がん研究センター がん対策情報サービスグラフデータベース (http://gdb.ganjoho.jp/graph_db/index?lang=ja) より改変。

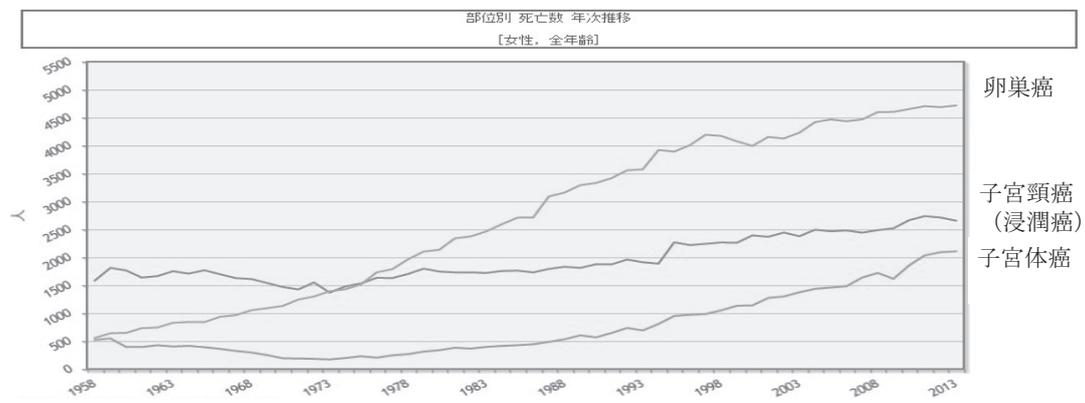


図2 子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がんの死亡数の年次推移
 国立研究開発法人国立がん研究センター がん対策情報サービスグラフデータベース (http://gdb.ganjoho.jp/graph_db/index?lang=ja) より改変。

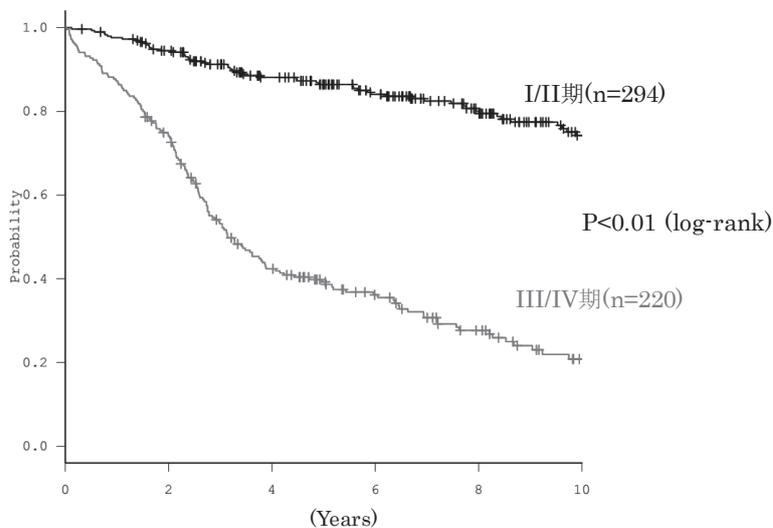


図3 卵巣がんの長期予後 (全生存率)
 新潟県立がんセンター新潟病院 (1991年-2013年)

II期と比較して、III/IV期は有意に予後不良である。III/IV期はリンパ節転移、腹膜播種や遠隔転移を伴っている進行癌であるが、腫瘍減量手術と化学療法の併用が有効である。III/IV期でも長期生存例も珍しくないが、担癌生存が多く、5年以降も生存率は低下する。本邦で行われた臨床試験（JGOG3016）の結果、標準化学療法であるTC（パクリタキセル/カルボプラチン）療法に比較しdose dense TC療法はII-IV期の卵巣癌の予後を有意に改善することが明らかになり、世界のガイドラインを書き換えた。しかし、その上乗せ効果は3年生存率で約7%にすぎない¹⁾。また、近年TC療法に分子標的薬であるベバシズマブの併用も行われているが、ベバシズマブの併用は無増悪生存期間を延長させるが、全生存期間には有意差は認められなかった²⁾。このように進行卵巣癌の予後を改善することは簡単ではない。このように婦人科腫瘍医にとって卵巣癌の予後改善は最大の課題である。

Ⅲ. 遺伝性乳癌卵巣癌症候群とは

BRCA1やBRCA2は、DNA損傷修復などゲノム安定性維持に関わっている遺伝子である。HBOCは生殖細胞系列でのBRCA1/2遺伝子変異により、乳癌や卵巣癌などの癌の罹患確率が高くなる症候群であり、常染色体優性の遺伝形式を示す。乳癌の生涯発症リスクはBRCA1遺伝子変異陽性で39-87%、BRCA2遺伝子変異陽性で26-91%、卵巣癌はそれぞれ約40-60%、約10-20%程度である^{3) 4)}。前立腺や膵臓癌の発症頻度も高くなるとされている。HBOCは乳癌の3-5%、卵巣癌の10-15%程度とされており、また米国及び英国のデータからはBRCA遺伝子変異保因者は1/400-500と推定されている⁵⁾。最近25の遺伝性疾患、57の原因遺伝子の日本人の遺伝子変異の頻度が報告された。BRCA1で1/345、BRCA2で1/185であり、最も頻度の多い遺伝性疾患の一つであった¹⁵⁾。しかもこのデータには欠失や挿入の変異は含まれておらず、実際の頻度はもっと高いと考えられる。卵巣癌の生涯発症リスクは乳癌に比べて低率であるが、婦人科医がHBOC卵巣癌対策を重視する理由は、HBOC卵巣癌はほとんどがIII/IV期であり、上述したように一度発症したら根治が難しいためである。ちなみに日本人を対象とした研究で卵巣癌に占めるHBOC卵巣癌の頻度は、95例中12例（12.6%）、進行期別ではI/II期44例中0例、III/IV期51例中12例（23.5%）と全例がIII/IV期であった⁶⁾。

Ⅳ. HBOC卵巣癌と遺伝子検査の意義

卵巣癌の検診は無効と考えられてきたが、最近一般集団を対象とした卵巣癌検診（経膈超音波+血清CA125値）が有効である可能性を指摘した論文が発

表された⁷⁾。類内膜癌や明細胞癌など、子宮内膜症を発生母地とし比較的進行のおそい卵巣癌では、子宮内膜症を超音波検査で経時的に観察することで早期発見が可能な場合があり、検診が有効かもしれない¹⁴⁾。しかし類内膜癌や明細胞癌は頻度が低い組織型であり、現時点では卵巣癌全体としては検診では予後改善させることは困難と考えられている。特にHBOC卵巣癌を検診（サーベイランス）で改善することは難しいであろう。なぜなら、HBOC卵巣癌は組織学的にはほとんどが高異型漿液性癌であるためである。高異型漿液性癌は形態的に卵管上皮に類似しており、腹膜播種を伴った進行癌で発見されることが多い。子宮筋腫などの経過観察のために超音波検査を行い、卵巣にも異常がない事を確認したにも関わらず、数か月後腹膜播種、大量腹水を伴った状態で発見されることが時に経験される。なぜ数カ月前に卵巣に異常が無かったのに突然播種を伴った進行癌で見つかるのか、また上皮の無い卵巣に卵管上皮に類似した癌が発生するのか、長い間の謎であった。近年、高異型漿液性癌は卵管上皮に上皮内癌として発生し、これが播種して卵巣癌が発生すると考えられるようになってきた⁸⁾。この仮説であれば、やはり上皮のない腹膜に高異型漿液性癌が発生する腹膜癌も説明可能であり、現在は卵巣、卵管、腹膜の高異型漿液性癌は同一疾患と考えられている。高異型漿液性癌の場合には、卵巣を経膈超音波でみて早期発見しようとする試みは、転移を診断することで、癌を早期発見しようとする試みであり、理論的にも無効に思える。実際NCCNガイドラインでも卵巣癌未発症のBRCA1/2遺伝子変異陽性者に対してはリスク低減卵巣卵管切除術を推奨しており、検診（サーベイランス）はリスク低減卵巣卵管摘出術を選択しない場合に医師の裁量で考慮しても良いかもしれない、と記載しているに過ぎない。

リスク低減卵巣卵管摘出術は卵巣癌の発症を80%減少、乳癌発症リスクも50%低下させ、総死亡リスクを77%低下させる⁴⁾。poly ADP-ribose polymerase-1 (PARP) とは1本鎖DNA修復酵素であり、PARP阻害剤はHBOC乳癌やHBOC卵巣癌に有効性が報告されている^{9) 10)}。正常な細胞では、PARP阻害剤がPARPによるDNAの修復作業を阻止しても、他のDNA修復（相同組換え修復）機能であるBRCA1/BRCA2タンパク質が存在するため、正常な細胞は生き残る。しかし、BRCA1/BRCA2タンパク質がないHBOC卵巣や乳癌細胞ではDNA修復のメカニズムが機能せず癌細胞は死滅する。再発HBOC卵巣癌においてPARP阻害剤の1つであるニラパリブ投与群の無増悪生存期間21.0ヵ月、プラセボ投与群5.5ヵ月（ハザード比0.27, 95%信頼区間 [CI] 0.17 ~ 0.41）という驚異的な成績が報告されている¹⁰⁾。PARP阻害剤は

近いうちに日本でも認可される予定である。上述したように卵巣癌の10-15%、予後の悪いIII/IV期の卵巣癌の約1/4を占めるHBOC卵巣癌に限れば、リスク低減卵巣卵管摘出術で予防可能であり、また再発したとしてもPARP阻害剤が有効である。

V. 遺伝子検査とカウンセリングの現状

生殖系列及び体細胞系列(癌細胞)の遺伝子検査は、今後卵巣癌だけでなく多くの癌で盛んに行われるであろう。それも単一遺伝子変異の検査から、複数遺伝子のパネル検査へ、そして、全エクソーム、全ゲノム解析へと進化することが予測される。体細胞遺伝子検査は基本的には体細胞変異の同定を目的としているが、生殖細胞系列遺伝子変異が発見される可能性がある。例えば癌細胞を用いた検査で、BRCA1/2などの遺伝性腫瘍の原因遺伝子を調べ病的変異が見つかった場合、体細胞のみの遺伝子変異である場合と、生殖細胞系列の遺伝子変異である場合の両方の可能性がある。癌細胞で遺伝性腫瘍の原因遺伝子を調べることは、遺伝性腫瘍の拾い上げをする(スクリーニング)という側面がある。生殖細胞系列だけでなく、体細胞系列の遺伝子検査でも生殖細胞系列の遺伝子変異が疑われる場合があることを検査実施前に十分に説明することが必要であり、結果によっては遺伝カウンセリングの提供が強く推奨される。

それでは検査前の説明、結果の告知、そして遺伝カウンセリングは誰が行うべきであろうか? 「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」には、遺伝カウンセリング担当者として、「臨床遺伝専門医」と「認定遺伝カウンセラー」を挙げている。しかし、既発症者の「遺伝学的検査の事前の説明と同意の取得・了解の確認は、原則として主治医が行う」、「遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については、すべての医師が習得しておくことが望ましい」や「遺伝学的検査・診断を担当する医師および医療機関は、必要に応じて、専門家による遺伝カウンセリングを提供するか、または紹介する体制を整えておく必要がある」などの記載もある¹¹⁾。既発症者の遺伝性腫瘍の診療は主治医が担当して、必要があれば臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーが補助する、と解釈できる。臨床遺伝専門医制度委員会及び認定遺伝カウンセラー制度委員会のホームページの名簿には、2017年12月の時点で新潟県に在籍する臨床遺伝専門医は23名、認定遺伝カウンセラーは5名となっている^{12) 13)}。さらに臨床遺伝専門医は産科、小児科や神経内科を専門とする医師が多く、腫瘍を専門とする臨床遺伝専門医は数名のみである。新潟県では癌の遺伝子検査をすべて臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーが担当するは困難である。

VI. 最後に

臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー不足は新潟県だけでなく、多くの地域で直面している問題である。先日ある遺伝関連の学会では検査前の説明に看護スタッフを活用したらどうか、という意見がでていた。遺伝情報に基づいた癌医療は既に始まっているし、その流れは止められない。たまたし医学の進歩に医療がついて行っていないと感じる。今後当院でも癌専門病院として生き残るためには、癌の遺伝診療に関して院内での議論と体制整備が急務であろう。

文 献

- 1) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al: Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 374(9698): 1331-1338, 2009.
- 2) Robert A. Burger, M.D., Mark F, et al: Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 365(26):2473-2483, 2011.
- 3) Robson M, Offit K. Clinical practice: Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 357(12): 154-162, 2007.
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1.2018. [引用2017-11-26] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
- 5) GeneReviews. [引用2017-12-13] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
- 6) Sakamoto I, Hirotsu Y, Nakagomi H, et al: BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients with ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Cancer* 122(1):84-90, 2016.
- 7) Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al: Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 387(10022):945-956, 2016.
- 8) Nik NN, Vang R, Shih IeM, et al: Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Annu Rev Pathol* 9: 27-45, 2014.
- 9) Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al: Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *J Clin Oncol* 33(3):244-250, 2014.
- 10) Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al: Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 375(22):2154-2164. 2016.
- 11) 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2011年2月, 日本医学会 [引用2017-11-26] <http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
- 12) 臨床遺伝専門医制度委員会. [引用2017-12-13] <http://www.jbmg.jp/list/senmon.html>
- 13) 認定遺伝カウンセラー制度委員会. [引用2017-12-13] <http://plaza.umin.ac.jp/~GC/About.html>
- 14) 小林浩: 卵巣がん検診. *日本臨床*. 70(増刊号4): 537-542. 2012.
- 15) Yamaguchi-Kabata Y, Yasuda J, Tanabe O, et al: Evaluation of reported pathogenic variants and their frequencies in a Japanese population based on a whole-genome reference panel of 2049 individuals. *J Hum Genet*. 2018(2):213-230, 2017.