

癌看護フォーラム21 基調講演1

「遺伝とがんーがんと遺伝」

高知大学医学部附属病院
乳腺センター／臨床遺伝診療部
杉本 健樹

平成30年11月22日(土) 浜松医療センター 3階 講堂

本日の内容

- なぜ、今、遺伝学が必要なのか？
- 遺伝学の基本
- 遺伝性腫瘍のがん発症メカニズムと特徴
- がん診療の中で遺伝性腫瘍を見逃さないために
- 家族歴聴取の必要性和むずかしさ
⇒ 事例検討で

なぜ、今、遺伝学が必要なのか？

1. コンパニオン診断
リンパーザ[®] (オラパリブ) と BRCA 遺伝子検査
2. 「がんゲノム医療」で見つかる遺伝性腫瘍

リンパーザ(オラパリブ)という薬を知っています？

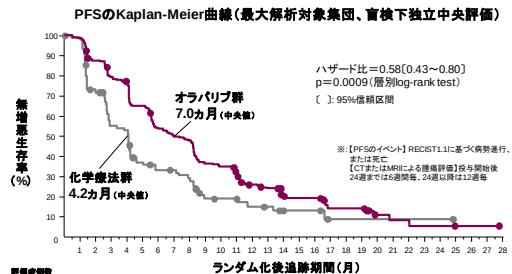
1. 知らない
2. 知っている
3. 乳癌での適応がわからない
4. 乳癌での適応を知っている
5. まだ、対象の患者がいない
6. すでに投与している患者がいる

リンパーザとは？

- PARP阻害剤 DNAの2重らせんの一本を切断して修復する蛋白PARPを阻害する薬
- 卵巣癌では？ 再発卵巣癌ではプラチナ製剤で効果があつた後の維持療法で使用される
- 乳癌では？ HER陰性進行再発乳癌でBRCA遺伝子検査をうけて病的変異が陽性の場合にのみ使用できる
- 乳癌では適応の前提が、遺伝性乳がん卵巣がんの患者であること

国際共同第Ⅲ相試験(OlympiA)

無増悪生存期間(PFS): 主要評価項目



Ridboon M, et al. N Engl J Med. 2017; 377(8): 523-533. [アストラゼネカ社による研究発表資料]
アストラゼネカ株式会社 社内資料(承認申請資料)

当院のオラパリブのコンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査の保険適用前の検討

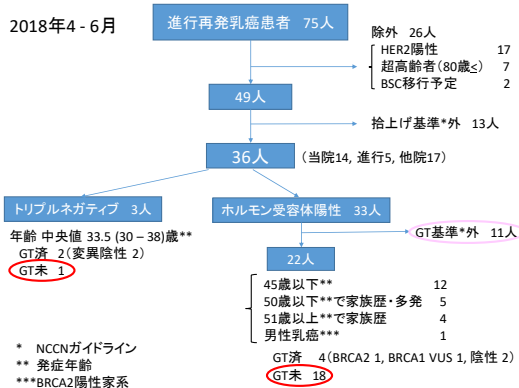
【目的】乳癌診療の現場でコンパニオン診断としてBRCA遺伝学的検査が保険適用になった場合にどう対応すべきか当院の現状を分析した

【対象と方法】2018年4 - 6月（保険適用前3ヶ月間）に当科で治療を受けた進行再発乳癌患者75人を対象に、オラパリブ（リンパーザ[®]）の適応のある患者でNCCNの検査基準を満たす患者を抽出する

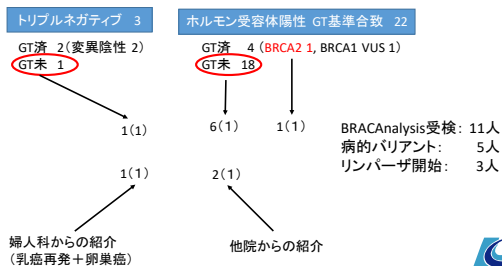
2018年10月12日 「日本人類遺伝学会 第63回大会」で発表



2018年4 - 6月



保険適用後のBRCAAnalysis診断システムの実施状況(2018年8 - 11月)



コンパニオン診断の問題点

- 既知の病的バリエントを有する患者も再検査が必要?
 - 既知のBRCA2変異陽性患者およびBRCA2陽性家系の男性乳癌患者が受検した
- 急増する遺伝学的検査と遺伝カウンセリングへの対応は?
 - 従来からHBOC診療を行っている施設では十分対応可能
- 従来の遺伝診療との違いは?
 - 入り口が薬物療法のコンパニオン診断なので、Informed Choiceを強調しすぎない配慮も必要



最近、話題の「がんゲノム医療」って何するの？

- ・「がんゲノム医療」という言葉は？
 1. 聞いたことがない
 2. 聞いたことがある
- ・「がんゲノム医療」の内容を知っていますか？
 1. 知っている
 2. 知らない

Precision Medicine Initiative

- ・オバマ大統領

Jan. 2015

Precision Medicine Initiative

- Precision とはPersonalizedよりもより精密にという意味
- 約250億円の予算を確保
 - ✓ 150億 NIH 100万人以上のゲノム情報 環境因子・ライフスタイルの健康維持や疾病発症に与える影響を調べ治療法を開発する。
 - ✓ 80億 NCI がんゲノム解析とドライバー変異の同定 によるがん治療法の確立。
 - ✓ 12億 FDA イノベーション推進のための審査体制のサポート
 - ✓ 6億 National Coordinator for Health Information Technology 散在するデータ利用のための運用基準・標準規格の開発とセキュリティの保護

「がんゲノム医療」とは？

- がん細胞の遺伝子を検査(次世代シーケンサー(NGS)を用いてがんの遺伝子を網羅的に調べる。)例)NCCオコパナル
- がんの増殖を牽引する遺伝子の変異(ドライバー変異)を見つけて、分子標的薬を選択して治療する

➤何でこんなことができるようになったのか？

⇒遺伝子解析技術の飛躍的な進歩

- ◆1990 - 2003年「ひとゲノム計画」1人の全ゲノムの解析に13年の時間と約4500億円の費用がかかった
- ◆現在 1台のNGS(世界では数万台)で1日で500人分の全ゲノム解析ができ、1人当たり10万円程度で費用ができる
- ◆一人当たりの解析時間は約1/5,000で、1日に数十万人分の解析ができる。そして、費用は1/5,000,000



厚生大学備前

Press Release

平成 30 年 4 月 19 日
 所在地 備前市から・備前川河原
 講 師 坂 本 大輔 氏(内職 4 月 19 日)
 参加者 専門員 岡井 氏(内職 4 月 19 日)
 出席者数 0 2 - 0 2 0 3 - 1 1 1 人

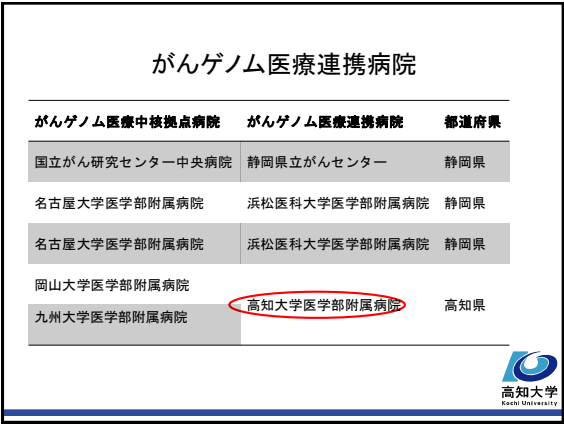
がんゲノム医療中核養成施設開設の概要について

平成 30 年 2 月 16 日(土)開催された「第 1 回がんゲノム医療中核養成施設開設研究会」に関する報告、今後の取組を報告すると、平成 30 年 2 月 16 日(土)から 2 月 17 日(日)の両日開催されたがんゲノム医療中核養成施設として開催することとしましたので、ご通知させていただきます。

会場、会場 2 号室にて、がんゲノム医療中核養成施設開設から、施設運営運営するがんゲノム医療推進施設の申請を支援に提供いたします。本年度中にも、同推進施設を運営できる予定です。

広島大学病院
 東京大学病院
 国立がん研究センター東病院
 京都府立大学病院
 東京大学医学部附属病院
 国立がん研究センター中央病院
 名古屋大学医学部附属病院
 京都大学医学部附属病院
 大阪大学医学部附属病院
 大阪大学病院
 大阪大学病院
 九州大学病院
 九州大学病院

※ 施設開設は平成 30 年 4 月 1 日から平成 31 年 3 月 31 日までとなります



「がんゲノム医療」のスタートは？

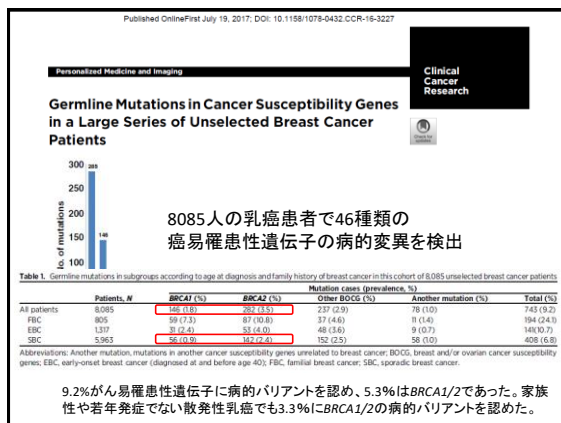
- NCCオンコパネル(国立がん研究センターで開発)が先進医療Bでスタート
- 350人の症例集積を目標(11/1で締め切った)
- NCCオンコパネルとは？
- 114個の遺伝子と12個の融合遺伝子をがん細胞と生殖細胞(採血)の両方で調べる
- 残念ながら、Actionable gene mutationは50%で、そのうちの20%がDrugable(全体では10%で治療法が見つかる)

変異・増幅/機能喪失対象遺伝子										融合対象遺伝子
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK					
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/NF2	RAD51C	AKT2					
AKT1	CTNNB1	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF					
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	ERBB4					
AKT3	DOR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2					
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3					
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1					
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1					
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2					
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA					
ATM	ERBB4	KRAS	NTSC2	SMARCA4/BRG1	RET					
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	ROS1					
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO						
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3						
BARO1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1						
BC12L11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53						
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1						
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL						
BRCA2	FLT3	MET	POLD1							
CCND1	GNA11	MLH1	POLE							
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI							
CDK4	GNA5	MSH2	PTCH1							
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN							
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1							

乳癌の分子標的薬の標的遺伝子4個

変異・増幅/機能喪失対象遺伝子										融合対象遺伝子
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK					
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/NF2	RAD51C	AKT2					
AKT1	CTNNB1	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF					
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	ERBB4					
AKT3	DOR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2					
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3					
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1					
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1					
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2					
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA					
ATM	ERBB4	KRAS	NTSC2	SMARCA4/BRG1	RET					
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	ROS1					
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO						
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3						
BARO1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1						
BC12L11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53						
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1						
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL						
BRCA2	FLT3	MET	POLD1							
CCND1	GNA11	MLH1	POLE							
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI							
CDK4	GNA5	MSH2	PTCH1							
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN							
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1							

遺伝性腫瘍の原因遺伝子 22



なぜ、今、遺伝性腫瘍の診療が必要なのか？

- 遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)ではBRCA遺伝子検査で進行再発乳癌の治療薬(リンパーザ)が選択できます
- 「がんゲノム医療」が来春保険適応になると、予期していなかった遺伝性腫瘍が見つかる可能性があります
- この人たちに対応するためにはがん診療に関わるすべての医療者が

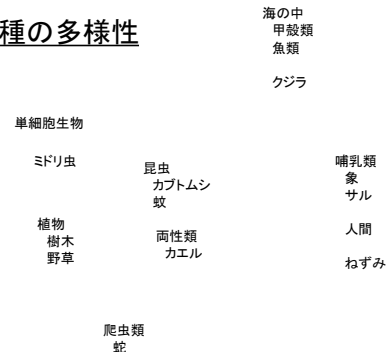
遺伝学の基本

遺伝学の最も基礎的な部分「多様性と遺伝」
そして、メンデルの法則を学びましょう

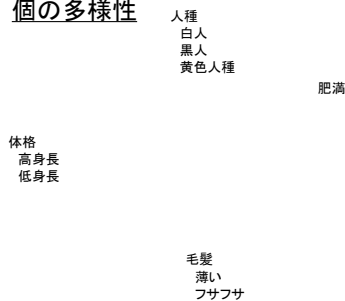
遺伝学 (Genetics)

- 定義「遺伝学 (Genetics) とは、遺伝 (Heredity) と多様性 (Variation) の学問で、遺伝と多様性は遺伝子 (Genes) で制御されている。」
- 英語では、
 - Genetics とは Gene で制御される Heredity と Variation の学問である
- 日本語では
 - 遺伝学 とは、遺伝子で制御される遺伝と多様性の学問である
 - Gene (遺伝子) と Heredity (遺伝) に同じ言葉が使われているので、遺伝子または DNA が受け継がれる遺伝 (Heredity) だけを意味していると勘違いしているひとが多い

種の多様性



個の多様性



もし、遺伝子 (Gene) が変異しないものであれば？

- 種の多様性が生じない
- 生命が発生した時点から遺伝子変異がなければ、進化がなく環境変化に対応できず、生命が絶滅していた。
- 個の多様性が生じない
- 人間ができたときから遺伝子変異がなければ、みんな同じ体型・同じ顔で同じような病気に係り、人間という種が絶滅する

遺伝性疾患は人間には不利な性質ですが、その人の多様性(個性)のひとつです。
みな同じようにいくつかの遺伝性疾患の種はもっています。遺伝子変異や遺伝性疾患という言葉に偏見を持たないようにしましょう。

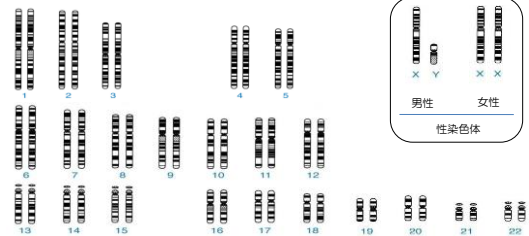
遺伝子の正体

- 遺伝子は、ヒトの体の「設計図」のようなものです。遺伝子には、体をつくるための情報や体の機能を維持するための情報が含まれています。
- 遺伝子の情報は、DNA という物質に A, T, G, C の4つの暗号の並び方(塩基配列)で書きこまれています。
- 遺伝子の塩基配列は、基本的には人類でほとんど共通していますが、ひとりひとりで少しずつ違いのある部分があります。
- この違いが、髪や皮膚の色などの身体的特徴の違いや病気のなりやすさなどの体質の違いと関連しています。

ファルコ提供 H80Cブック その他ツール

ヒト染色体

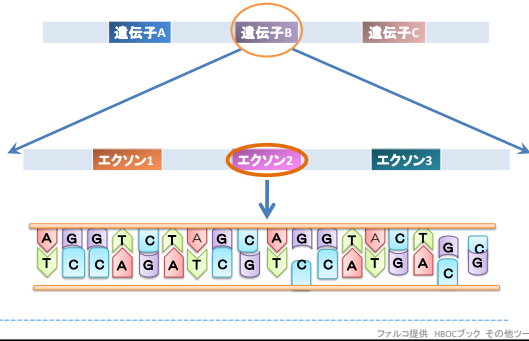
常染色体



- ヒトは、22種類の常染色体を2本ずつ持っています。
- 1本は父親から、もう1本は母親から、受け継いでいます。
- 性別に関係している染色体が性染色体です。

ファルコ提供 H80Cブック その他ツール

遺伝子・エクソン

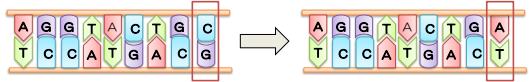


遺伝子(Gene)とその仕事

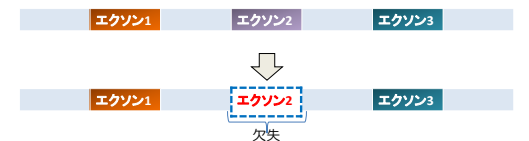
- 人間の遺伝子の文字数は約3億4千万個で、36兆個ともよばれる身体の細胞すべてが同じ遺伝情報を持っている
- 遺伝子のDNAの配列からRNAに翻訳してたんぱく質を作る
- A, T, C, Gの4文字は3文字毎にひとつのアミノ酸をコードしている(トリプレット・コドン)。4 x 4 x 4 = 64通りのコドンがある
- アミノ酸は20種類なので合成開始、終了をいれても22種類のコドンで足りる。

遺伝子の変異の例

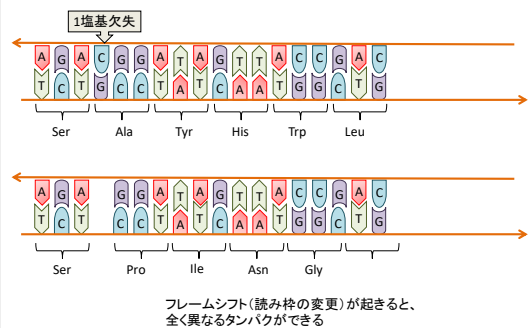
塩基配列の変化



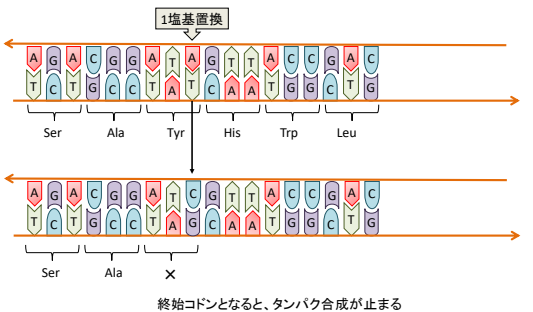
遺伝子の構造の変化



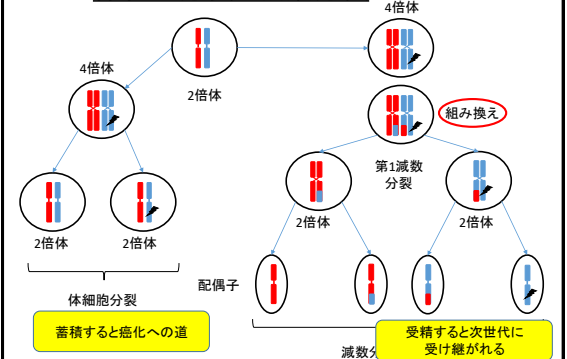
遺伝子配列の変化が起こると？



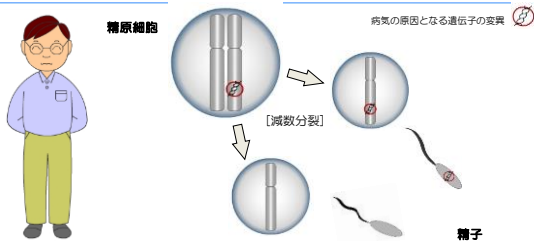
遺伝子配列の変化が起こると？



体細胞分裂と減数分裂



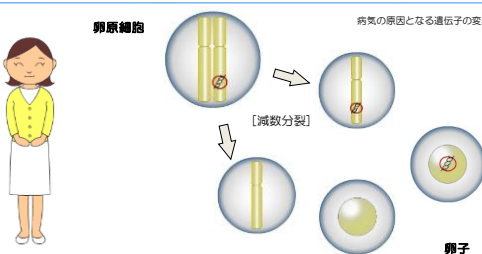
減数分裂と精子形成



- 精子を作る過程（減数分裂）で各染色体は1本ずつ分配されます。
- もし病気の原因となる遺伝子の変異がある場合、 $1/2$ （50%）の確率で、精子に引き継がれます。

ファルコ提供 HBOCブック その他ツール

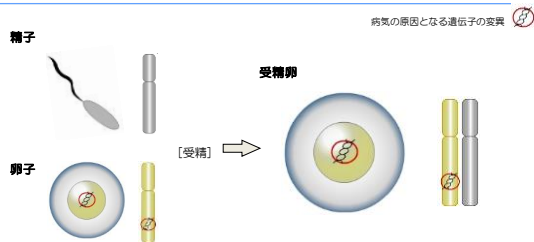
減数分裂と卵子形成



- 卵子を作る過程（減数分裂）で各染色体は1本ずつ分配されます。
- もし、病気の原因となる遺伝子の変異がある場合、 $1/2$ （50%）の確率で、卵子に引き継がれます。

ファルコ提供 HBOCブック その他ツール

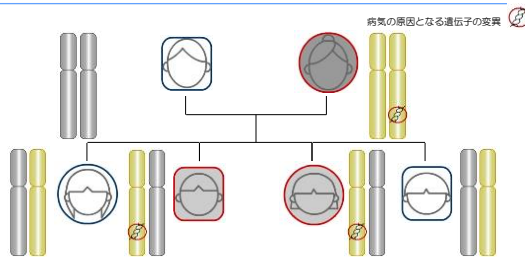
受精



- 1個の精子と1個の卵子が受精して、1個の受精卵になります。
- 受精卵の各染色体は、父親から1本、母親から1本が受け継がれています。

ファルコ提供 HBOCブック その他ツール

常染色体優性遺伝



- もし、母親に病気の原因となる遺伝子の変異がある場合、それを子どもが受け継ぐ可能性は、 $1/2$ （50%）です。

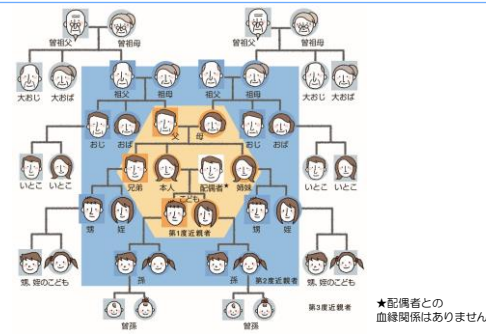
ファルコ提供 HBOCブック その他ツール

血縁者の近親度

- 遺伝的な情報をどの程度共有しているかを「〇度近親」として表します：
 - 第1度近親者（遺伝情報を1/2共有）
 - ⇒ 親、子、きょうだい（兄、姉、弟、妹）
 - 第2度近親者（遺伝情報を1/4共有）
 - ⇒ 祖父、祖母、孫、おじ、おば、めい、おい
 - 第3度近親者（遺伝情報1/8共有）
 - ⇒ いとこなど
- 法律などで使われる「1親等、2親等」とは異なります。

ファルコ提供 HBOCブック その他ツール

血縁者と近親度（図）



★配偶者との血縁関係はありません

ファルコ提供 HBOCブック その他ツール

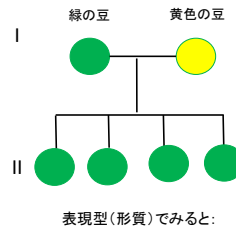
メンデルの法則



グレゴール・ヨハン・メンデル
(独: Gregor Johann Mendel,
1822 - 1884年)

- 優性の法則
- 分離の法則
- 独立の法則

優性の法則

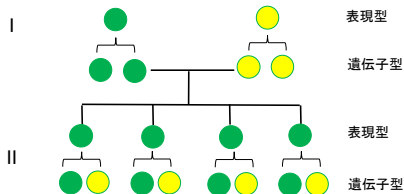


メンデルはエンドウの背丈の高低に着目しましたが、ここでは豆の色に置き換えて

- 緑の豆の花のめしべに黄色のおしべの花粉を
- 黄色の豆の花のめしべに緑のおしべの花粉を交配すると
- 子孫(第2世代)すべて緑の豆になる

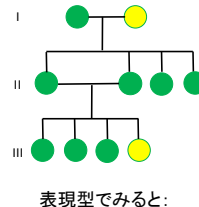
優性の法則を遺伝子型で説明

遺伝子のことをメンデルは粒子と呼んでいました



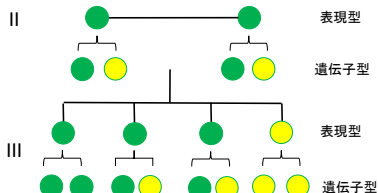
- 第2世代では優性遺伝子の表現型のみが現れる(優性の法則)

分離の法則



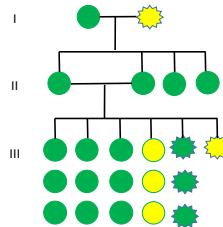
- 第2世代で自家交配を行うと緑と黄色が3:1の比率で生じる
- 第3世代で第2世代でみられなかった第1世代の形質(黄色)が1/4の確率で再現される

分離の法則を遺伝子型で説明すると

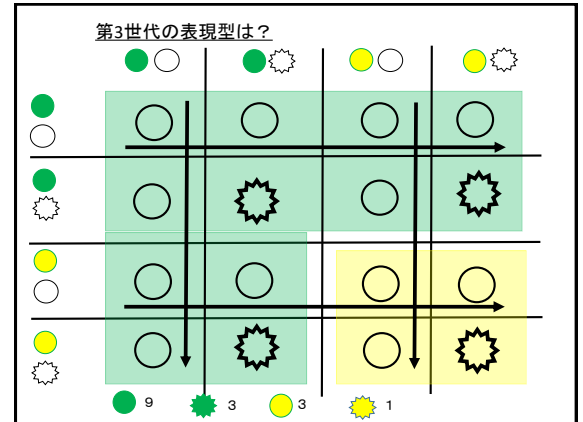
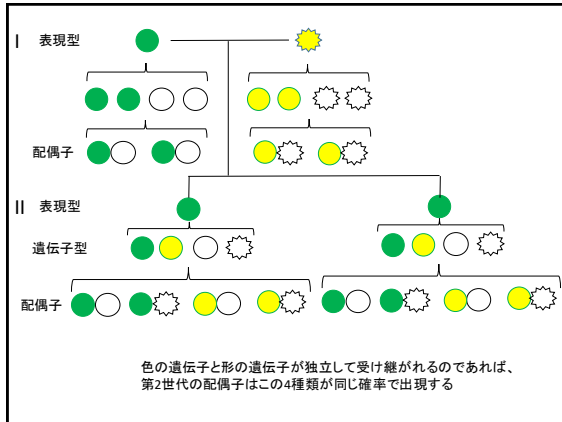


- 第2世代は優性と劣性の遺伝子を有している
- 第3世代では優性のホモが1、優性と劣性のヘテロが2、劣性のホモが1の割合で生じる
- 1/4の確率で劣性遺伝形質が現れる

独立の法則



- 丸い緑の豆としわのある黄色の豆を交配すると第2世代はすべて丸い緑の豆となった。
(緑が優性、丸が優性)
- 第2世代間の交配では、丸い緑:丸い黄:しわの緑:しわの黄が9:3:3:1の割合で出現した



メンデルの法則と遺伝性疾患

- 優性の法則 優性遺伝では、病的変異が一方の対立遺伝子(アレル)にあれば、遺伝性疾患が発病すると同時に、子供に1/2の確率で病的変異が受け継がれる
- 分離の法則 劣性遺伝では、両親がともに病的変異を有している(保因者)場合のみ、子供は1/4の確率で遺伝性疾患を発病し、1/2の確率でその保因者になる。
- 独立の法則 別々の染色体に乗っている遺伝子では9:3:3:1の法則が成り立つが、同じ染色体上の複数の

独立の法則が成り立つのは？

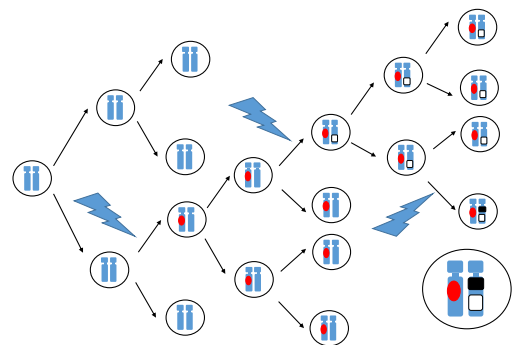
- 遺伝子が別々の染色体に乗っている場合は、独立の法則が成り立つ
- 一方、同一の染色体内の複数の遺伝子では、遺伝子間の距離によって、その表現型が一緒に受け継がれる確率がことなる(キアズマの頻度に依存するため)。
- この法則を利用して、ある遺伝子の位置を決定するが連鎖解析と呼ばれる手法である。

代表的ながん抑制遺伝子と家族性腫瘍

	遺伝子	遺伝子産物と機能	家族性腫瘍
ゲートキーパー	RB1	P110 細胞周期抑制	網膜芽細胞腫
	TP53	P53 細胞周期	Li-Fraumeni症候群
	VHL	Vhl	Von Hippel-Lindau病
ケアテイカー	BRCA1, BRCA2	Brca1, Brca2 DNA二本鎖切断修復	遺伝性乳がん卵巣がん
	MLH1, MSH2	Mlh1, Msh2 ミスマッチ修復	遺伝性非ポリポーシス大腸がん (Lynch症候群)

Thmoson & Thompson GENETICS IN MEDICINE 7th ed.より改変引用

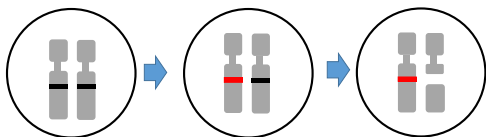
がん化ストレスと体細胞変異



一般のひとと 遺伝性腫瘍のひとを比較すると

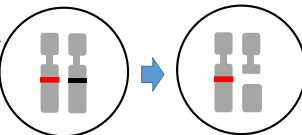


一般のひと



人生の始まりがここ

遺伝性腫瘍のひと



遺伝性腫瘍の発がん

- ◆がんになりやすい体質は常染色体優性遺伝形式を取る
- ◆遺伝性腫瘍の遺伝子変異は子供に1/2の確率で受け継がれる
- ◆癌抑制遺伝子の変異を受け継いだひとは、特定の癌に対する易罹患性を有する

「遺伝性腫瘍はメンデル遺伝病です」

癌原遺伝子

生まれながらに細胞増殖のアクセルが踏みっぱなし

多発内分泌腫瘍症(MEN)2型

- ・原因遺伝子: RET
- ・甲状腺髄様癌(90%以上)、副腎褐色細胞種(約50%)、副甲状腺過形成(10-20%)
- ・髄様癌予防で乳児期・幼児期に甲状腺全摘をすることもある(欧米では推奨されている)

当院で経験した2家系

- ・ MEN2型の家系: 父親・父方伯母が甲状腺髄様癌と褐色細胞腫に罹患しRET遺伝子に病的変異を認めた。
父親は40歳代で髄様癌の肝転移で他界した。
2歳の娘に同じ変異を認めフォローを開始した。
5歳でカルシウム負荷試験が陽性(カルシトニンの上昇)となり、甲状腺全摘を行ったがC細胞過形成のみで15年以上発症していない
- ・ 家族性甲状腺髄様癌家系: 母親が18歳で甲状腺片葉切除を受け、再発し40年を経て終末期になっている。
髄様癌に罹患後18歳と21歳で甲状腺全摘を行った兄妹は2人ともカルシトニン高値が続いている

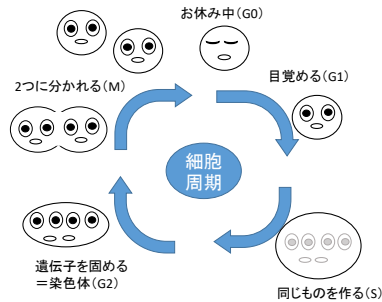
家族性甲状腺髄様癌の1家系

- ・ 発端者は10歳代後半、女性。頸部腫瘍に気付く前医(母親の主治医)にて甲状腺髄様癌と診断された
- ・ 母親は40歳代。20歳時に甲状腺髄様癌で片葉切除を受けた。頸部リンパ節再発で再手術を受けたことがある。
- ・ 兄は20歳代。当時は無症状で頸部腫瘍の自覚はなかった
- ・ 事例の詳細を解説します。

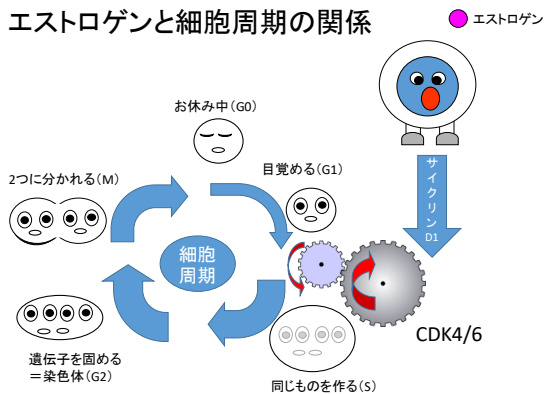
癌抑制遺伝子1

ゲートウェイ(門番)の仕事

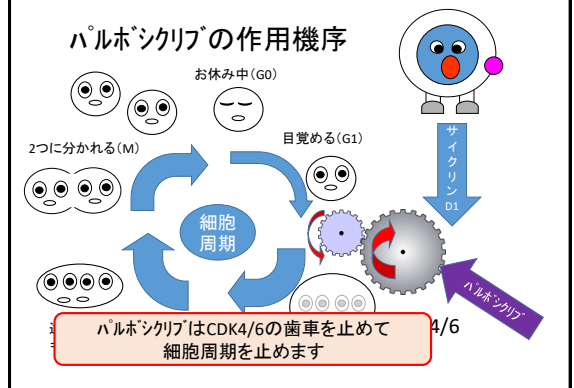
最近、CDK4/6阻害剤で注目され始めた
細胞周期って知っていますか？



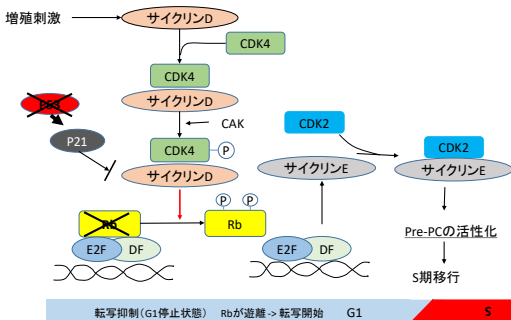
エストロゲンと細胞周期の関係



パルボシクリブの作用機序



ゲートウェイ(門番)と細胞周期の調整



ゲートウェイが壊れると

- 細胞周期がどんどん周って、DNA合成(S期)をとめることができません
- 細胞周期を止められないとDNA合成の際に生じた遺伝子の傷(変異)を修復する時間がありません
- そのため、様々なDNA修復機構でトラブルが置き、比較的若年で様々な癌を生じます
- TP53 Li Fraumeni症候群、Rb 網膜芽細胞腫、VHL von Hippel Lindau病

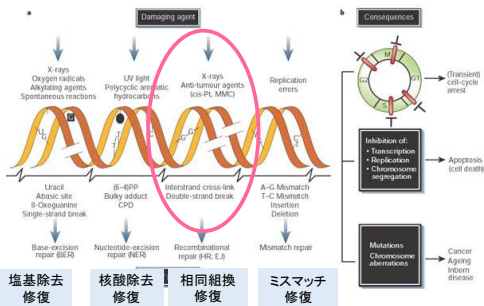
Li Fraumeni症候群

- ・リ・フラウメニ症候群の定義: 発端者が45歳以前に肉腫と診断され、かつ一度近親者に45歳未満に診断されたがん患者があり、かつ一度もしくは二度近親者に45歳未満のがん患者あるいは年齢を問わない肉腫患者がある。
- ・リ・フラウメニ様症候群の定義: 一度もしくは二度近親者の2人に、年齢を問わずリ・フラウメニ症候群関連悪性腫瘍(肉腫、乳がん、脳腫瘍、副腎皮質がん、または白血病)を有する患者がある。

癌抑制遺伝子2

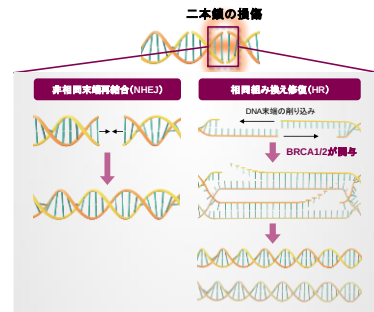
ケアテイカー (DNAの修理屋) の仕事

DNA損傷と修復機構



Negritto, M. C. (2010) "Repairing Double-Strand DNA Breaks," *Nature Education* 3(9):26

DNA修復②:二本鎖の損傷に対する修復

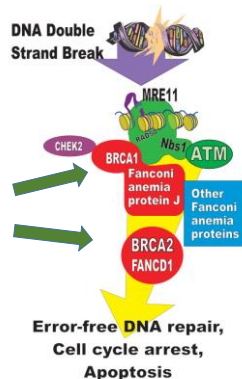


永澤雄雄が: CANCER BOARD of the BREAST, 2015, 1(1): 25-30. ともに作成

70

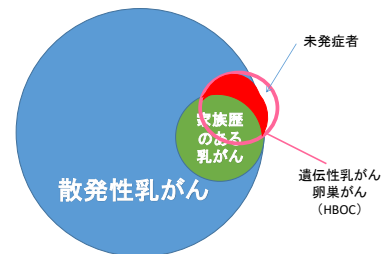
相同組換え修復の主役はBRCA1/2

BRCA1, BRCA2 はHR (相同組換え修復) を行うメインの蛋白である



BMC Cancer. 2007; 7: 152.

遺伝性乳がん卵巣がんと家族歴の関係



家族歴のないHBOCの原因

1) 不完全浸透 2) 女性の家系員が少ない場合

既発症者の乳癌が遺伝性である可能性を考慮すべき状況

表2 遺伝性乳癌家系である可能性を考慮すべき状況(一次拾いあげ)

- 若年発症性乳癌(50歳以下が目安)
- トリプルネガティブ(ER, PgR, HER2陰性)乳癌
- 同一患者における2つの原発乳癌(両側性あるいは同側の複数の原発癌)。
- 年齢にかかわらず以下の乳癌患者
 1. 50歳以下の乳癌に罹患した近親者(第1～3度近親者)が1人以上
 2. 上皮性卵巣癌に罹患した近親者が1人以上
 3. 乳癌および/あるいは膀胱癌に罹患した近親者が2人以上

●乳癌と以下の1つ以上の悪性疾患(特に若年発症)とを併発している家系員がいる乳癌患者: 膀胱癌、前立腺癌(Gleason score 7以上): 肉腫、副腎皮質癌、脳腫瘍、子宮内膜癌、白血病/リンパ腫: 甲状腺癌、皮膚症状、大頭症、消化管過誤腫: びまん性胃癌(Cowden病、Li Fraumeni症候群等)

- 卵巣癌/卵管癌/原発性腹膜癌
- 男性乳癌

乳がんのリスク低減と検診方法

乳がん検診の例

BRCA1/2遺伝子に変異を持っている場合

- 自己検診: 18歳から、毎月1回
- 医師による視触診: 25歳から6ヵ月～1年に1回
- 乳房MRI: 25歳から、あるいは家族の中で最も早い発症年齢に基づいて、年1回
- マンモグラフィと乳房MRI: 30歳から、年1回

リスク低減乳房全摘について話し合う

卵巣がんのリスク低減と検診方法

リスク低減卵管卵巣切除を推奨する
手術を受けない場合は以下の検診を行う

卵巣がん検診の例

BRCA1/2遺伝子に変異を持っている場合

- ・経膈超音波検査
- ・腫瘍マーカー(CA-125)の測定
- ・35歳から、あるいは家族の中で最も早い発症年齢の5～10歳若い年齢から開始。6ヵ月に1回、同時に検査。

BRCA1に変異のある家系

- ・未発症の娘のサーベイランスで30歳代前半で無症状(Stage I)の乳癌を診断。乳房全切除+1次2期再建を施行
- ・母は乳癌の既往があり、卵巣癌のサーベイランスでCA125が上昇。Stage IIIBの卵管癌と診断され、治療を受けた。
- ・詳細は当日提示します。

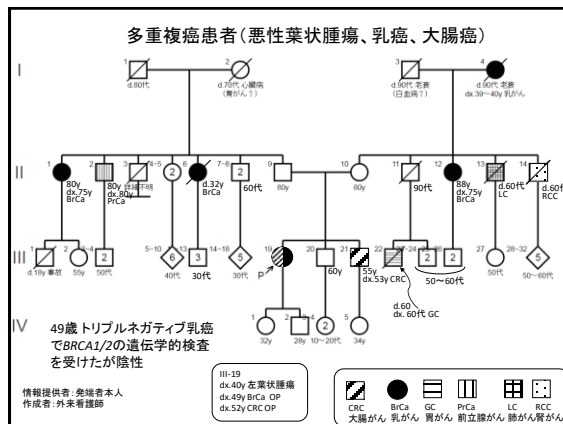
他の遺伝性腫瘍への対応

乳癌の易罹患性を持つ遺伝性腫瘍はHBOCだけではない

症例(55歳, 女性)

病歴: 40歳 左悪性葉状腫瘍 乳房部分切除
 49歳 トリプルネガティブ乳癌
 T2 (2.5cm) N0 M0 Stage II
 術前化学療法 (EC => DTX)
 BRCA1, BRCA2 変異陰性
 乳房温存術+温存乳房照射
 52歳 結腸癌 Stage I 横行結腸切除

家族歴: 弟 大腸癌 53歳
 父方 伯母2人 乳癌(32歳, 75歳) 伯父 前立腺癌(80歳)
 母方 祖母, 叔母 乳癌(40歳, 75歳) 叔父 肺癌(60歳代)
 叔父 直腸癌(60歳代) 従兄 胃癌(60歳代)



このクライアントにどう対応する?

- ◆父方家系は乳癌と前立腺癌 HBOCを考慮
- 母方家系は乳癌、大腸癌、胃癌、肺癌
- 本人は悪性葉状腫瘍(肉腫)、トリプルネガティブ乳癌、大腸癌
- 弟 大腸癌
- ◆BRCA1・BRCA2に病的変異を認めない
- 本人・弟・母方家系からはLi Fraumeni (TP53), Lynch (MSH6)などを考慮する



当院の倫理委員会で承認を得ている 遺伝学的検査(遺伝性腫瘍)

- BRCA1, BRCA2 ⇒ HBOC
- PTEN ⇒ Cowden
- TP53 ⇒ Li Fraumeni
- APC ⇒ FP
- MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ⇒ Lynch
- RET, MEN ⇒ MEN1,2
- VHL ⇒ Von Hippel - Lindau

さらに20万円以上の費用が必要
 変異をみつけれない可能性も高い

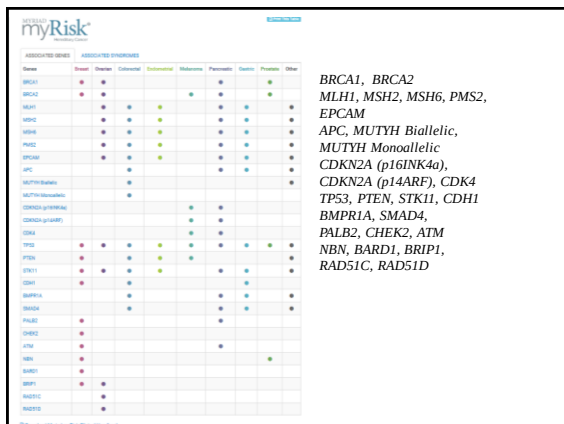
BRCA1, 2 以外の遺伝学的検査 (2014-2017)

症候群名	遺伝子	人数	病的変異
Li Fraumeni症候群	TP53	2	0
Cowden病	PTEN	2	1
遺伝性びまん性胃癌 (HDGC)	CDH1	1	0



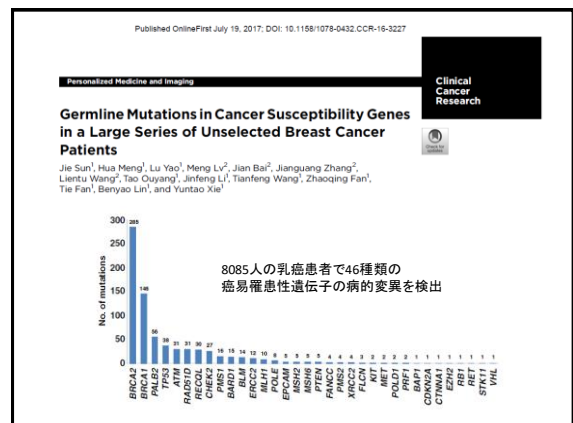
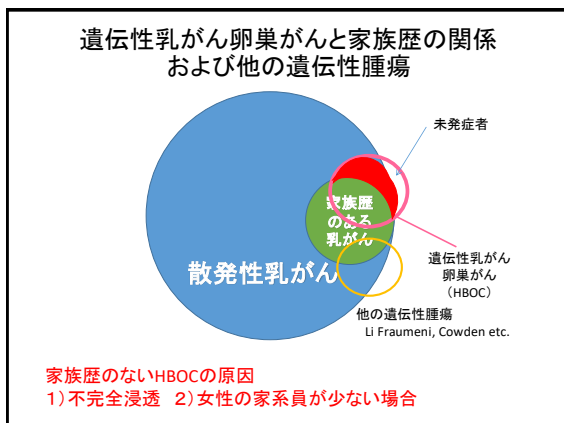
Multi Gene Panelって?

遺伝性腫瘍を扱う上での大きな武器



遺伝子	乳癌			卵巣癌		他のがん
	リスク	サーベイランス	RRM	リスク	RRSO	
ATM	上昇	40歳 -	証拠不十分	上昇なし		肺・前立腺は不明
BRIP1	上昇なし			上昇	40 - 45歳	
CDH1	上昇 (LLC*)	30歳 -	証拠不十分	上昇なし		びまん性胃癌 本文参照**
CHEK2	上昇	40歳 -	証拠不十分	上昇なし		大腸癌
MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM	上昇の 可能性あり	証拠不十分		上昇	発症 家族歴 変異遺伝子 等で決定	大腸, 子宮内膜 尿路上皮癌, 腎癌, 小腸 中枢神経, 肺
NBN	上昇	30歳 -	証拠不十分	上昇なし		不明
NF1	上昇	30歳 -	証拠不十分	上昇なし		悪性神経腫瘍, GIST
PALB2	上昇	30歳 -	証拠不十分	不明		不明
PTEN	上昇	25歳 -	要相談	上昇なし		本文参照**
RAD51C	不明			上昇	45 - 50歳	N/A
RAD51D	不明			上昇	45 - 50歳	N/A
STK11	上昇		証拠不十分	上昇 (非上皮性)		本文参照**
TP53	上昇	20歳 -	要相談	上昇なし		本文参照**

NCCNガイドラインから一部改変引用



まとめ

遺伝性腫瘍診療

基本) がん患者の病歴や家族歴から遺伝リスクを評価して適正な遺伝診療を提供する

- コンパニオン診断
- 生殖細胞系列の多遺伝子パネルへの対応
- 「がんゲノム医療」が近く保険適用になれば、遺伝性腫瘍診療の担う役割は大きい

課題) 卒前・卒後の教育をとおしての遺伝リテラシーを持つ医師の育成や遺伝カウンセラー養成機関の設置が急務である