

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装にむけたエビデンス構築に関する研究

研究代表者 櫻井晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学 教授

研究要旨： 単一遺伝子疾患としてはきわめて罹患者数の多い遺伝性乳癌卵巣癌（以下 HBOC）のわが国における実態調査と診療の標準化と均てん化、先制医療実装を実現するため、わが国において必要な診療連携体制の整備、エビデンス構築を行うとともに、社会に向けた情報発信を展開することを目的として以下の研究を実施した。

症例登録事業の完成：本事業は先行研究において活動を開始したが、昨年度までは 10 施設に満たなかった登録施設は 35 に増え、登録症例も 2000 例を超えた。

診療連携体制の構築：日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構(JOHBCC)と連携して新たな施設認定制度を創設し、運用を開始した。今年度は全国 23 施設から基幹施設認定申請があった。

リスク低減治療や未発症者のサーベイランスの効果の評価：MRI については現在 25 例の検診を実施し、症例数を蓄積している。RRM,RRSO 実施者における癌発症率および、これらの手術時における潜在癌の頻度をデータベースから調査した。

海外の実態調査：HBOC の先進的な医療が進められている英国の医療体制を調査する目的で、ロンドン Royal Marsden Hospital を訪問し、Gynecology Unit 並びに Clinical Genetics Unit でインタビューを行うなど情報収集を行った。

卵巣癌における遺伝性腫瘍頻度の検討：卵巣癌、卵管癌、腹膜癌患者に対してマルチジーンパネルを用いた網羅的遺伝子解析を行い、11.8%に BRCA1/2 変異が存在することを明らかにした。

診療ガイドラインの改訂：先行研究班の成果として「遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)診療の手引き」を 2017 年に公開したが、すでに改訂が必要な点が多数生じているため、今後の改訂について企画した。

遺伝医療提供体制の評価：今年度は調査のための準備を進めた。来年度に実際の調査を行う予定である。

市民啓発活動：今年度は札幌市、名古屋市、大阪市で市民公開講座を開催した。また当研究班のホームページを開設した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

青木大輔	慶應義塾大学医学部産婦人科学・教授
新井正美	がん研究会有明病院遺伝子診療部・部長
高田史男	北里大学大学院医療系研究科臨床遺伝医学・教授
戸崎光宏	相良病院附属プレストセンター・部長
中村清吾	昭和大学医学部乳腺外科・教授
福島義光	信州大学医学部・特任教授
真野俊樹	多摩大学医療・介護ソリューション研究所・教授
三木義男	東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授
山内英子	聖路加国際病院プレストセンター・部長

A. 研究目的

本研究の目的は、単一遺伝子疾患としてはきわめて罹患者数の多い遺伝性乳癌卵巣癌（以下 HBOC）のわが国における認知度を高め、診療の標準化、先制医療を実現することにより、当事者により良い医療を提供し、当事者が健康で幸福な日常生活を営むことができる医療と社会環境を実現することである。本疾患のこうした取り組みは他のより頻度の低い遺伝性疾患の診療体制整備のモデルとなりうるものである。

B. 研究方法

本研究班では、それぞれ分担研究者が担当する研究課題について、以下のような方法で研究を進めた。

症例登録事業の全国展開

先行研究（平成26-28年度厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究」では、症例登録のテンプレートをもとにさらに卵巣癌等の情報を入力できるフォーマットを作成し、JOHBOC（日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構）及び日本HBOCコンソーシアムとの連携のもと、患者数の多い医療機関において試験登録を行った。今年度は日本HBOCコンソーシアムの会員施設を中心に本登録を開始した。実際には各施設から定められたフォーマットによって匿名化された患者情報の提出を分担研究者の新井が収集、解析した。

診療連携体制の構築

全国どこに居住していても質の高いHBOC診療を受けることができるよう、全国を網羅するHBOC診療ネットワークを構築するため、JOHBOCとの連携のもと、全国のHBOC診療に従事可能な医療機関をその機能によって「基幹施設」「連携施設」「協力施設」という3カテゴリーに分け、それぞれが密に地域で連携するハブ&スポーク型の連携体制体系を構築し、全国の医療機関に参加を募った。

観察・治療効果および安全性の評価

BRCA1/2変異保持者で乳癌未発症者に対するMRI検診の有用性が海外で報告されているが、わが国においてはそのエビデンスが存在していないため、本研究班で変異保持者を対象とした乳房MRI検診を実施し、経過中の乳癌検出についてのデータを集積した。またリスク低減乳房切除術(RRM)およびリスク低減卵管卵巣摘出術(RRSO)の臨床的有用性を検討するため、これまでにRRMおよびRRSOを受けた患者の追跡調査を行った。

海外実態調査

HBOCにおける遺伝医療、標準的治療、予防的治療、サーベイランスの海外における現状を知り、わが国の今後の体制整備の基礎となる情報を提示する目的で、海外視察を行った。

医療経済学的検討

先行研究において、BRCA変異保持者に対

するリスク低減手術の費用対効果についてまとめ、報告を行ったが、本研究班ではサーベイランスの方法について検討を加えることとし、その方法を海外の研究を参考に検討した。

遺伝子解析研究

わが国の卵巣癌患者におけるHBOC患者の占める割合が明らかにするため、卵巣癌患者を対象として約70種の遺伝子の網羅的解析を行った。

診療ガイドライン改訂の準備

HBOCの診療の手引きは先行研究班によって2017年に刊行されたばかりであるが、HBOC診療における急速な進歩にかんがみ、改訂版の作成を急ぐ必要があることから、その方法や作成の体制について予備検討を開始した。

HBOCに対する遺伝医療提供体制の評価

HBOC診療を提供している医療機関は今後その数を急速に増すと考えられることから、現時点で診療現場における問題、特に遺伝医療に関連した課題を早急に抽出し、その解決策を提示する必要がある。このため、主たる医療機関を対象としたアンケート調査を行うこととし、その内容について検討を進めた。

市民啓発活動

HBOCおよび遺伝性腫瘍について、一般市民の認識を高め、正しい知識を広める目的で、市民公開講座を3回開催するとともに、医療関係者と一般市民の双方が参照することのできるホームページを開設した。

（倫理面への配慮）

本研究では多数の施設の患者情報を収集するため、個人情報保護には最大限の配慮をしている。登録事業については先行研究においても日本HBOCコンソーシアムおよび参加医療機関における倫理審査委員会での承認を受けており、本研究においても参加機関には倫理審査申請と承認を要件として求めている。

情報管理と倫理問題への配慮については、わが国における多くの倫理指針・ガイドラインの策定に参画した研究分担者(福島)が、研究全体における倫理的問題の有無について監視、評価ならびに必要な対応を行うこととし、本年度の活動においては

問題なく適切に研究が遂行されていることを確認している。

C. 研究結果

症例登録事業の全国展開（資料1, 2）

今年度は35の医療機関から2366名のBRCA検査受検者，BRCA1変異陽性者265名，BRCA2変異陽性者214名，BRCA1とBRCA2両者変異陽性者3名を登録した。遺伝子変異陽性率は20.1%，VUSは7.2%に認められた。またこの登録参加施設の中で，RRMは78例，RRSOは169例で実施されていた。トリプルネガティブ症例568例の解析では，全体のBRCA1/2変異陽性率は33.8%，家系内に卵巣癌患者がいる場合，家族に乳癌患者がいる場合，40歳未満で乳癌を発症した場合の変異陽性率は，それぞれ73.8%，45.5%，45.6%であり，逆にトリプルネガティブで上記3条件のいずれも満たさない場合の変異陽性率は6.2%であった。当初の予定よりも前倒して登録が進んでいる。これらの解析によって日本人患者における変異陽性率やVUS頻度，変異陽性者の治療選択などについて明らかにすることができた。また，登録フォーマットの改良も行った。具体的にはこれまでは発症者のみの登録であったものを，未発症変異保持者の登録を開始し，こうした患者の自然歴情報を収集できるようにした。また，来年度以降，さらに精度が高く，かつ国際データ7シェアリングにも活用できる情報収集体制を構築する予定である。

また，各施設において登録作業をより円滑に行えるよう，日本HBOCコンソーシアムやJOHBOCが主催するHBOCに関するセミナーの期間中に，登録講習会を行うこととしてその準備を行った。実際の登録講習会は平成30年度に数回開催する予定にしている。

診療連携体制の構築（資料3, 4）

2017年10月からJOHBOCと協同で基幹施設申請の受付を行ったところ，基幹23施設，連携13施設，協力24施設より申請があった。その後，施設の認定審査を行い，認定施設を公表した。

観察・治療効果および安全性の評価（資料5-9）

2017年12月時点で25例のMRI検診を実施

し，症例数を蓄積している。の研究のために構築したデータベースに，新たに画像サーベイランスの記入欄を追加し，これにより経時的な追跡が可能となったことから，来年度はさらに患者数を増やして追跡を行う予定にしている。当初の計画よりもやや遅れたため，今年度の時点では目標症例数には到達しなかったが，平成30年度はより充実した患者情報で解析を進める予定である。

リスク低減乳癌切除術(RRM)およびリスク低減卵管卵巣摘術(RRSO)の有効性を検証するため，これらの手術後の癌発症を調査した。

RRMは78例に実施され，実施時年齢は30-63歳であった。初発乳癌発症からRRMまでの期間は0-21年（平均2.9年）であり，RRM後の観察期間は1-110か月（平均27.8か月）であったが，この間に3例に乳癌発症を認め，RRM後の乳癌発症率は1.7%/年と算出された。

RRSOは164例に実施され，実施時年齢は34-69歳であった。初発乳癌発症からRRSOまでの期間は0-41年（平均6.0年）であり，RRSO後の観察期間は1-151か月（平均31.5か月）であったが，この間に1例に卵巣（腹膜）癌発症を認め，RRSO後の卵巣癌発症率は0.24%/年と算出された。

また，RRMおよびRRSO実施時に潜在乳癌，潜在卵巣癌がそれぞれ7例（9.0%），4例（2.4%）に認められた。

BRCA1/2変異陽性女性でRRMを行わずにサーベイランスを行った場合の乳癌および卵巣癌の発症率は検査時平均年齢が39.6歳の69例について平均2.7年の追跡を行った結果，乳癌が3.2%/年，卵巣癌が0.5%/年であった。

海外実態調査

遺伝医療の人材としては認定遺伝カウンセラーも少ない一方でHBOCの先進的な医療が進められている英国の医療体制を調査する目的で，ロンドンRoyal Marsden Hospitalを訪問し，Gynecology Unit並びにClinical Genetics Unitで情報収集を行った。Clinical Genetics Unitでは，Dr. Zoo Kempと3名の遺伝カウンセラーにインタビューを行った。英国では認定遺伝カウンセラー養成機関は国内に2か所のみであ

り、認定遺伝カウンセラーの人数も約400名程度である。認定遺伝カウンセラーの多くは医療圏ごとのGenetics Centreに所属し、地域の医療施設に臨床遺伝医や遺伝カウンセラーを派遣するシステムが構築されていた。

医療経済学的検討

先行研究では、HBOC患者に対するリスク低減手術の医療経済的効果を、マルコフモデルを用いて分析し、その有効性を明らかにして論文として報告したが、本研究ではサーベイランス手法の有用性を検討することとし、今年度は海外の研究についての調査を行い、それをもとに本研究班で実施する検討内容を確定した。具体的にはBRCA1/2変異陽性女性において、1)年1回のマンモグラフィとMRIを実施した場合、2)年1回のマンモグラフィと6か月に1回の超音波検査を実施した場合について、両者の費用対効果を比較することとし、わが国のデータとしてはKazamaらによるマンモグラフィ、MRIの感度、特異度に関する論文(Journal of Magnetic Resonance Imaging 36: 139, 2012)を基礎データとすることとした。解析は現在進行中であり、平成30年度早期に結論を出せる予定である。

遺伝子解析研究(資料10)

HBOCのクライテリアを満たしながらBRCA変異を認めない100例について他の原因遺伝子の検索を行ったところ、RAD51C変異を1例に、BRIP1変異を4例に認めた。日本人におけるRAD51C変異の頻度はおそらく西欧人と同等であり、BRIP1については西欧人とは頻度が異なることが示唆された。同時に日本人患者ではPALB2変異頻度は相対的に低いと予測された。

卵巣癌、卵管癌、腹膜癌患者230例を対象に、75-79遺伝子について遺伝子バリエーションの保持率を解析した。この結果、日本人においては11.8%にBRCA1/2変異を認めた。卵巣癌患者における病的バリエーション保持率は、フィンランド人の5.6%からメキシコ人の28.3%まで民族による差が大きい。日本人の値は米国、カナダ、オーストラリア、東アジア諸国のデータ(12.1-16.7%)とほぼ同等かやや低い程度であった。BRCA1/2以外では、Lynch症候群の原因

となるミスマッチ修復遺伝子(2.6%)、RAD51D(1.3%)、ATM(0.9%)、MRE11A、FANCC、GABRA6(各0.4%)と、多彩な遺伝子変異を明らかにした。これらのデータをもとに卵巣癌患者における関連遺伝子病的バリエーション保持の予測因子を多変量解析によって探索したところ、55歳以上(オッズ比3.48)、家系内の卵巣癌患者(同5.22)、high-grade漿液腺癌(同10.4)が有意な因子として同定された。

また、BRCA1/2変異陰性患者の遺伝的背景について検討し、こうした患者におけるRAD51C変異頻度は西欧白人とほぼ同等であること、一方でPALB2変異頻度は低いことを明らかにした。

診療ガイドライン改訂の準備

2017年10月にHBOC診療の手引きを刊行したところであるが、新規薬剤のわが国での承認、がんゲノム医療の推進など、すでにHBOC診療は新しい局面を迎えようとしていることから、早急に改訂版作成作業に入ることにした。改訂版ではMindsにのっとったシステムティックレビューを行うか否か、また改訂版の作成主体は誰であるべきかについて議論を行ったが、疾患の医療全体における重要性、今後の継続性、必要となる業務量、また横断的に複数の診療領域がかかわること、それぞれの学会が作成、公表している多くのガイドラインとの整合性も確認する必要があることから、改訂版については本研究班単体で作成を行うよりも、JOHBOCとの連携で作業を行うほうが継続性という点でもより望ましいと判断し、現在JOHBOCと今後の作業工程について打ち合わせを進めている。

HBOCに対する遺伝医療提供体制の評価

2017年10月に厚生労働省が「第3期がん対策推進基本計画」を策定したことにより、遺伝性腫瘍診療の現場においても臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーなど、臨床遺伝専門職の参画や配置が徐々に進んでいる。こうした専門職の配置による医療提供上の効果や課題等について、関係する医療機関を対象にした実態調査を行い、わが国の医療体制下での遺伝性腫瘍に対する遺伝カウンセリングや遺伝子診断等の遺伝医療、および認定遺伝カウンセラー等の専門職のあり方について精査すること

とした。当初は平成29年度に調査を実施する予定にしていたが、がんゲノム医療中核拠点病院構想やがんマルチジーンパネルの急速な普及、さらには平成30年度にコンパニオン診断としてのBRCA遺伝学的検査が承認される見通しであったことから、こうした急激な変化が一段落してからの調査がより情報として有用性が高いと判断し、今年度は調査内容の検討を進めた。

アンケート項目は1)施設の体制に関する質問(所在,規模,機能,施設認定等),2)遺伝医療提供体制に関する質問(遺伝医療部門の有無,臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーの人数,HBOC診療に携わる専門職種とその人数等),3)遺伝医療実施実績に関する質問(来談者数,遺伝学的検査実施件数,変異同定数,リスク低減手術実施症例数等),4)遺伝医療実施の内容に関する質問(遺伝カウンセリングに要する時間,遺伝学的検査実施前後に提供する情報の内容,課題点と今後の展望等)で構成し,全国遺伝子医療部門連絡会議維持機関会員施設,がん診療連携拠点病院,HBOCコンソーシアム参加施設を対象として調査を行う。来年度には北里大学医学部・病院倫理委員会 観察・疫学研究審査委員会に研究申請を行い,上記アンケート調査を実施する予定である。

市民啓発活動(資料11-14)

2017年8月(札幌市),2018年2月(名古屋),2018年2月(大阪市)でそれぞれ市民啓発を目的とした公開講座を開催した。また本研究班の活動内容を紹介し,HBOCについての情報を提供するためのホームページ(<http://hboc.co-site.jp/>)を開設した。ここに一般市民向けに病気の概要を紹介するページを設けた。

D. 考察

HBOCは単一遺伝子疾患としては極めて罹患者数が多く,また海外では罹患者や未発症変異保有者に対する有用性の証明された治療法やリスク低減法が広く実施されるようになってきていることから,わが国においても日本人患者のエビデンスを集積するとともに,治療法やリスク低減治療の有用性を確認することが急がれる。特に未

発症者に対する先制医療については,本疾患がわが国の医療におけるモデルケースとなりうるものと考えられる。遺伝医療においても,これまでの遺伝医療は比較的患者数の少ない希少疾患を中心とした医療が提供されてきたが,HBOCは従前の対応では質的にも量的にも十分な医療の提供は不可能であり,一般診療における遺伝医療の位置づけそのものをも変える影響力を持つものである。本研究班ではこうした状況の中で,HBOC診療の標準化のみならず,広く遺伝性腫瘍診療の標準化も視野にいれながら研究を遂行している。

エビデンス構築にあたっては患者情報の集積が不可欠であり,これは一研究班の取り組みでは限界があるが,HBOCにおいては日本HBOCコンソーシアムやJOHBOCとの連携により,比較的短期間に解析に耐える十分な症例数の登録を得ることができた。今後はさらに一般社団法人National Clinical Databaseの乳癌登録,NPO法人婦人科悪性腫瘍研究機構の症例登録などとの連携・データ共有を進めることでより汎用性が高くデータが有効活用されるような体制強化をはかっていく必要がある。

HBOCをはじめとした遺伝性腫瘍診療は,数多くの癌罹患者の中から臨床像や家族歴をもとに遺伝性腫瘍の可能性が高いと疑われる患者を抽出し,遺伝学的検査によって診断を確定する,「拾い上げ」の診断が主体であった。しかしながらここ1年ほどの間に,がんのマルチジーンパネル検査実施施設が急速に増え,また先進医療としての導入も始まった。さらには適用をBRCA1/2変異陽性の手術不能もしくは再発乳癌とし,処方のためにはコンパニオン診断としてのBRCA1/2遺伝学的検査を必要とする薬剤の適応拡大も平成30年度早々に予定されており,これからは家族歴や臨床像からはHBOCを疑っていない患者で二次的にHBOCであることが判明する,「拾い上がり」の症例が増えてくると予想される。実際米国の最近の報告によれば,癌のクリニカルシーケンスによって癌関連遺伝子の生殖細胞系列変異が同定され,遺伝性腫瘍と診断された患者のうち約半数は,従来の拾い上げ基準や診断基準のみでは診断に至ることができなかったという。こう

した「拾い上がり」症例では遺伝医療もこれまでの患者とはおのずから異なる対応が必要となる。また診断の場も、たとえば肺癌患者のクリニカルシーケンスにおいてBRCA変異が同定されるなど、これまでの乳腺外科、婦人科、遺伝医療部門以外である状況も生じてくる。本疾患の診療に従事しうる診療科の医療関係者は言うに及ばず、癌診療に従事する医療関係者に広くHBOCの基本認識を共有できるよう、情報公開や啓発活動に努めるのも、本研究班の重要な課題のひとつであると認識している。

E. 結論

HBOCに関するエビデンスを構築するための症例の集積は順調に進んでおり、全国の診療連携体制も稼働を始めたことから、今後さらに症例集積は進むものと予測している。今後はさらに質の高いエビデンス創出、先制医療実装に向けての医療体制の課題抽出や医療経済学的検討を進めていく。またこれまでとは異なる形でのHBOC診断例が増えていくことをふまえ、医療現場や一般市民に向けた啓発活動を展開していく必要を認識している。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Arai M, Yokoyama S, Watanabe C, Yoshida R, Kita M, Okawa M, Sakurai A, Sekine M, Yotsumoto J, Nomura H, Akama Y, Inuzuka M, Nomizu T, Enomoto T, Nakamura S. Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan. *J Hum Genet.* 63: 447-457, 2018.
2. Yamauchi H, Nakagawa C, Kobayashi M, Kobayashi Y, Mano T, Nakamura S, Arai M. Cost-effectiveness of surveillance and prevention strategies in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer.* 25: 141-150, 2018.
3. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T,

Akahane T, Yamagami W, Nomura H, Masuda K, Susumu N, Tsuda H, Aoki D. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget.* 8: 112258-112267, 2017.

4. Ueno M, Shiomi T, Mochizuki S, Chijiwa M, Shimoda M, Kanai Y, Kataoka F, Hirasawa A, Susumu N, Aoki D, Okada Y. ADAM9 is over-expressed in human ovarian clear cell carcinomas and suppresses cisplatin-induced cell death. *Cancer Sci* 109: 471-482, 2018.
5. Yoshihama T, Nomura H, Iwasa N, Kataoka F, Hashimoto S, Nanki Y, Hirano T, Makabe T, Sakai K, Yamagami W, Hirasawa A, Aoki D. Efficacy and safety of dose-dense paclitaxel plus carboplatin as neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 47: 1019-1023, 2017.
6. Masuda K, Hirasawa A, Irie-Kunitomi H, Akahane T, Ueki A, Kobayashi Y, Yamagami W, Nomura H, Kataoka F, Tominaga E, Banno K, Susumu N, Aoki D. Clinical utility of a self-administered questionnaire for assessment of hereditary gynecologic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 47: 401-406, 2017.
7. Yoshihama T, Hirasawa A, Nomura H, Akahane T, Nanki Y, Yamagami W, Kataoka F, Tominaga E, Susumu N, Mushiroda T, Aoki D. UGT1A1 polymorphism as a prognostic indicator of stage I ovarian clear cell carcinoma patients treated with irinotecan. *Jpn J Clin Oncol* 47: 170-174, 2017.
8. Adachi M, Banno K, Masuda K, Yanokura M, Iijima M, Takeda T, Kunitomi H, Kobayashi Y, Yamagami W, Hirasawa A, Kameyama K, Sugano K, Aoki D. Carcinoma of the lower uterine segment diagnosed with Lynch syndrome based on MSH6 germline mutation: A case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 43: 416-420, 2017.
9. Machida Y, Shimauchi A, Okuma H,

- Tozaki M, Isobe S, Fukuma E. Shear Wave Speed of the Lesion in Preoperative Breast Ultrasonography: Association with Disease-free Survival of Patients with Primary Operable Invasive Breast Cancer. *Acad Radiol*. 2018 Mar 1. pii: S1076-6332(18)30029-1.
10. Shimauchi A, Machida Y, Maeda I, Fukuma E, Hoshi K, Tozaki M. Breast MRI as a Problem-solving Study in the Evaluation of BI-RADS Categories 3 and 4 Microcalcifications: Is it Worth Performing? *Acad Radiol*. 25: 288-296, 2018.
 11. Sasaki M, Tozaki M, Kubota K, Murakami W, Yotsumoto D, Sagara Y, Ohi Y, Oosako S, Sagara Y. Simultaneous whole-body and breast 18F-FDG PET/MRI examinations in patients with breast cancer: a comparison of apparent diffusion coefficients and maximum standardized uptake values. *Jpn J Radiol*. 36: 122-133, 2018.
 12. Tozaki M, Nakamura S, Kitagawa D, Iwase T, Horii R, Akiyama F, Arai M. Ductal Carcinoma in situ Detected during Prospective MR Imaging Screening of a Woman with a BRCA2 Mutation: The First Case Report in Japan. *Magn Reson Med Sci*. 16: 265-269, 2017.
 13. Machida Y, Shimauchi A, Kuroki Y, Tozaki M, Kato Y, Hoshi K, Fukuma E. Single focus on breast magnetic resonance imaging: diagnosis based on kinetic pattern and patient age. *Acta Radiol*. 58: 652-659, 2017.
 14. Yamauchi T, Espinosa Fernandez JR, Imamura CK, Yamauchi H, Jinno H, Takahashi M, Kitagawa Y, Nakamura S, Lim B, Krishnamurthy S, Reuben JM, Liu D, Tripathy D, Chen H, Takebe N, Saya H, Ueno NT. Dynamic changes in CD44v-positive cells after preoperative anti-HER2 therapy and its correlation with pathologic complete response in HER2-positive breast cancer. *Oncotarget*. 9: 6872-6882, 2018.
 15. Hayashi N, Takahashi Y, Matsuda N, Tsunoda H, Yoshida A, Suzuki K, Nakamura S, Yamauchi H. The Prognostic Effect of Changes in Tumor Stage and Nodal Status After Neoadjuvant Chemotherapy in Each Primary Breast Cancer Subtype. *Clin Breast Cancer*. 18: e219-e229, 2018.
 16. Kawaguchi H, Masuda N, Nakayama T, Aogi K, Anan K, Ito Y, Ohtani S, Sato N, Saji S, Takano T, Tokunaga E, Nakamura S, Hasegawa Y, Hattori M, Fujisawa T, Morita S, Yamaguchi M, Yamashita H, Yamashita T, Yamamoto Y, Yotsumoto D, Toi M, Ohno S. Factors associated with prolonged time to treatment failure with fulvestrant 500 mg in patients with post-menopausal estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a subgroup analysis of the JBCRG-C06 Safari study. *Curr Med Res Opin*. 34: 49-54, 2018.
 17. Tagawa N, Sugiyama E, Tajima M, Sasaki Y, Nakamura S, Okuyama H, Shimizu H, Sato VH, Sasaki T, Sato H. Comparison of adverse events following injection of original or generic docetaxel for the treatment of breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 80: 841-849, 2017.
 18. Yoshida A, Hayashi N, Suzuki K, Takimoto M, Nakamura S, Yamauchi H. Change in HER2 status after neoadjuvant chemotherapy and the prognostic impact in patients with primary breast cancer. *J Surg Oncol*. 116: 1021-1028, 2017.
 19. Watanabe J, Ito Y, Ohsumi S, Mizutani M, Tashiro H, Sakurai K, Takahashi M, Saito T, Tsurutani J, Mukai H, Yoshinami T, Takao S, Yamamoto Y, Matsuoka T, Iwase H, Iwata H, Nakamura S, Saeki T. Safety and effectiveness of eribulin in Japanese patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a post-marketing observational study. *Invest New Drugs*. 35: 791-799, 2017.
 20. Matsuda N, Kida K, Ohde S, Suzuki K, Yamauchi H, Nakamura S, Tsunoda H. Change in sonographic brightness can predict pathological response of triple-negative breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*. 25: 43-49, 2018.
 21. Hayashi N, Iwamoto T, Qi Y, Niikura

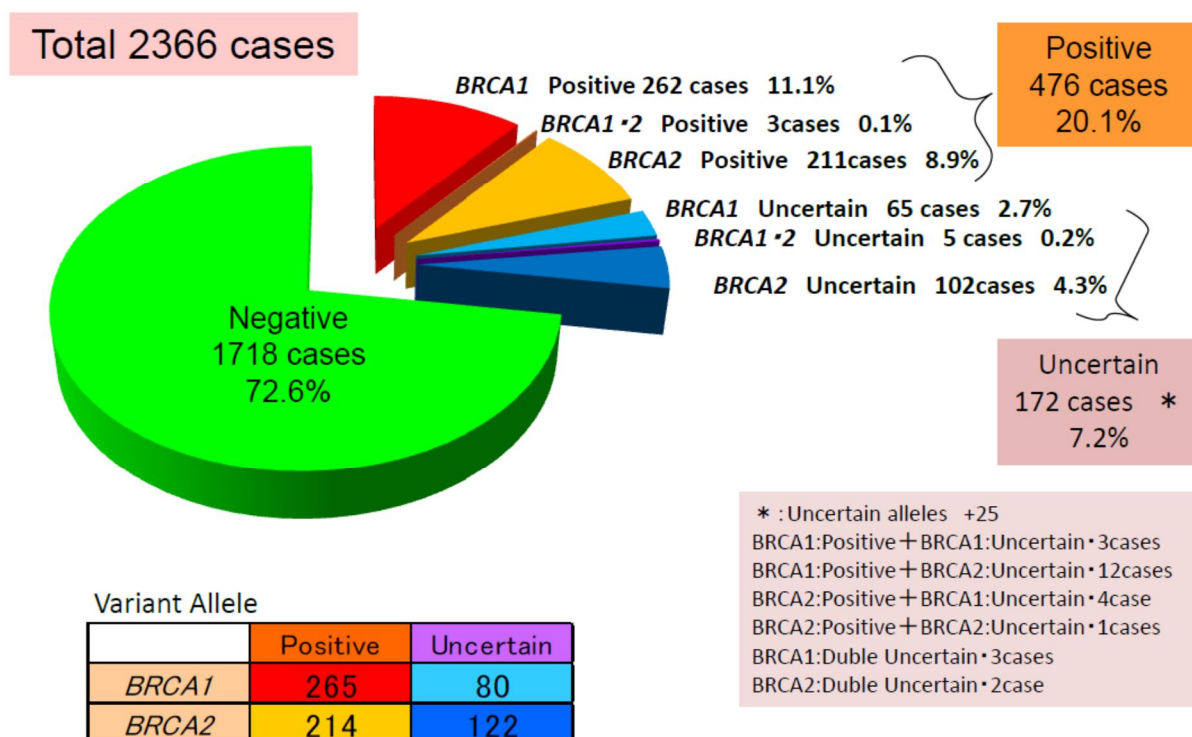
- N, Santarpia L, Yamauchi H, Nakamura S, Hortobagyi GN, Pusztai L, Symmans WF, Ueno NT. Bone metastasis-related signaling pathways in breast cancers stratified by estrogen receptor status. *J Cancer*. 8: 1045-1052, 2017.
22. Kawaguchi H, Masuda N, Nakayama T, Aogi K, Anan K, Ito Y, Ohtani S, Sato N, Saji S, Tokunaga E, Nakamura S, Hasegawa Y, Hattori M, Fujisawa T, Morita S, Yamaguchi M, Yamashita T, Yamamoto Y, Ohno S, Toi M. Outcomes of fulvestrant therapy among Japanese women with advanced breast cancer: a retrospective multicenter cohort study (JBCRG-C06; Safari). *Breast Cancer Res Treat*. 163: 545-554, 2017.
23. Sawada T, Akashi S, Nakamura S, Kuwayama T, Enokido K, Yoshida M, Hashimoto R, Ide T, Masuda H, Taruno K, Oyama H, Takamaru T, Kanada Y, Ikeda M, Kosugi N, Sato H, Nakayama S, Ata A, Tonouchi Y, Sakai H, Matsunaga Y, Matsutani A. Digital volumetric measurement of mammographic density and the risk of overlooking cancer in Japanese women. *Breast Cancer*. 24: 708-713, 2017.
24. Tozaki M, Nakamura S, Kitagawa D, Iwase T, Horii R, Akiyama F, Arai M. Ductal Carcinoma in situ Detected during Prospective MR Imaging Screening of a Woman with a BRCA2 Mutation: The First Case Report in Japan. *Magn Reson Med Sci*. 16: 265-269, 2017.
25. Fukushima Y. [Genetic Counseling of HBOC and Japanese Organization of HBOC]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 44: 107-110, 2017.
26. Takaoka M, Miki Y. BRCA1 gene: function and deficiency. *Int J Clin Oncol*. 23: 36-44, 2018.
27. Sunada S, Nakanishi A, Miki Y. Crosstalk of DNA double-strand break repair pathways in poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor treatment of breast cancer susceptibility gene 1/2-mutated cancer. *Cancer Sci*. 109: 893-899, 2018.
28. Sato K, Koyasu M, Nomura S, Sato Y, Kita M, Ashihara Y, Adachi Y, Ohno S, Iwase T, Kitagawa D, Nakashima E, Yoshida R, Miki Y, Arai M. Mutation status of RAD51C, PALB2 and BRIP1 in 100 Japanese familial breast cancer cases without BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Sci*. 108: 2287-2294, 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

關 連 資 料

資料 1 患者登録状況と遺伝子解析結果

Data Collection Study in Japan (2017)



資料 2 乳がんの術式選択を目的に遺伝学的検査を行った症例の術式

検査結果	手術件数	乳がんの術式			
		温存手術	乳房切除術	皮下全摘出	不明
陽性	100	10 10%	79 79%	10 10%	1 1%
陰性	406	214 52.7%	150 36.9%	36 8.9%	6 1.5%

資料3 JOHBOC施設認定要件

	基幹施設	連携施設	協力施設
臨床遺伝専門医	◎	○	
認定遺伝カウンセラー	△		
乳腺専門医	◎	○	○
婦人科腫瘍専門医	◎		
HBOC遺伝学的検査実施	◎	◎	
乳癌MRIサーベイランス	◎	○	○
婦人科サーベイランス	◎		
RRM	◎	○	
RRSO	◎		
HBOC講習会	◎	◎	◎
HBOCカンファレンス	◎	◎	
患者登録	◎	◎	
総合診療基幹施設連携		◎	◎

◎	必須
△	望ましい
○	いずれか必須

資料4 JOHBOC施設認定申請状況



資料5 RRM実施者における術後乳癌発症

RRM実施者 *	78例
(対側RRM) (両側RRM)	(74例) (4例)
〈BRCA1陽性〉 〈BRCA2陽性〉 〈BRCA1/2Uncertain〉 〈BRCA1/2陰性〉	〈49例〉 〈25例〉 〈2例〉 〈2例〉
RRM実施時年齢	30～63歳(42.6歳)
初発乳がんからRRMまでの期間 (平均)	0～21年(2.9年)
RRM後観察期間(平均)	1～110ヶ月(27.8ヶ月)
RRM後の乳がん発症者	3例 (全摘1例、乳頭乳輪温存2例)
発症率	3/178(人/人年) 1.7%/年

資料6 RRSO実施者における術後卵巣癌・腹膜癌発症

RRSO実施者	164例
(乳がん既発症者) (子宮頸がん既発症者) (その他のがん既発症者) (がん未発症者)	(147例) (1例) (5例) (13例)
〈BRCA1陽性〉 〈BRCA2陽性〉 〈BRCA1/2Uncertain〉 〈BRCA1/2陰性〉	〈91例〉(3例BRCA2共陽性) 〈65例〉(3例BRCA1共陽性) 〈8例〉 〈3例〉
RRSO実施時年齢	34～69歳(49.5歳)
乳がん発症からRRSOまでの期間(平均)	0～41年(6.0年)
RRSO後観察期間(平均)(不明2例除外)	0～151.4ヶ月(31.5ヶ月)
RRSO後の卵巣がん(腹膜がん)発症者	1例
卵巣がん発症率	1/425.3(人/人年)(0.24%)
(RRSO後の乳がん発症者)	6例
(乳がん発症率)*	6/304(人/人年)(2.0%)

資料7 RRM/RRSO実施時に明らかになった潜在性乳癌および卵巣癌

RRM実施者	78例
潜在性乳がん検出者	7例
発症率	9.0%
BRCA1陽性: 2例	
BRCA2陽性: 5例	

RRSO実施者	169例
潜在性卵巣がん検出者	4例
発症率	2.4%
BRCA1陽性: 卵巣がん1例、卵巣がん1例	
BRCA2陽性: 卵巣がん1例、卵巣がん1例	

資料8 未発症BRCA1/2変異保持女性における遺伝学的検査後の乳癌・卵巣癌発症

未発症保因者 *	69例
遺伝子検査後観察期間(平均)	-0.7~13.9年(2.7年)
遺伝子検査時年齢(平均)	20~66歳(39.6歳)
検査後の乳がん発症者(率)	6例/187.6(人/人年)(3.2%/年)
卵巣がん発症者(率)	1例/187.6(人/人年)(0.5%/年)
その他がん発症者(率)	3例/187.6(人/人年)(1.6%/年)
BRCA1陽性: 5例、BRCA2陽性: 5例	
乳がん発見の契機 と病理診断	MRI: 3例、DCIS MMG: 1例、DCIS US: 1例、髓様癌、0.9cm 自己発見: 1例、充実腺管癌、3.2cm

資料 9 片側発症乳癌女性における対側乳癌発症

	BRCA1/2陽性者	BRCA1/2陰性者
片側乳がん発症者	288例	1282例
遺伝子検査後対側乳がん発症者	15例	4例
遺伝子検査後の観察期間(平均)	-0.8~14.5年(2.9)	-0.4~21.2年(2.2)
発症率	15/828.7(人/人年) 1.8%/年	4/2774.7(人/人年) 0.14%/年
背景		
初発乳がんの発症年齢(平均)	19~75歳(41.7歳)	22~85歳(45.7歳)
RRM施行による除外症例数	60例	4例

資料 10 日本人卵巣癌症例における生殖細胞系列病的バリエント保持率

癌関連遺伝子	病的バリエント保持例 n(%)
合計	41(17.8)
<i>BRCA1</i>	19(8.3)
<i>BRCA2</i>	8(3.5)
ミスマッチ修復遺伝子※	6(2.6)
<i>RAD51D</i>	3(1.3)
<i>ATM</i>	2(0.9)
<i>MRE11A</i>	1(0.4)
<i>FANCC</i>	1(0.4)
<i>GABRA6</i>	1(0.4)

※*MLH1*(n=1)、*MSH2*(n=1)、*MSH6*(n=2)、*PMS2*(n=2)

第23回日本家族性腫瘍学会学術集会
市民公開講座
意外と身近ながんと遺伝
～わかれば防げるがんもある～

ご自身やご家族のがんのことで悩んでいませんか？


参加費 無料
事前登録不要

[日時] ▶▶ 2017年8月5日(土) 15:00～17:00
(開場14:45～)

[会場] ▶▶ ホテルさっぽろ芸文館 3階 蓬莱の間
札幌市中央区北1条西12丁目

● 15:05- 大腸がんと女性のがん
「大腸がんはどうしてできる？ 生活習慣？ 遺伝？ 運が悪かっただけ？」
赤木 究 埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科
「家族性・遺伝性乳がんについて知しましょう」
島 宏彰 札幌医科大学医学部 消化器・総合、乳腺・内分泌外科
「婦人科がんとその予防」
西川 鑑 NTT東日本 札幌病院 産婦人科

● 16:10- ご自身やご家族のがんのことで心配になったら
「遺伝専門外来について」
柴田 有花 北海道大学病院臨床遺伝子診療部 認定遺伝カウンセラー
「遺伝性がんと家族の絆」
太宰 牧子 NPO法人クラヴィスアルクス 代表
土井 悟 ハーモニー・ライン 代表



お問い合わせ▶▶ 第23回日本家族性腫瘍学会学術集会 事務局
〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目 札幌医科大学医学部 遺伝医学
TEL 011-611-2111 内線 27950

共催▶▶ 公益財団法人 札幌がんセミナー
厚生労働科研「ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装にむけたエビデンス構築に関する研究」班
同「多彩な内分泌異常を生じる遺伝性疾患の実態把握と診療標準化の研究」班
文部科学省「多様な新ニーズに対応するがん専門医療人材(がんプロフェッショナル)養成プラン」

厚生労働省科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装にむけたエビデンス構築に関する研究」班

私のがんは遺伝ですか？ 家族のがんは遺伝ですか？

～あるある市民公開講座 in なごや～

ご自身やご家族のがんのことで悩んでいませんか？

参加費 無料
事前登録不要

[日時] ▶▶ 2017年2月4日(日) 14:00～16:00
(開場13:45～)


[会場] ▶▶ TKP名駅桜通口カンファレンスセンター
名古屋市中村区名駅3丁目13-5 名古屋ダイヤビル3号館

- 「がんは遺伝子の病気だって知ってますか？」
中谷 中 三重大学オーダーメイド医療部
- 「卵巣がんって遺伝する？～もしかして、と思ったら～」
内海 史 名古屋大学医学部附属病院産婦人科
- 「遺伝性乳がん、聞いたことありますか？」
岩田 広治 愛知県がんセンター中央病院乳腺科
- 「あるあるQ&A～遺伝カウンセリングでよくある質問」
仲間 美奈 岐阜大学医学部附属病院遺伝子診療部

司会 櫻井 晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学

お問い合わせ 札幌医科大学医学部遺伝医学
〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目
TEL 011-611-2111 内線 27950

共催 地域連携診療ネットワーク



厚生労働省科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装にむけたエビデンス構築に関する研究」班

私のがんは遺伝ですか？ 家族のがんは遺伝ですか？

～あるある市民公開講座 in おおさか～

ご自身やご家族のがんのことで悩んでいませんか？

参加費 無料
事前登録不要

【日時】 ▶▶ 2017年2月18日(日) 14:00～16:00
(開場13:45～)


【会場】 ▶▶ 田附興風会北野病院 5階 きたのホール
大阪市北区扇町2丁目4-20

- 「遺伝してもしなくても～がんは遺伝子の病気？」
山田 崇弘 京都大学医学部附属病院遺伝子診療部
- 「Keep on going 明日のために今日がある」
上田 真子 兵庫医科大学産婦人科
- 「乳がんは遺伝するか？」
山内 清明 北野病院乳腺外科
- 「あるあるQ&A～遺伝カウンセリングでよくある質問」
佐藤 友紀 大阪大学医学部附属病院遺伝子診療部

司会 櫻井 晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学

お問い合わせ 札幌医科大学医学部遺伝医学
〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目
TEL 011-611-2111 内線 27950

共催 公益財団法人 田附興風会 医学研究所 北野病院
〒530-8480 大阪府大阪市北区扇町2丁目4-20



資料 1 4 ホームページ概観

遺伝性乳がん・卵巣がん情報サイト

本研究班の活動 病気の紹介 研究成果 関連リンク

厚生労働省科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装にむけたエビデンス構築に関する研究」班



遺伝性乳がん卵巣がん情報サイトにお越しいただきありがとうございます。
このサイトは多くの方に「遺伝性乳がん卵巣がん」という病気を知っていただくことを目的として、厚生労働省科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装にむけたエビデンス構築に関する研究」班によって運営されています。

研究班からのお知らせ

2018/04/17 ホームページ開設しました。

関連団体サイト



日本HBOC コンソーシアム
HBOCに関わる医療関係者の研究団体として、2012年に発足したNPO法人です。本コンソーシアムは、世界で繰り広げられている様々な対策や研究の情報及び、日本で行われている個々の診療や研究を集約し、各専門の学会や関連団体と連携を取りながら、HBOCの新たな医療システムの構築、提案を行ない、普及させることを目的としています。



一般社団法人
日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構
日本人類遺伝学会、日本乳癌学会、日本産科婦人科学会の協力のもと、遺伝性乳癌卵巣癌及びその疑いのある患者や家族に対する診療体制の整備と拡充を図り、国民の医療乃至予防医学の向上に寄与することを目的として、2016年に設立されました。主たる事業として、遺伝性乳癌卵巣癌診療施設の認定、遺伝性乳癌卵巣癌に関する教育研修、遺伝性乳癌卵巣癌の患者等の登録、遺伝性乳癌卵巣癌に関する調査研究を行います。



クラヴィスアルクス
HBOCの当事者団体として全国的にネットワークを広げ活動しています。ピアサポート、遺伝性がん特有の相談は随時受付けています。「正しく伝える、解りやすく伝える、家族と共に学ぶ」をテーマにし、年齢に関係なく参加出来る勉強会「家族で学ぶ遺伝セミナー」、当事者会「Clavis」（クラヴィス）を全国各地で開催しています。お問合せは上記サイトまたはメール info@hbc.tokyo（東京事務局）まで。

Copyright© 2018-2018 厚生労働省科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装にむけたエビデンス構築に関する研究」班
All Rights Reserved.

厚生労働省科学研費補助金（がん対策推進総合研究事業）「ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装にむけたエビデンス構築に関する研究」班

病気の紹介

私たちはがんを含めてさまざまな病気に直面しますが、その原因は大きく遺伝要因（生まれつき持っている体質）、環境要因（生活習慣や有害物質への曝露など）、時間要因（加齢現象）の3つに分けることができます。がんの発生にもこれら3要素がかかわりますが、その中でも遺伝要因の関与が強いものが遺伝性腫瘍です。

乳がんや卵巣がんを発生させる遺伝性腫瘍はいくつか知られていますが、そのうち最も頻度が高いのが遺伝性乳がん卵巣がん（HBOC）です。

HBOCに伴うがんの特徴

HBOCでは以下のようながんが起きやすくなります。

がんの種類	一般集団	BRCA1 変異陽性	BRCA2 変異陽性
乳がん（女性）	9%	46～87%	38～84%
乳がん（男性）	まれ	1.2%	最大8.9%
卵巣がん（女性）	1%	39～63%	16.5～27%
前立腺がん（男性）	9%	65歳までに8.9%	20%
膵がん	2%	1～3%	2～7%

注：一般集団のがん頻度は、国立がん研究センターがん情報サービスを引用しています。

(https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)

BRCA1/2 変異陽性者のがん頻度はGeneReviewsの当該項目から引用しています。

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>) このデータは海外での研究によるもので、日本人にそのまま当てはまらない可能性があります。

HBOCにともなうがんには以下のような特徴があります。

- 遺伝性ではないがん比べて若い年齢で発病する傾向がある（特に乳がん）
- 多発しやすい（必ずしも転移ではなく、原発巣が複数できる）
- 再発しやすい（実際には再発ではなく、新しいがんができる）
- BRCA1 遺伝子変異にともなう乳がんではトリプルネガティブ乳がん（ホルモン療法が効かないタイプ）が多い
- 一部の薬ではより効果が得られやすい

HBOCの原因

人の遺伝子は血液型の遺伝子、性別を決める遺伝子、身長にかかわる遺伝子、など全部数えていくと2万種類あまりあることが知られており、すべての遺伝子にはアルファベットと数字からなる名前がつけられています。HBOCにはBRCA1とBRCA2というふたつの遺伝子が関与しています。遺伝子を詳しく調べてみると、細かい部分で個人差がたくさん存在していますが、こうした個人差のうちの一部は遺伝子の働きに影響を与え（このような遺伝子の変化は「病的バリエーション」、「変異」などとよばれます）、結果としてその方にHBOCに伴うがんが起りやすくなります。

BRCA1 遺伝子、BRCA2 遺伝子は、細胞内にある遺伝子の本体であるDNA（デオキシリボ核酸）の安定性を保ち、細胞分裂が正常に進み、細胞を健全な状態に維持するために重要な役割を担っています。

BRCA1 遺伝子またはBRCA2 遺伝子に変異を持っている人は、おおよそ200人にひとり程度いると予想されています。

遺伝子を調べること

HBOCはBRCA1 遺伝子またはBRCA2 遺伝子に変異を生じることが原因とされていますので、診断を確定するためには遺伝子を調べる必要があります。その方が生まれつき持っている遺伝子を調べる検査を「遺伝学的検査」とよびます。HBOCの遺伝学的検査は、HBOCの可能性があると考えられる患者さんに対して提案されます。検査は採血を行い、血液中の白血球の中にある遺伝子を調べます。乳腺や卵巣の組織を使う必要はありません。検査は保険適用ではないため自費になります。費用は各医療機関におたずねください。

検査によって遺伝子変異が見つかり、HBOCと診断された場合には、治療法や定期検査について非遺伝性のがんとは異なる方法が主治医から提案されるかもしれません。

治療法について

HBOCに伴うがんに対しては、遺伝性でないがんとは異なる治療法が検討される場合があります。特に乳がんの場合、温存手術か全摘術後の放射線治療は行うのかわらないのか、化学療法は行うのかわらないのか、行うとすればどのような薬剤を使うのか、などについて主治医と

よく相談のうえ、治療方針を決める必要があります。

定期検査について

HBOCと診断された場合は、新たに発生する可能性があるがんを早期に発見するための定期検査が勧められます。

乳がん

MRI、マンモグラフィ、乳房超音波検査を用いた定期的な画像検査が勧められます。推奨される検査法は年齢によっても異なり、またすべての医療機関で検査を実施できるわけではありません。詳しいことは主治医にご相談ください。また、次に述べる「リスク低減手術」を検討することもあります。

卵巣がん

定期検査の方法としては、経膈超音波検査や腫瘍マーカー（CA125）の測定がありますが、こうした検査の有用性は証明されていません。このため、卵巣がんに対する最も効果が確実な対応法は、次に述べる「リスク低減手術」になります。

前立腺がん

一般の方よりも早い年齢で定期検査を開始することが推奨されます（BRCA2 遺伝子に変異がある場合）。

膵がん

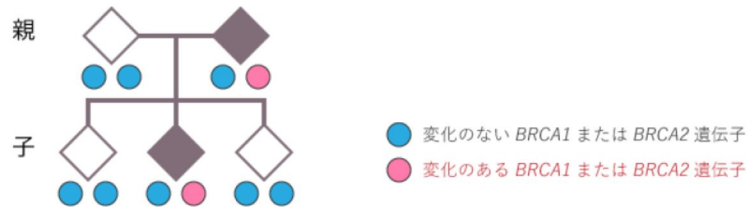
有用性が明らかな定期検査法はありませんが、ご本人の希望や家族歴をもとに個別に検討します。

リスク低減手術について

BRCA1 遺伝子またはBRCA2 遺伝子に病的バリエーションが認められた人では、高い確率で乳がんや卵巣がんが起きるので、がんができるまでにこれらの臓器を手術で取り除いてがんのリスクを低くする方法があります。こうした手術を「リスク低減手術」とよんでいます。リスク低減手術は自費診療になります。国内でリスク低減手術を行える施設はまだ多くはありませんが、「[日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構（JOHBOC）](#)」で認定された基幹施設はすべて対応が可能です。リスク低減手術の詳細についてはそれぞれの医療機関でおたずねください。

遺伝のこと

私たちは両親から遺伝子を受け継いで生まれてきます。私たちはほとんどの遺伝子を2コピー持っている、それは両親から1コピーずつ受けついでいます。したがって私たちはみな、BRCA1 遺伝子を2コピー、BRCA2 遺伝子を2コピー持っていることになります。私たちが親として（精子や卵子を通じて）子どもに遺伝子を伝える場合、それぞれの遺伝子の2コピーのうちの1つだけを子どもに伝えます。



私たちは BRCA1 遺伝子を 2 コピー、BRCA2 遺伝子を 2 コピー持っています。いずれの遺伝子も、2 コピーのうちの一つは父親から、もう一つは母親から伝えられたものです。そして子どもには 2 個のうち 1 個が伝えられます。

HBOC の方は BRCA1 遺伝子または BRCA2 遺伝子で 2 個のうち 1 個に変化が起きています。子どもに変化のある遺伝子が伝わると子どもも乳がんや卵巣がん、男性では前立腺がんがおきやすくなります。子どもに変化のある遺伝子が伝わる可能性は 50% になります。

家族のうちでどなたかが遺伝学的検査によって BRCA1 遺伝子または BRCA2 遺伝子に変異が見つかり、HBOC と診断された場合、同じ変異を血縁者（きょうだい、子どもなど）も持っている可能性があります。HBOC と診断された方では、BRCA1 遺伝子または BRCA2 遺伝子の 2 コピーのうちの一つが変化していますので、変化した遺伝子は 50% の確率で子どもに伝わることになります（図）。ただし、変化した遺伝子を受け継いでも必ずがんになるわけではありませんので、子どもが 50% の確率でがんになるということではありませんし、受け継がなかったらがんにならないというわけでもありません。

HBOC と診断された方の血縁者が、同じ遺伝子変異を持っているかどうかをがんになる前に調べる検査を「発症前検査」といいます。発症前検査で遺伝子変異が見つからない場合は、一般の方に勧められている検診以外に特別な定期検査を行う必要はありません。一方、同じ遺伝子変異が見つかった場合には、将来的に起きてくる可能性のあるがんを早期に発見するための定期検査や、その方の年齢によっては「リスク低減手術」についての提案がなされます。

発症前診断は、将来の病気に対して早期に対応し、結果として治療成績をよりよくしたり、生活への影響を最小限にしたりする利点がある一方で、将来の問題が現実になることで、さまざまな心理的な負担や、保険や結婚など社会的なことから生じる不安や疑問が出てくる可能性があります。発症前診断については、事前に遺伝医療の専門家による遺伝カウンセリングを受け、よく理解してから受けることが大切です。

HBOCに関する遺伝カウンセリングを受けられる医療機関は、[JOHBOC](#)、[日本HBOCコンソーシアム](#)、[全国遺伝子医療部門連絡会議](#)のホームページで検索することができます。

Copyright© 2018-2018 厚生労働省科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「ゲノム情報を活用した遺伝性乳癌卵巣癌診療の標準化と先制医療実装に向けたエビデンス構築に関する研究」班
All Rights Reserved.