

12. *BRCA* 遺伝子変異陽性患者における乳がんの画像診断

桑山 隆志 昭和大学医学部乳腺外科

遺伝性乳がんと *BRCA* 遺伝子変異について

乳がん全体において、約5～10%が単一遺伝子の異常を起因として発症した遺伝性乳がんと言われている。その中で最も多くを占めているのが、遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (hereditary breast and ovarian cancer : HBOC) である。HBOCは生殖細胞系列において、*BRCA1* 遺伝子または*BRCA2* 遺伝子の病的変異が原因となり、乳がんや卵巣がんを発症するリスクが高い遺伝性疾患である。Nakamuraらの報告¹⁾では、日本人における家族性乳がん260例において、17.3%に*BRCA1* 遺伝子変異を認め、13.1%に*BRCA2* 遺伝子変異を認めた。Momozawaら²⁾によると、日本人乳がん患者の約2.71%に*BRCA1* 遺伝子変異を認め、約1.45%に*BRCA2* 遺伝子異常を認めると報告されている。

Chenら³⁾によると、*BRCA1* 変異陽性者における乳がんの累積発症率は、70歳までに57%、*BRCA2* 変異陽性者では49%と報告されており、Araiら⁴⁾の報告では*BRCA1* もしくは*BRCA2* 遺伝子変異陽性患者における平均乳がん発症年齢は40.2歳および41.7歳であり、変異のない者 (平均45.2歳) と比較して若年で発症している。この特徴は海外のデータとも類似している。

BRCA1 遺伝子は、1994年にMikiら⁵⁾によって全構造が明らかにされた遺

伝子で、その機能としては主に二本鎖DNAの切断が起こった際の相同組み換え修復の役割を果たしているが、そのほかにもチェックポイント機能による細胞増殖の制御や多くの転写因子の補助因子として機能している。また、アポトーシスなどの制御にも関与している。

BRCA2 遺伝子は、1995年にWoosterら⁶⁾によって同定された遺伝子で、*BRCA1* 遺伝子と同様に二本鎖DNA切断の際の相同組み換え修復に関与しているが、中心体制御などにも関与しているとされている。*BRCA1* と*BRCA2* 遺伝子は同じDNA修復機能に関与しているが、その役割や別の機能における役割は異なるとも報告されており、両者にはほとんど相同性は認められない。

BRCA 遺伝子変異陽性乳がんの臨床病理学的特徴

先述のように、*BRCA1* および*BRCA2* 遺伝子は役割が異なっているが、*BRCA1* および*BRCA2* 遺伝子変異

陽性乳がんの臨床病理学的特徴もそれぞれ異なる部分が多い。Nakamuraらが報告した日本人における*BRCA1* および*BRCA2* 遺伝子変異陽性乳がんの特徴では、*BRCA1* 遺伝子変異乳がんの62.2%はトリプルネガティブ乳がんであり、Luminalタイプ (29.7%)、HER2タイプ (8.1%) と比較して非常に多く、通常の乳がんにおけるサブタイプ分類と比較して、その構成比率は大きく異なる (図1)。一方、*BRCA2* 遺伝子変異陽性乳がんでは、Luminalタイプが82.9%、HER2タイプが2.9%、トリプルネガティブ乳がんが14.2%と、通常の乳がんとはほぼ同様の構成比率であり、2つの遺伝子変異により異なっている。Haら⁷⁾は、韓国における*BRCA1* 遺伝子変異陽性における各サブタイプ別の構成比率はわが国での報告とはほぼ同様で、*BRCA1* 遺伝子変異陽性ではトリプルネガティブ乳がん (52.5%) が最も多く、*BRCA2* 遺伝子変異乳がんではLuminalタイプ (67.0%) が多かったと報告されている。Atchleyら⁸⁾の報告でもアメリカにおける*BRCA1* 遺伝子変異陽性における乳がん

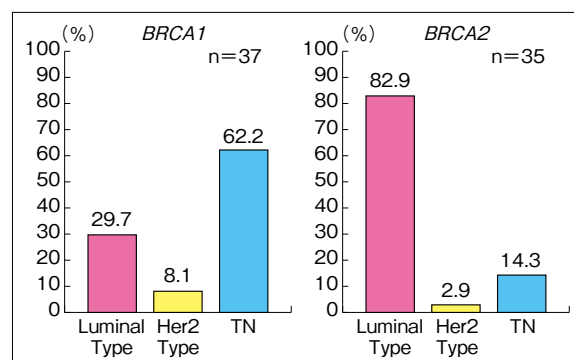


図1 *BRCA1* および*BRCA2* 遺伝子異常における乳がんのサブタイプ分類 (参考文献1) より引用