

乳がん病変組織における遺伝子検査

あなたにあった乳がん治療を 選択するために

監修:

直居 靖人

大阪大学大学院 医学系研究科
乳腺・内分泌外科 学内講師

四元 淳子

お茶の水女子大学 基幹研究院自然科学系 助教・
昭和大学病院 遺伝カウンセラー



もくじ

- 1. はじめに 1
 - 2. 乳がんの検査や治療の流れは? 2
 - 3. 術後薬物療法の選び方は? 4
 - 4. 多遺伝子アッセイってどんな検査? 6
 - 5. おわりに 11
 - もっと知りたい方のために 12
-

1. はじめに

乳がんは、日本人女性が罹患するがんの中で患者数が一番多く、今も増加傾向にあります。

各種の検査結果を基に乳がんの進行度は0からIVの5段階の病期(ステージ)で分類されますが、早期発見などにより、ステージが低いほど治る可能性は高くなります。

最近、ホルモン感受性やがん細胞の活動性などにより、乳がんをさらにいくつかのサブタイプに分類することが行われるようになりました。乳がんの治療は、手術、薬物療法、放射線治療などを組み合わせて行われますが、サブタイプ分類が、治療法を選択する上でも役立つことが明らかになってきました。

この冊子は、サブタイプの種類の中でもホルモン受容体陽性(ルミナルタイプ)の患者さんにとって、乳がん手術後の治療法選択の参考になる乳がん病変組織における遺伝子検査(多遺伝子アッセイ^{*})について紹介しています。多遺伝子アッセイとは、再発のリスク等を予測することで、より適切な治療法を選択するための助けとなる新しい検査です。本冊子が、皆さま一人ひとりに最適な治療選択のお役に立つことを願っています。

※多遺伝子アッセイは、体細胞の病変により生じたがん細胞での遺伝子の状態を調べる検査であり、その人が本来持っている体質を決定し、次世代に受け継がれる遺伝子(生殖細胞の遺伝子)の情報を調べる遺伝学的検査^{*}とは異なります。

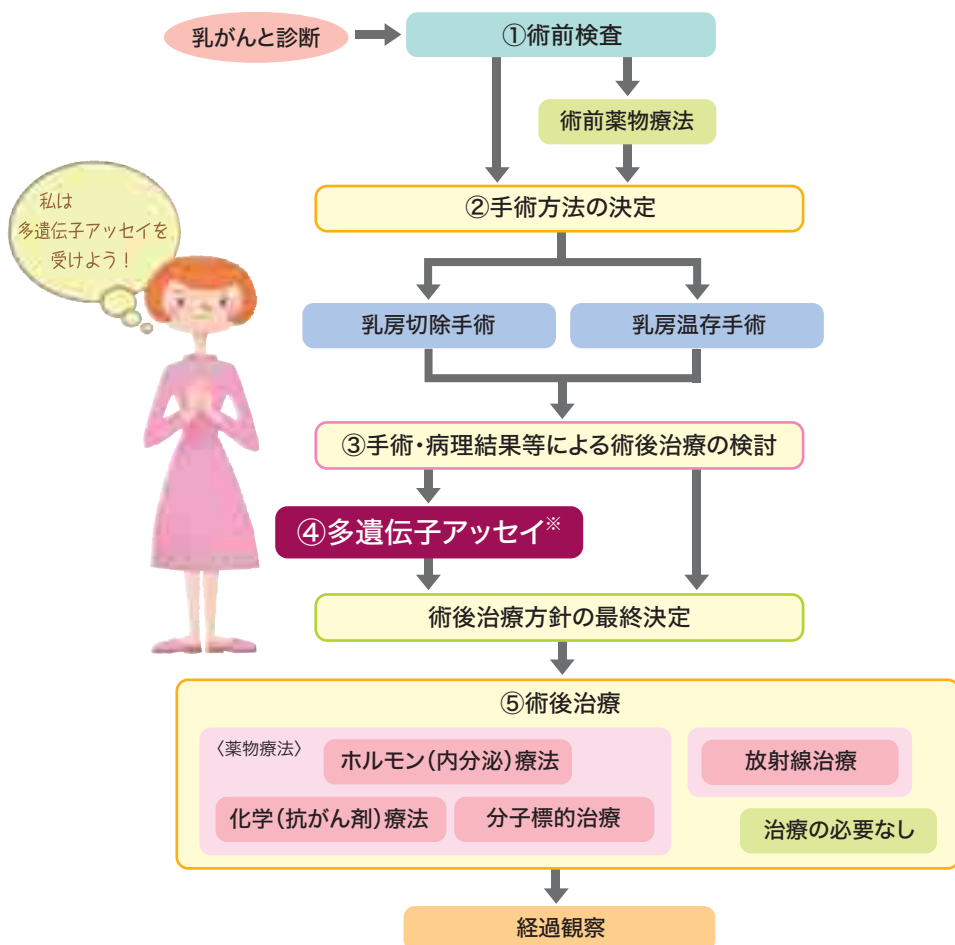


注：本文中で^{*}印の付いている重要語句は、12～13ページで詳しく説明しています。

2. 乳がんの検査や治療の流れは？

● 検査と治療の流れ

乳がんと診断されると、視触診やマンモグラフィー、超音波、MRIなどの画像検査、そして細胞診、組織診などの病理検査が行われます。そしてその結果と、場合によっては多遺伝子アッセイの結果に基づいて、患者さんに最も適した治療法が選択されます。



※ 術前薬物療法が実施された場合は、対象になりません。

①術前検査

しこりの大きさ、広がり、位置、リンパ節への転移の有無などを調べます。

②手術方法の決定

がんの大きさが比較的小さい場合には乳房温存手術を行い、温存手術が困難であると考えられる場合は乳房切除手術を行います。手術前に薬物療法を行い、がんを小さくしてから手術を実施することもあります。

③手術・病理結果等による術後治療の検討

手術でわかったがんの広がりの情報と病理検査の結果により、がんの進行度(ステージ)を決定し、がんの性質を表すサブタイプに分類します。総合的に判断し、術後の治療方針を検討します(4ページ参照)。

④多遺伝子アッセイ

患者さん一人ひとりにより適した術後治療方針を選択する目的で、最近行われるようになった検査です。通常の検査に加えて患者さんご自身が選択する術後検査の一つです。この検査により、がんの再発の可能性と化学療法の必要性について、参考になる情報を得ることができます(6～10ページ参照)。

⑤術後治療

ステージやサブタイプ分類、多遺伝子アッセイなどの結果に応じて、薬物療法(ホルモン療法・化学療法・分子標的治療など)や放射線治療が行われます(5ページ参照)。



3. 術後薬物療法の選び方は？

術後薬物療法を行うかどうかは、各種検査の結果で決められます。薬物療法にはホルモン療法や化学療法、分子標的治療があり、これらの単独かあるいは組み合わせにより行われるのが一般的です。治療法の選択にあたっては、以下に述べるサブタイプ分類*が重要な情報を提供します。

● サブタイプ分類とは？

女性ホルモンに結合する受容体(ホルモン受容体*)をがん細胞が持っているかないか、あるいは細胞の増殖に関係するHER2*というタンパク質をがん細胞が過剰に持っているかどうか、そしてがん細胞の増殖能が高いか低いかで、乳がんを分類することができます。これをサブタイプ分類*といいます。乳がんのがん細胞の個性の違いでサブタイプが分かります。サブタイプによってがん細胞の性質は異なり、それぞれの特徴に合わせた薬物療法が推奨されています。

特にホルモン受容体陽性の乳がんはルミナルタイプと呼ばれます。日本乳癌学会の乳がん患者登録2011年次報告によると、ルミナルタイプは日本人女性における乳がん全体の80%を占めており、人口の高齢化に伴ってさらに増加傾向にあります。このタイプの乳がんに対しては、ホルモンの働きを妨げるホルモン療法が有効です。

サブタイプを知り分類することで、より適切な治療を選択することができます。しかし、日本人にもっとも多いルミナルタイ

■ 乳がんのサブタイプ分類

	ホルモン受容体陽性	ホルモン受容体陰性
HER2陰性	ルミナルタイプ	トリプルネガティブタイプ
HER2陽性	HER2タイプ	HER2タイプ

※本来のサブタイプ分類(Intrinsic Subtype)は、がんの特徴を決めるといわれている PAM50 遺伝子の発現状況により決めるもので、病理検査で決める方法は代替法(サロゲート)です。

注：本文中で*印の付いている重要語句は、12～13ページで詳しく説明しています。

ブは個人差が大きいと考えられ、さまざまな臨床試験の結果はあるものの、ホルモン療法のみでよいか、あるいは化学療法を加える必要があるかどうかの判断は、経験を積んだ専門医にとっても容易なものではありません。そのため最近では、手術で切除したがん組織を用い、術後にその遺伝子の発現状態(活動の状況)を調べ、治療選択における判断の参考とする方法が広まってきました。

● サブタイプ別の治療法

● ルミナルタイプ

がん細胞がホルモン受容体を持っているタイプで、次ページで紹介する多遺伝子アッセイにより、再発リスクの高さを知ることができます。比較的再発リスクが低い場合には、ホルモン療法が推奨されていますが、再発リスクが高いと思われる場合には、ホルモン療法に加えて化学療法が行われることもあります。

● トリプルネガティブタイプ

ホルモン療法や分子標的治療の効果が低いため、化学療法を行います。

● HER2タイプ

HER2を標的とした分子標的治療と化学療法の併用が推奨されています。



4. 多遺伝子アッセイってどんな検査？

多遺伝子アッセイとは、患者さん一人ひとりの乳がんの性質をより詳しく知るために、乳がん細胞の多数の遺伝子*の発現状況や活性度を調べる検査です。サブタイプ分類に加え、手術時に摘出されたがん組織の一部を用いて、乳がんに関連する20～100程度の遺伝子の発現を測定・解析することで将来の再発リスクを評価します。

なお、多遺伝子アッセイは健康保険の適用外となっています(2016年4月現在)。

● 対象となる患者さん

基本的に、乳がん手術を受けられる患者さんで、**ルミナールタイプの方が対象となります**。現在、実用化されている検査は数種類あります。一般的には、術前化学療法を受けていない方で、リンパ節転移が陰性もしくは1～2個程度、ホルモン受容体陽性、かつ浸潤性*乳がんなど、全ての条件が当てはまる女性の患者さんが、この検査の対象となります。検査の対象かどうか、また検査を受ける必要があるかどうかについては、主治医の先生とよくご相談ください。

※浸潤性：がん細胞が、発生した場所で増え続けていくとともに、周りの組織に広がっていくことを浸潤といいます。



女性

リンパ節転移陰性

ルミナールタイプ

浸潤性乳がん

etc.

注：本文中で*印の付いている重要語句は、12～13ページで詳しく説明しています。

● 検査の目的

多遺伝子アッセイは、がんの将来の再発リスク等を予測し、一人ひとりの患者さんに適した術後治療法の選択をサポートするために行われる検査です。がんの特性はそれぞれの患者さんによって異なるため、多遺伝子アッセイから得られる情報によって、主治医の先生は、患者さん一人ひとりに合った最適な治療計画を立てることができます。また患者さんも、自分の病気の状態をより正確に知ること、納得して治療を受けることができると考えられます。もし多遺伝子アッセイを受けなくても、主治医の先生はサブタイプ分類や年齢、がんの悪性度、大きさ、ステージなどさまざまな情報を元に、最新のガイドラインにしたがって術後の治療方法を決定しますので、心配はいりません。



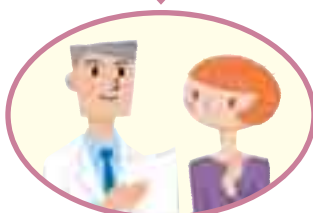
4. 多遺伝子アッセイってどんな検査？

● 検査の流れ(例)



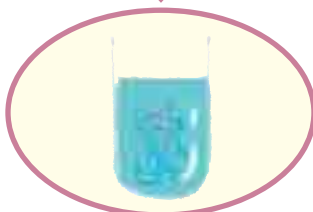
● 主治医の先生と相談

検査の目的や必要性について、主治医の先生と相談し、検査を受けるかどうかを決定します。



● 申し込み

主治医の先生を通して、検査の申し込みを行います。



● 検査

乳がんの切除組織から遺伝子を抽出・増幅し、がんの再発に関係する遺伝子の発現量の測定と解析を行います。



● 結果を受け取る

検査結果が、患者さん本人もしくは主治医の先生に届きます。



● 主治医の先生と相談

多遺伝子アッセイの結果を参考に、主治医の先生と相談して、具体的な治療方針を決めます。

● 検査を受けることによって・・・

乳がんに関係する遺伝子の状態を多遺伝子アッセイで調べることで、その患者さんが、将来がんを再発しやすいかどうか、あるいはその患者さんのがんが薬剤に対してどう反応するか、などの特徴がわかります。

多遺伝子アッセイの結果、乳がんの再発リスクが低いと判定された場合、不必要な術後化学療法を省略することで、抗がん剤による副作用の不安を軽減し、さらに医療費を削減することができます。

逆に、乳がんの再発リスクが高いと判定された場合、適切な術後治療を行うことによって、乳がんの再発の可能性が低くなり、将来への不安の軽減につながると考えられます。



4. 多遺伝子アッセイってどんな検査？

● より適切な乳がん治療の選択のために

多遺伝子アッセイは、日本では運用が開始されて日が浅く、あまり馴染みのない検査かもしれません。しかし海外ではすでに広く行われている検査であり、海外の多くの診療ガイドラインでも推奨されています。日本乳癌学会が作成している「乳癌診療ガイドライン」でも2015年度版からは、この検査が推奨されています。

生殖細胞の遺伝子変異は生涯変化することがなく子供にも伝わるものなので、知るのが怖いと思ったり、他人に知られるのが嫌と思ったりする人もいるかもしれません。しかし多遺伝子アッセイは、体細胞の病変により生じたがん細胞での遺伝子の状態を調べる検査であり、その人が本来持っている体質を決定し、次世代に受け継がれる遺伝子（生殖細胞の遺伝子）の情報を調べる遺伝学的検査*とは異なります。これまでに述べてきたように、多遺伝子アッセイは、患者さんのがんがどのような個性であるのかを知ること、その患者さんにより適した治療法の選択を可能にするとともに、本来は適切ではない治療を受けることで被る可能性があった副作用を回避することにも役立ちます。より自分に適した治療法でがん治療に臨むことができる、多遺伝子アッセイはそんな患者さんに安心を提供する検査なのです。



注：本文中で*印の付いている重要語句は、12～13ページで詳しく説明しています。

5. おわりに

乳がんの病態は非常に多様で、がんの性質は患者さんそれぞれで異なります。多遺伝子アッセイは、一人ひとりの患者さんに最適な治療（個別化医療）を行うための検査です。

ただし多遺伝子アッセイは、再発や治療効果を100%予測するものではありません。具体的な治療方針の決定は、術中に得られた情報や他の検査の結果を合わせて、患者さんご自身の考えと主治医の先生の判断により行われます。

検査の詳細や疑問に思われることがあれば、主治医の先生にご相談ください。

監修者プロフィール

直居 靖人（なおい やすと）

大阪大学大学院 医学系研究科
乳腺内分泌外科 学内講師



大阪大学医学部医学科卒業。外科医師。医学博士。箕面市立病院外科、吹田市民病院外科を経て、2012年4月より、大阪大学大学院 乳腺内分泌外科に助教として勤務。2014年4月から大阪大学医学部 学内講師。2011年には、Curebest® 95GC Breastなどの開発が評価されて、日本乳癌学会奨励賞を受賞。専門分野は、乳癌の個別化医療を目指した多遺伝子アッセイによる再発予後予測法、および薬剤感受性予測法の研究開発、外科学一般など。

四元 淳子（よつもと じゅんこ）

お茶の水女子大学 基幹研究院自然科学系 助教授
学位博士
昭和大学病院 遺伝カウンセラー



お茶の水女子大学大学院 遺伝カウンセリングコース博士課程修了後に昭和大学病院へ。専門分野は、遺伝性腫瘍、周産期の遺伝カウンセリング。現在は、お茶の水女子大学で教鞭をとる傍ら、昭和大学病院で遺伝カウンセリング、臨床遺伝学関連の研究に取り組む。

日本認定遺伝カウンセラー協会理事、日本人類遺伝学会評議員、日本遺伝カウンセリング学会評議員。

もっと知りたい方のために

* ホルモン受容体

ホルモン受容体とは、女性ホルモンであるエストロゲンとプロゲステロンの受容体（細胞の表面でホルモンを捕まえるタンパク質）のことで、どちらか片方が陽性であれば、そのがん細胞はホルモン受容体陽性となります。女性ホルモンは女性にとって大切なものですが、乳がんの細胞がホルモン受容体を持っている場合、がん細胞は女性ホルモンを取り込んで増殖する性質があります。

* HER2と分子標的治療

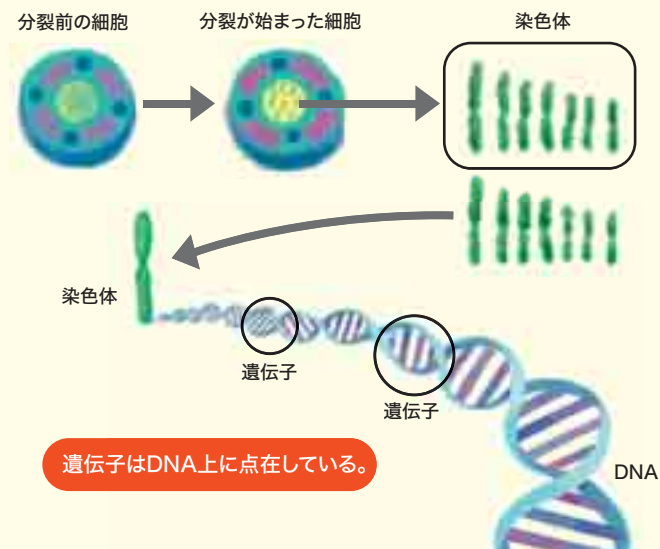
HER2は細胞の増殖に関係するタンパク質で、たくさんありすぎると細胞ががん化して異常に増殖することがわかっています。細胞表面に存在していて、外からの刺激を受け取る役目を果たしています。HER2ががん細胞に過剰に存在するとHER2陽性、そうでなければHER2陰性となります。HER2の働きを妨げることによってがん細胞の増殖を抑える薬を用いた治療を抗HER2療法といい、HER2のような特定の分子を標的とした治療薬を分子標的治療薬、分子標的治療薬を用いた治療法を分子標的治療といいます。乳がんでは現在、HER2以外の様々なタンパク質を標的にした、分子標的治療薬が開発されており、すでに、一部の進行したがんまたは再発患者さんには使われています。今後、術後の治療に使われるようになる可能性もあります。

HER2タイプには、ホルモン受容体も持つタイプと持たないタイプの2種類があります。ホルモン受容体を持たないタイプは、ホルモン療法の効果は期待できず、抗HER2療法と化学療法の併用が推奨されています。一方ホルモン受容体も持つタイプは、抗HER2療法と化学療法の併用に加えホルモン療法を行うことが推奨されています。

* DNA、遺伝子、染色体について

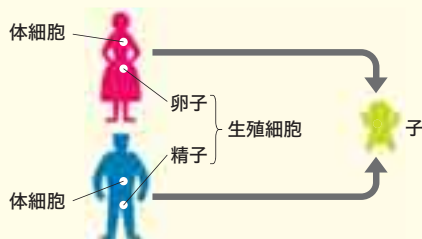
遺伝情報を担う物質がDNAです。DNAは、デオキシリボ核酸という物質で、らせん状の2本の細い糸の間に、4つの塩基が2つずつペアを作って並んでいます。そのDNAの所々に存在する、あるまとまった配列が遺伝子です。ヒトの遺伝子は2万数千個と考えられています。遺伝子は、体の中でタンパク質を作るレシピのようなもので、ヒトのあらゆる生命活動を担っています。染色体は、糸状のDNAが、細胞分裂をする時に、棒状

に姿を変えたものです。1細胞あたりのヒトの染色体は、23組46本で、両親から半分ずつの染色体を受け継ぐことになります。



* 遺伝子検査と遺伝学的検査の違い

日本医師会の指針※では、遺伝子検査のうち、医療の枠組みで行われ、生殖細胞系列の遺伝子変異に関する検査(親から子へと受け継がれる変異)を「遺伝学的検査」、それ以外で行われているものや体細胞変異に関する検査を「遺伝子検査」として表記しています。男性の精子、女性の卵子が配偶子(生殖細胞)です。それぞれに染色体の半セット、つまり遺伝子が半分ずつ収められ、受精卵となることで、遺伝子を次世代に伝えます。生殖細胞以外の体を構成する細胞が体細胞で、細胞分裂によりその遺伝子がコピーされます。



※ かかりつけ医として知っておきたい遺伝子検査、遺伝学的検査 Q&A(2016)、日本医師会編