



遺伝性の遺伝子変異が日本人女性の乳がん発症に与える影響：

愛知県がんセンターの病院疫学研究プログラム HERPACC2 研究より

## ハイライト

---

- 今までほとんど報告がなかった日本人女性の集団を対象とした遺伝性の遺伝子変異（生殖細胞系列病的バリエーション\*1）が乳がんの発症に与える影響を分析するため、大規模症例対照研究\*2を行いました。
- 遺伝性の遺伝子変異が与える乳がん発症への影響を年齢別に解析したところ、欧米の結果と異なることが明らかになり、日本人女性に合わせたガイドラインが必要であることが示唆されました。
- 遺伝性の遺伝子変異は、既に確立されたリスク因子の生活習慣（飲酒や肥満）や遺伝子多型\*3と同様に独立した乳がんのリスク因子であることが明らかになりました。

---

愛知県がんセンターがん予防研究分野 春日井由美子専門員・大学院生、松尾恵太郎分野長、がん情報・対策研究分野 伊藤秀美分野長、システム解析学分野 山口類分野長、井本逸勢研究所長らの研究グループは、日本人女性の集団において大規模症例対照研究を行い、原因となる生殖細胞系列病的バリエーション\*1（遺伝性の遺伝子変異）が乳がんの発症に与える影響を評価しました。これまで遺伝性乳がんについての知見はほとんどが欧米の研究結果をもとにしており、日本人を対象とした大規模症例対照研究での評価は過去1報のみでした。また、乳がんと遺伝性の遺伝子変異との関連について、他の疾患を持たない人（健常者）を対象とした大規模症例対照研究はこの研究が日本で初めてです。

本研究成果は、日本癌学会誌「Cancer Science」2022年4月号に掲載されました。

## 研究の背景

乳がんは、世界中のどの国でも女性のがんの中で最も多いがんです。欧米の研究により、乳がんの約 5-10%は遺伝性であり、発症に強く関わる遺伝子の遺伝性変異（生殖細胞系列病的バリエーション（Germline pathogenic variants: GPVs））が原因であることが知られています。GPVs のある女性は、ない女性に比べ、若年で乳がんを発症する可能性が高くなります。アメリカの各ガイドライン（American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) や National Society of Genetic Counselors and National Comprehensive Cancer Network (NCCN)）では、遺伝性乳がんについての遺伝カウンセリングや遺伝子検査の受診について詳しい基準が示されています。日本でもこれらのガイドラインに沿って遺伝カウンセリングと検査が行われており、遺伝的にリスクが高い GPVs 保有者に対する予防対策を通じてリスクと総死亡率を減少させることができると期待されています。

しかしながら GPVs の乳がんへの影響の大きさを示すエビデンスの多くは欧米からの研究報告であり、日本人女性を対象とした大規模な症例対照研究\*2 はこれまでに理化学研究所の桃沢研究員らの研究だけです。GPVs が原因の乳がんの発症率は民族間で異なる可能性があり、日本人を含む東アジアの人々でのエビデンスの集約し、適切に GPVs の遺伝子検査を提案することが重要であると考えられています。

また、他の確立された乳がんリスク因子である飲酒や肥満などの環境因子や遺伝子多型と同様に GPVs そのものが乳がんに与える影響を検討することが必要です。また先行研究の多くは、GPVs のある人またはない人に限って飲酒や肥満などの環境要因が乳がんの発症に与える影響を調査しており、一般集団に近い対象者を抽出して GPVs のリスクを評価した研究は乏しいのが現状です。そこで、今回私たちは、日本人女性を対象に、GPVs があると乳がんの原因となりうる 9つの遺伝子について GPVs があるかどうかを調査し、乳がんリスクとの関連について症例対照研究を実施しました。

## 研究内容と成果

2001 年 1 月から 2005 年 12 月まで実施された愛知県がんセンターの病院疫学研究プログラム（HERPACC2）の女性参加者の中から、乳がん症例と、乳がん症例と年齢、閉経状況をマッチさせた対照者（非がん）を 1:2 の割合でピックアップし、最終的にデータが得られた 625 名の乳がん症例と 1133 名の対照者について症例対照研究を行いました。

まず上記の研究対象者について、乳がんの原因となる可能性がある 9 遺伝子 (*ATM1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*) の GPVs について遺伝子の塩基配列を調べたところ、25 か所の GPVs を同定しました (*ATM*: 2 か所、*BRCA1*: 6 か所、*BRCA2*: 13 か所、*CDH1*: 0、*CHEK2*: 1 か所、*PALB2*: 1 か所、*PTEN*: 1 か所、*STK11*: 0、*TP53*: 1 か所)。

乳がん症例の中で GPVs がある人の割合を見てみると、全体では 4.0%の乳がん症例に GPVs がありました。また年齢層別に解析したところ、40 歳未満で最も割合が高く(6.7%)、年齢が上がるにつれて GPVs がある人の割合が減っていく傾向がみられました(図 1)。GPVs のある乳がん症例とない症例の平均年齢はそれぞれ 48 歳と 52 歳で、GPVs のある人は若干若い年齢で乳がんを発症していることがわかりました。

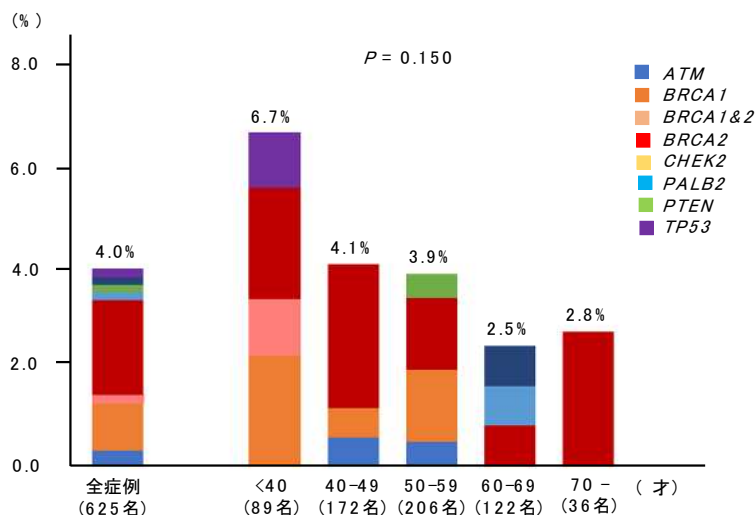


図1 : HERPACC2 研究の乳がん症例 625名のうち、GPVsがある症例は4.0%でした。また GPVsをある症例の割合は40歳未満が最も多く6.7%でした。

図1 GPVsを持つ症例の割合

次に GPVs と乳がんとの関連を、すでに乳がんのリスクとなっている環境因子や遺伝子多型と相関があるかどうかを考慮して評価したところ、GPVs がある人はない人に比べ、リスクとなる環境因子や遺伝子多型に関係なく乳がんリスクが有意に高く、12.2倍になることがわかりました。また年齢別に見てみると、60歳未満でGPVsのある人はない人に比べて乳がんリスクが確実に高いことがわかりました（40歳未満：23.5倍、40-49歳：31.3倍、50-59歳：6.5倍）（図2）。乳がんの原因となる遺伝子変異として最も知られている *BRCA1* と *BRCA2* 遺伝子のうち、どちらかまたは両方にGPVsがある人だけに対象を絞っても同様の結果でした（40歳未満：20.5倍、40-49歳：21.8倍、50-59歳：4.8倍）。

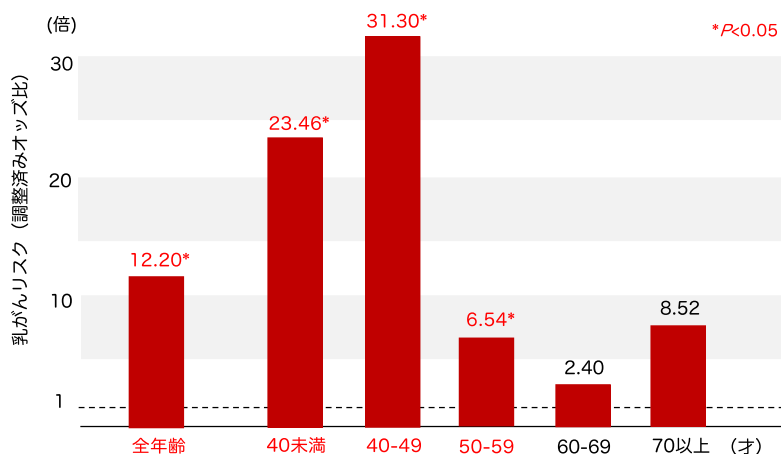


図2 : GPVsのある人はない人に比べ、乳がん罹患するリスクが統計学的に有意に高くなりました(12.20倍)。年齢別では特に60歳未満で顕著でした。

図2 GPVsの年齢別乳がんリスク

また、遺伝子別にGPVsと乳がんリスクの関連を解析したところ、*BRCA1* と *BRCA2* 遺伝子のどちらかまたは両方にGPVsがある人は16.0倍、*BRCA1* 遺伝子だけでは29.6倍、*BRCA2* 遺伝子だけでは11.0倍という結果でした。これらのGPVsのある人は乳がんリスクが確実に高いことがわかりました。他のGPVsのあった遺伝子についてもリスクが上がる傾向にありました（図

3)。

さらに遺伝子変異のタイプ別に解析を行ったところ、変異があるためにタンパクの構造が変わり、機能喪失を引き起こす遺伝子変異について乳がんリスクが確実に高くなっていました (stop gain/loss 変異\*4 (14.9 倍)、frame shift short in/del 変異\*5 (5.0 倍)、splicing site の変異\*6 (1.4 倍)) (図 4)。

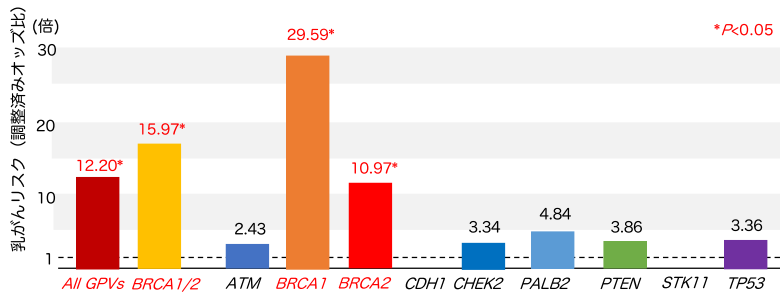


図3 GPVsと遺伝子別乳がんリスクとの関連

図 3: 遺伝性乳がんの原因となる可能性がある 9 遺伝子の GPVs のうち、特に *BRCA1*、*BRCA2* 遺伝子のいずれかまたは両方に GPVs があるとより乳がんリスクが高くなっており (15.97 倍)、*BRCA1* 遺伝子(29.59 倍)、*BRCA2* 遺伝子(10.97 倍)単独でも有意にリスクが上がっていました。

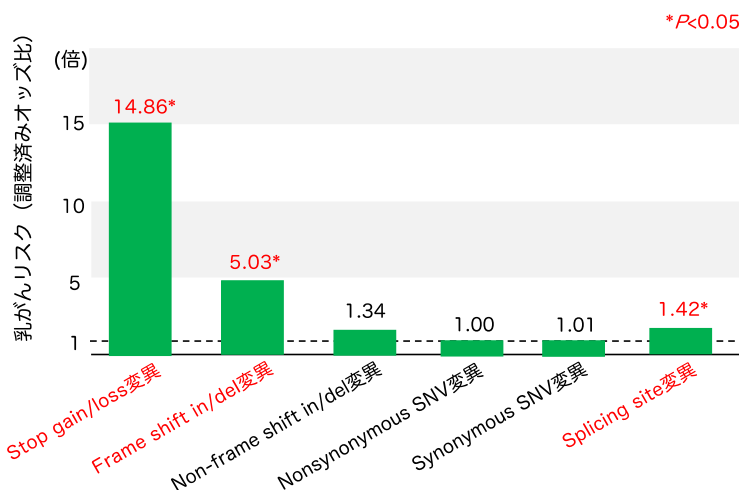


図4 変異タイプと乳がんリスクとの関連

図 4: 機能喪失を引き起こす遺伝子変異について乳がんリスクが有意に高くなっていました (stop gain/loss 変異(14.86 倍)、frame shift short in/del 変異(5.03 倍)、splicing site の変異(1.42 倍))。

これらの結果はすべて、既に乳がんのリスクとなっている環境因子や、遺伝子多型とは独立して GPVs を持っている乳がん発症のリスクが上昇することを示しています。

### 今後の展望

日本人女性の集団を対象とした環境因子などを考慮した症例対照研究において、GPVs と乳がんリスクとの強い関連を確認することができました。世界的に参考にしているアメリカの NCCN ガイドラインでは遺伝子検査の対象は 50 歳未満を推奨していますが、日本人女性の集団を対象とした本研究では 50-59 歳でも乳がんのリスクが顕著に高くなっていますので、遺伝性乳がん発症の可能性をスクリーニングするためには、日本人女性に合わせたガイドラインが必要であることが示唆されました。また、日本人女性の乳がん患者の GPVs 保有率は欧米に比べ低いこともわかりましたが、日本を含む東アジアでは GPVs が乳がん発症に与える影響の調査が不十分なため、さらなる研究が必要です。

## 研究支援

独立行政法人日本学術振興会 科学研究費助成事業  
厚生労働科学研究費補助金第3期がん対策推進総合研究事業  
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
愛知県がんセンター重点プロジェクト研究  
キャンサーバイオバンク愛知

## 用語解説

- \*1 生殖細胞系列病的バリエーション；両親から受け継いだ遺伝子配列上に存在する、病気の原因となる遺伝子変異。
- \*2 症例対照研究：疾病の原因を研究する疫学研究の手法の1つ。
- \*3 遺伝子多型：遺伝子を構成している DNA 配列の個人差。比較的多くの人に見られる違いを遺伝子多型と呼びます。よく知られた遺伝子多型に ABO 血液型やお酒に対する強さなどがあります。体質や生活習慣に関連している遺伝子多型によって病気のなりやすさなどに違いが出るものがあります。
- \*4 **Stop gain 変異**：塩基が置き換わる事により、本来特定のアミノ酸に翻訳されるはずの遺伝子配列が、終止コドン(TAA、TAG、TGA)という、翻訳を停止する配列に変わってしまい、合成されるタンパク質が不完全で機能を持たないものになってしまいます。  
**Stop loss 変異**：置き換わった塩基のために終止コドンが特定のアミノ酸を指定するコドンに置換されて本来合成されるタンパクとは別の形や機能となります。
- \*5 **Frame shift in/del 変異**：遺伝子の配列に1つまたは2つの塩基が挿入される(insertion)または欠失(deletion)する変異によって、変異より後側の塩基配列がずれてしまう(フレームシフト)変異を示します。結果として、変異以後のコドン(アミノ酸に翻訳される3つの塩基の組み合わせ)が変わり、翻訳されるアミノ酸の配列が変わる、終止コドンがずれる、等の結果翻訳されるタンパクが本来のものと異なったものになります。
- \*6 **Splicing site 変異**：スプライス(連結)部位の塩基が変化することにより、RNA に転写される際に不要なイントロンの配列が除去されずに残ってしまい、本来のタンパクの配列とは異なったものとなります。

(図3中の用語)

**Nonsynonymous 変異**：塩基が置き換わる事により、翻訳されるアミノ酸が変わってしまう変異。合成されるタンパクが異なるものになります。

**Synonymous 変異**：塩基が置き換わっても、翻訳されるアミノ酸が変わらない変異。合成されるタンパクは変わりません。

**Non-frame shift in/del 変異**：3の倍数の塩基が挿入または欠失する場合はフレームシフトが起こりません。

## 掲載論文

【タイトル】

Association between germline pathogenic variants and breast cancer risk in Japanese women:  
The HERPACC study

【著者】（全員を記載）

Yumiko Kasugai, Tomohiro Kohmoto, Yukari Taniyama, Yuriko N. Koyanagi, Yoshiaki Usui,  
Madoka Iwase, Isao Oze, Rui Yamaguchi, Hidemi Ito, Issei Imoto, Keitaro Matsuo

【掲載誌】（省略不可）

Cancer Science

## 問合せ先

<研究に関すること>

愛知県がんセンター

がん予防研究分野

分野長

松尾 恵太郎

〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1

Tel : 052-762-6111（内線 7080）

E-mail : kmatsuo@aichi-cc.jp

<広報に関すること>

愛知県がんセンター

運用部経営戦略課

虫鹿友規

Tel : 052-762-6111（内線 2521）

Fax : 052-764-2963

E-mail : tmushika@aichi-cc.jp