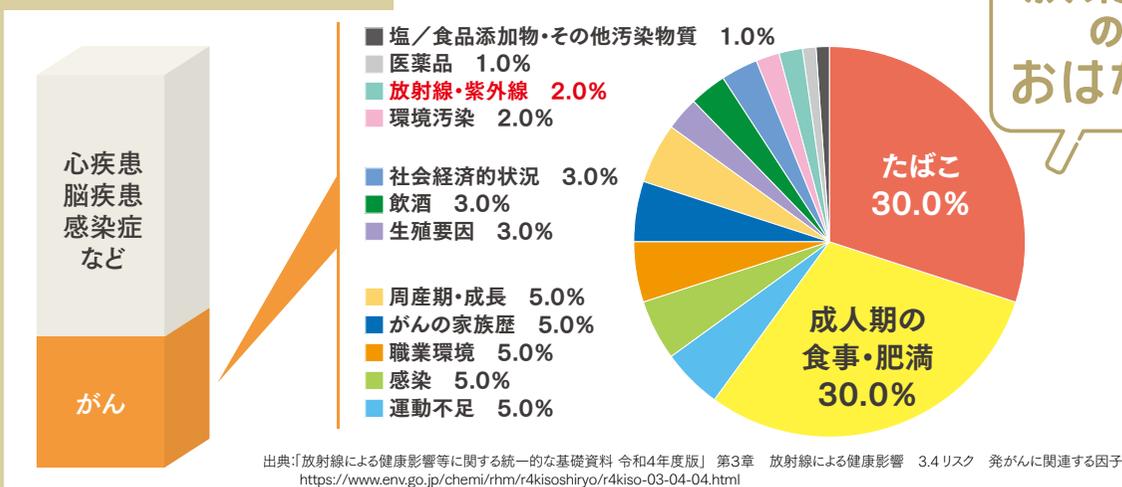


放射線のおはなし

図1 ヒトのがんの発生と関連のある因子



がん抑制遺伝子「BRCA1/2」の変異による発がんとはがん治療

東北放射線科学センター 理事長 六戸文男氏

前回(ひろば519号)では、放射線によるDNA損傷修復にはさまざまな遺伝子やタンパク質が働いていることをお伝えしました。代表的なものとしてBRCA1(breast cancer susceptibility gene 1: 乳がん感受性遺伝子1)・BRCA2(breast cancer susceptibility gene 2: 乳がん感受性遺伝子2)があり、遺伝子変異でBRCA1/2(BRCA1とBRCA2)が働かなくなり、相同組換え修復が停止し、正確な修復が起これば、細胞死やさまざまな遺伝子変異が起これ、がんの発生への道筋が進行する、と考えられていることを話しました。今回は、がん抑制遺伝子として作用しているBRCA1/2遺伝子変異に関連した話題を話したいと思います。

がん関連遺伝子の変異には、生殖細胞系列変異と体細胞変異がある

がんに関する遺伝子の変異には二とおりあります。ひとつは、すでに両親から変異した遺伝子を引き継いでいる「生殖細胞系列変異」です。採血して、リンパ球の遺伝子検査を行うことにより、変異の有無が確認できます。もうひとつは、代謝や放射線などの後天的なさまざまな要因で遺伝子変異が起これ、正常細胞が、がん細胞に変化していく「体細胞変異」です。変異を起こしてがん細胞になったがん組織について遺伝子検査を行うことで確認します。がんに関連した生殖細胞系列変異には、BRCA1/2遺伝子変異を起こして、相同組換え修復がうまく

ヒトのがん発生と関連のある因子

働かず、がん化する「遺伝性乳がん卵巣がん症候群」があります。この疾患は、臨床的には、若くして(45歳以下)乳がんや卵巣がんを発症する、両側の乳がんあるいは片側の乳房に複数のがんを発症する、血縁者が乳がん、卵巣がん、膵臓がんを発症している、などの特徴があるとされています。

2013年にアメリカを代表する女優のアンジェリーナ・ジョリーさんが遺伝子検査を受け、生殖細胞系列の細胞にBRCA1遺伝子の変異が見つかり、その結果、生涯で乳がんが発症するリスクが87%あるとの診断で、「がんを予防するため両乳房を切除」。2015年には「予防的に卵巣を切除」というニュースがありました。

その後、日本でも、2020年4月から、乳がん・卵巣がん患者でBRCA1/2の遺伝子検査を受けて、遺伝性と診断された場合には、予防的な卵管卵巣摘出、乳房切除が保険診療として認められるようになりました。

BRCA1/2の遺伝子変異は、遺伝的要因だけでなく、放射線や紫外線などの環境要因と体内の代謝による活性酸素などの内的な要因でDNAが損傷を受け、遺伝子変異が後天的に起これ、正常細胞が、がん細胞に変異します。がん化に関連した

遺伝子はたくさんありますので、それぞれに関わる遺伝子変異が蓄積してがん細胞に変化していくと考えられます。生活の中で、遺伝子変異を起こす要因はさまざまです。ヒトのがん発生に関連した因子は、がん全体で見ると、放射線が原因になる割合はごく少なく、アメリカの報告によると、がん全体の2%程度で、最も多い原因は喫煙で、2番目が食事・肥満、運動不足、感染、と続いています【図1】。一方、遺伝性と考えられる「がんの家族歴」は5.0%です。放射線による発がんが話題になることが多いと思いますが、実は放射

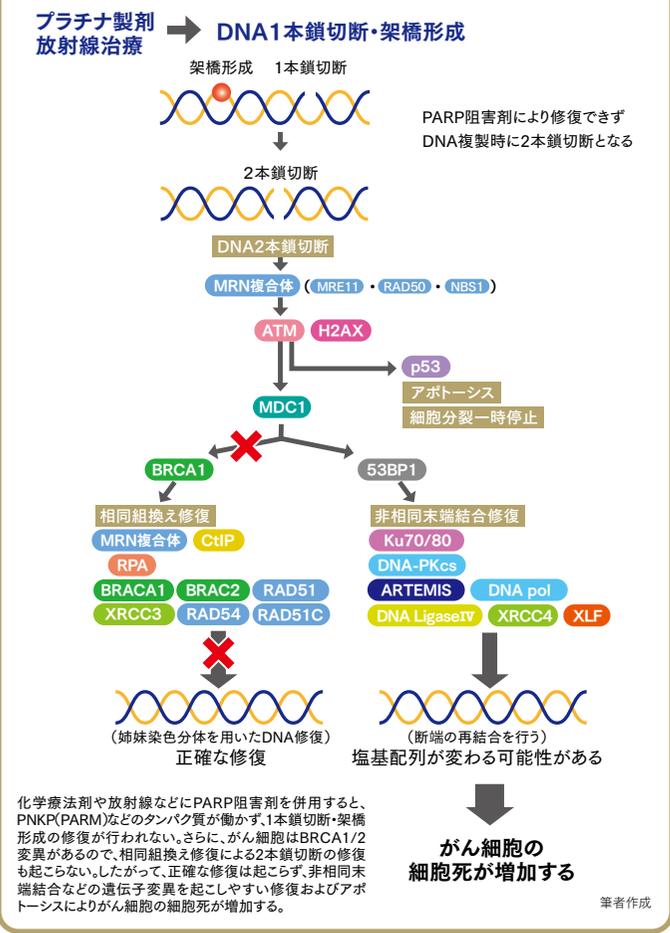
線の割合は大きくはなく、身近なところで気をつける必要がある、喫煙や肥満などへの対応が、がんを予防する重要な要因であることが理解していただけるのではないかと思います。

BRCA1/2変異と関連の強いがん: 乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵臓がん、胃がん、食道がん、胆道がん

生殖細胞系列にBRCA1/2遺伝子変異を示すのは、すでに関連が知られている乳がん、卵巣がんに限らず、前立腺がん、膵臓がんの4がん種に加えて、東アジアに多い、胃がん、食道がん、胆道がんの3がん種で、遺伝子変異が疾患リスクを高めるという研究があります。

生殖細胞系列のBRCA1遺伝子変異がある場合のがんになりやすさを、遺伝子変異を持たなかったグループとの比較を行っています【表1】(16ページ)。強い関連があったのは、女性乳がん(16.1倍)、卵巣がん(75.6倍)、膵臓がん(12.6倍)に加えて、胃がん

図2 DNA1本鎖切断・架橋形成の修復：
がん細胞(BRCA1/2変異あり)にPARP阻害剤を使用した場合



まず、がん細胞の細胞死が増加して、治療効果が強まることとなります。実際に、プラチナ製剤の化学療法に、PARP阻害剤を併用すると、生存日数が延長するという結果が報告され、米国ではPARP阻害剤「オラパリブ(商品名リムパーザ)」が2014年に承認され、日本でも2018年から保険診療が開始されました。現在は、遺伝子検査でBRCA

A1/2に変異がある進行性の乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵がんのプラチナ製剤の化学療法との併用で使用することが健康保険の適用となっています。遺伝子変異を巧みに利用してがん治療を進めるとい治療法が実用化されているのです。後天的にがん細胞がBRCA1/2変異を起こす場合は、変異は正常細胞にはなく、PARP阻害剤を

表1 がん発症のリスク比と生涯累積リスク

	発症リスク比		生涯累積リスク		
	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2	
強い関連	女性乳がん	16.1倍	10.9倍	72.5%	58.3%
	卵巣がん	75.6倍	11.3倍	65.6%	14.8%
	膵がん	12.6倍	10.7倍	16.0%	13.7%
	男性乳がん	—	67.9倍	—	—
	胃がん	5.2倍	4.7倍	21.3%	19.3%
	胆道がん	17.4倍	—	11.2%	—
	前立腺がん	1.1倍	4.0倍	—	24.5%
	食道がん	—	5.6倍	—	5.2%
	肺がん	3.7倍	1.7倍	—	—
	リンパ腫	7.7倍	1.2倍	—	—
関連があるが、やや弱い	子宮頸がん	—	3.2倍	—	
	子宮体がん	—	4.0倍	—	
	肝がん	—	2.4倍	—	
	腎がん	—	4.5倍	—	
有意な関連がない	大腸がん	1.9倍	1.0倍	—	

出典:国立研究開発法人 日本医療研究開発機構プレスリリース「10万人以上を対象としたBRCA1/2遺伝子の14がん種を横断的解析—東アジアに多い3がん種へのゲノム医療の可能性—(表1)より筆者抜粋作成
https://www.amed.go.jp/news/release_20220415-02.html

(5・2倍)、胆道がん(17・4倍)でした。BRCA2遺伝子については、女性乳がん(10・9倍)、男性乳がん(67・9倍)、卵巣がん(11・3倍)、膵がん(10・7倍)、前立腺がん(4・0倍)に加えて、胃がん(4・7倍)、食道がん(5・6倍)の関連が認められています。また、生涯(85歳まで)でどの位のがん発症のリスクがあるのか、という生涯累積リスクで見ると、女性の

BRCA1変異では、85歳までに72・5%が乳がんを、65・6%が卵巣がんを発症すると推定されます。男性では、前立腺がんがBRCA2変異で24・5%。男女ともに胃がんはBRCA1変異で21・3%、BRCA2変異で19・3%。膵がんの発症は、BRCA1変異で16・0%、BRCA2変異で13・7%の発症のリスクがあると推計しています。

がん細胞のBRCA1/2変異を利用したがん治療

BRCA1/2変異が、がんの発生に繋がることは明らかになっているわけですが、BRCA1/2変異により発生したがん細胞をBRCA1/2変異を利用して、がん細胞を細胞死に追い込み、治療に使用するとするがん治療薬が実用化されてきています。正常細胞では、化学療法や放射線でDNA1本鎖切断や架橋形成が起こると、これらの損傷修復に関わる修復タンパク質が働き修復します

(519号13ページ図2)。これらの修復タンパク質のひとつPNKP(ポリヌクレオチドキナーゼ/ホスファターゼ)はPARP(ポリADP-リポースポリメラーゼ)という酵素に誘導されます。このPARPの働きを阻害する薬剤(PARP阻害剤)でがん治療ができるようになってきました。

PARP阻害剤は放射線などで発生するDNA1本鎖切断や架橋形成の修復を阻害しますが、正常細胞では、BRCA1/2が正常に働き、2本鎖切断の修復機構により、DNA損傷が修復されます。しかし、がん細胞ではBRCA1/2が変異していると、相同組換え修復による正確なDNA修復が進まず、アポトーシスと遺伝子変異した細胞の蓄積により、細胞死が増加すると考えられます【図2】。この仕組みを使って、DNA1本鎖切断や架橋形成を起こす抗がん剤であるプラチナ製剤(シスプラチンなど)の化学療法に、PARP阻害剤を併用すると、DNA修復が進



東北放射線科学センター 理事長
宋戸 文男氏

東北大学医学部卒業・同大学院修了。仙台厚生病院放射線科、秋田県立脳血管研究センター放射線科、放射線医学総合研究所(フランス/カン・サイクロトロンPET研究センター)、福島県立医科大学放射線医学講座教授を歴任。2015年福島県立医科大学名誉教授、2017年より現職。

使っても、正常細胞では化学療法や放射線治療で起こったDNA1本鎖切断や架橋形成は修復され、がん細胞のみを効率よく細胞死に導くことが期待されます。放射線治療でも、がん細胞に対して効果を増強する増感剤として働くことが実験的に確認されていますが、今のところ臨床的な利用は進んでいません。また、前回示したようにDNA2本鎖切断の修復に関連した遺伝子はBRCA1/2以外(TP53、PALB2、CHK2、ATMなど)にもいくつか見つかっていますので、これらの遺伝子変異を利用する治療法の開発・実用化など、今後の研究に期待しています。