BRCA 1/2遺伝子検査について ~遺伝学的検査からがんゲノムプロファイル検査まで~

お だ かつ とし 織 田 克 利 Katsutoshi ODA

<キーワード>

遺伝性乳癌卵巣癌症候群、生殖細胞系列変異、コンパニオン診断、PARP 阻害薬、がんゲノム医療、二次的所見

<Kev words>

Hereditary Breast and Ovarian Cancer, Germline Mutation, Companion Diagnostics, PARP Inhibitor, Genome Medicine, Secondary Findings

はじめに

1990年代以降、BRCA1, BRCA2 は遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC: Hereditary Breast and Ovarian Cancer)の原因遺伝子として、広く知られるようになり、血液検体を用いた BRCA1/2 の遺伝学的検査が、乳癌や卵巣癌などの家族歴を有するがん患者やその家系員(血縁者)において行われるようになってきた。しかしながら、遺伝性腫瘍に関連した遺伝学的検査の大半は保険適応外であり、自由診療として高額な検査費用を要するため、その普及が難しい状況にあった。そうした中で、一人の米国有名女優が自ら HBOC であることを公表し、乳癌や卵巣癌を発症する前に、将来的ながんの発症リスクを極力回避するための予防的な(リスク低減)両側乳房切除術や、両側卵巣・卵管摘出術を(自由診療として)選択したことが大きな話題となり、BRCA1/2の遺

伝学的検査の認知度が高まり、(検査費用のハードル はあるものの)検査を受ける方の増加につながった。

BRCA1/2 遺伝子検査は血液検体を用い、生殖細 胞系列変異の有無を調べるものが主であったが、近 年、BRCA1/2変異を有する卵巣癌や乳癌において PARP 阻害剤の有効性が明らかとなり、薬剤投与の 可否を判断するために(すなわちコンパニオン診断 として)、BRCA1/2の遺伝子検査が必要となってき た。2019年6月からは2種類のがん遺伝子パネル 検査 (OncoGuide NCC オンコパネルシステム、FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル) が保険適 用となり、(血液検体ではなく、)腫瘍検体における BRCA1/2変異の検索が広く行われるようになって いる。腫瘍検体を調べる場合、BRCA1/2の生殖細 胞系列変異 (= HBOC) 以外に、がん細胞にのみ変 異が発生したもの(体細胞変異)も含まれる。従っ て、BRCA1/2遺伝子検査においては、HBOC(遺 伝性腫瘍)、遺伝カウンセリングという側面のみな らず、がん治療という側面も極めて重要となる。

本稿では、遺伝性腫瘍の側面からみた *BRCA1/2* 遺伝子検査に加え、コンパニオン診断やがんゲノム 医療 (がん遺伝子パネル検査) における *BRCA1/2* 遺伝子変異検索にも焦点をあて、それぞれ解説する。

I. BRCA 1/2 遺伝子の遺伝学的検査

1994 ~ 1995 年にかけて、BRCA1/2 が遺伝性乳癌 卵巣癌症候群 (HBOC) の原因遺伝子として報告されて以降、BRCA1/2 を対象とした遺伝学的検査(一般に生殖細胞系列の遺伝子検査を遺伝学的検査とい

東京大学 大学院医学系研究科 医用生体工学講座 統合ゲノム学 教授 東京大学医学部附属病院 ゲノム診療部 部長

☞113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

Professor

Division of Integrative Genomics

Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

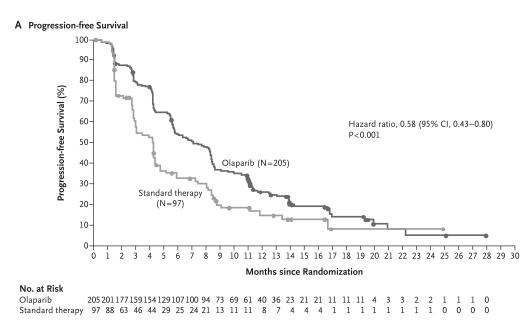
Director, Center of Clinical Genomics. The University of Tokyo Hospital

Director, Center of Clinical Genomics, The University of Tokyo Hospital (7-3-1 Hongo, Bunkyou-ku, Tokyo, 113-8655 JAPAN)

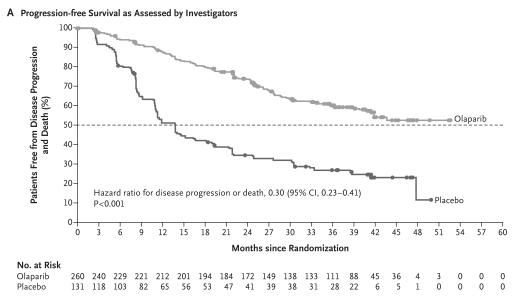
う)が確立され、わが国でも1990年代後半から遺 伝性・家族性腫瘍を対象とした遺伝カウンセリング や遺伝学的検査の導入が進んだり。家族歴を有する 乳癌は約10%(年間罹患者数9万人のうち約9千人) とされているが、BRCA1/2の生殖細胞系列変異 (gBRCA変異) によるものがもっとも多いと推計され ている。卵巣癌(年間罹患者数約1万3千人)では、 家族歴の有無によらず、全体として10~15%で gBRCA 変異が同定されている^{2,3)}。卵巣癌では家族 歴によらず HBOC を念頭におくことが重要で、特 に漿液性がんと呼ばれる組織型ではその頻度が高い (高異型度漿液性癌では 28%で gBRCA 変異が陽性 であった)。乳癌においては、①45歳以下の発症、 ② 60 歳以下でトリプルネガティブ (ホルモン受容 体 (エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体)、 HER2 発現がいずれも陰性) の乳がん、③両側の乳 がん発症、④片方の乳房に複数回で発症、⑤男性乳 がん、⑥血縁者に乳がんまたは卵巣がん発症者がい る、といった項目を満たす場合に HBOC の可能性 が高い。しかしながら、HBOC診療には、家族歴 の詳細な聴取、適切な遺伝カウンセリング、遺伝学 的検査による診断の確定、長期的なフォローアップ (サーベイランス等)が必要であり、2010年代前半 までは体制が整備されている施設が限定されてい た。米国女優のアンジェリーナ・ジョリーさんが、 HBOC の診断 (gBRCA1 変異陽性) を受け、将来的 ながん発症のリスクを下げるために、2013年に両 側の乳房切除、2015年3月に両側卵巣・卵管の切 除を公表し、大きな話題となった。がん未発症者に おける予防的な手術は保険適用の範囲外であり、自 由診療で行う場合には高額な医療費(本邦では数 十万~百万円前後) が必要となるが、自らの発癌リ スクを知り、がんに罹患する前に積極的な予防策を 講じるという考え方を広く社会に周知したインパク トは極めて大きいものであった。その後、乳癌や卵 巣癌を発症した患者を中心に、HBOCへの関心が 高まり、患者・市民参画も進み、医療従事者の意識 も高まり、BRCA 遺伝学的検査を実施できる施設も 急速に増えてきた。しかしながら、BRCA遺伝学的 検査は、長年米国ミリアド・ジェネティクス (Myriad Genetics, Inc.) のライセンスに基づいて実施されて きた経緯があり、検査費用が大きなネックであった。 BRCA 遺伝学的検査は、2018年以降に PARP 阻害 剤のコンパニオン診断として保険適用となるまで は、すべて自費での検査であり(研究で行われたも のをのぞく)、その解析費用は1例あたり20万円以 上であった。HBOCであるか否かの確定診断は、 自身のがん発症リスクのみならず、血縁者における 発症リスクを知ることにもつながるため、十分な遺 伝カウンセリングを受けた上で、「遺伝情報を知り たくない、検査を受けたくない」という選択をする 意思を尊重することはもちろん重要である。その一 方で、検査を受けたいと思いつつも、費用が高いの で検査を見合わせる人が多いのも課題であった。 2018年以降コンパニオン診断として、また、2020 年4月以降がん既発症者(卵巣癌と一部の乳癌)を 対象として、BRCA 遺伝学的検査の保険適用が、徐々 にではあるが進んできている。次項よりその解説を 行うが、これまで検査普及が容易でなかった経緯に ついて十分に理解しておくことが肝要である。

II. コンパニオン診断としての BRCA 1/2遺伝子検査と PARP 阻害剤(がん遺伝子パネル検査への展開)

gBRCA 変異陽性の卵巣癌や乳癌では、分子標的 薬である PARP 阻害剤の感受性が高いことが、2010 年前後から多数報告されてきた (**図 1**) 4~6 。2014 年 12 月には、米国 FDA (米国食品医薬品局) において、 gBRCA 変異陽性で、頻回の化学療法歴のある一部 の卵巣癌に対して、PARP 阻害剤オラパリブ(リム パーザ®)が承認され、そのコンパニオン診断として、 BRACAnalysis (Myriad 社における gBRCA 検査) が承認された。すなわち、一部の卵巣癌患者で、遺 伝学的検査により HBOC であることが確認できた 場合に限り使用できる分子標的薬が誕生したことを 意味する。コンパニオン診断とは、医薬品の効果や 副作用を投薬前に予測するために行われる臨床検査 のことを指すが、がんの場合、「特定の遺伝子変異 陽性例に特定の分子標的薬を届けるために行われる 遺伝子検査」を指すことが多い(表 1) 7)。従来は、 あくまでがん細胞に特異的に生じる遺伝子変異等 (EGFR 変異、BRAF 変異、HER2 遺伝子増幅陽性な ど) が対象であったが、gBRCA 変異と PARP 阻害 剤により、その歴史が塗り替えられたと言える。現 在も、PARP 阻害剤の開発は、進行乳癌や進行卵巣



Robson M, et al. "Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation" N Engl J Med 2017; 377 (6): 523-533. Copyright©2017 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. (文献4) より



Moore K, et al. "Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer" N Engl J Med 2018; 379 (26): 2495-2505. Copyright©2018 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. (文献 6) より)

図1 生殖細胞系列 BRCA 遺伝子変異陽性例における PARP 阻害剤オラパリブの使用成績

上段: (Olympiad 試験) HER2 陰性転移性乳がんにおけるオラパリブと化学療法 (医師の選択によりカペシタビン、エリブリンまたはビノレルビンのいずれかを使用)を比較検討した第3相臨床試験の成績。オラパリブ群で有意に無増悪生存期間が延長した。

下段: (SOLO-1試験) 初回進行例卵巣癌における化学療法後の維持療法としてオラパリブを使用した場合、プラセボ群に比較して有意に無増悪生存期間を延長した。 (文献4),6)より)

癌 (特にプラチナ製剤に感受性が高い場合)を中心に幅広く進められており、本邦でも保険適用下でPARP 阻害剤が広く使われるようになっている。2020年10月時点で、オラパリブ(リムパーザ®)とニラパリブ(ゼジューラ®)の2種類のPARP阻害剤が本

邦で承認されている。

リムパーザは2018年1月に「白金系抗悪性腫瘍 剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」の承認を 取得し、この時点ではコンパニオン診断としての BRCA遺伝子検査は不要であった(当初はgBRCA 変異陽性が対象になると想定されていた)が、同年7月には「がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」の治療薬として適応が拡大され、本邦でも一部の乳癌症例において、保険適用下に gBRCA 遺伝学的検査が行われるようになった。その後、リムパーザについて、2019年6月18日付で、「BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」として適応が拡大され、初回進行卵巣癌で幅広く、保険診療として gBRCA 検査が行われるようになっている。

BRCA 遺伝学的検査におけるコンパニオン診断と並行する形で、本邦でもがんゲノム医療が急速に普及し、2019年6月からは保険適用下に、がん遺伝子パネル検査として、OncoGuide NCC オンコパネ

ルシステムや FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルが行えるようになった。OncoGuide NCCオンコパネルシステムでは、腫瘍検体と正常血液検体の双方を調べるため、BRCA遺伝子に変異があった場合に、生殖細胞系列由来 (gBRCA変異)か、体細胞 (がん細胞) 由来 (somatic BRCA変異 = sBRCA変異)かを識別することができる(図 2)。一方、FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルでは、腫瘍検体しか用いないため、腫瘍に BRCA変異 (tumor BRCA変異 = tBRCA変異)が認められた場合にgBRCA変異か、sBRCA変異かを区別することは難しい (図 2)。本来、PARP 阻害薬は、tBRCA変異際性であれば効果は期待でき、gBRCA変異か sBRCA変異かを区別することは薬剤感受性予測の観点からは重要ではない。事実、SRCA遺伝子変異陽性の

表 1 FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルによるコンパニオン診断

遺伝子変異等	がん種	対応する治療薬
EGFRエクソン19欠失変異	非小細胞肺癌	アファチニブマレイン酸塩、エルロチニブ塩酸塩、
及びエクソン21 L858R変異		ゲフィチニブ、オシメルチニブメシル酸塩
EGFRエクソン20 T790M変異		オシメルチニブメシル酸塩
ALK融合遺伝子		アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ、セリチニブ
ROS1融合遺伝子		エヌトレクチニブ
MET遺伝子エクソン14スキッピング変異		カプマチニブ塩酸塩水和物
BRAF V600E 及びV600K 変異	悪性黒色腫	ダブラフェニブメシル酸塩、 トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、ベムラフェニブ
ERBB2コピー数異常 (HER2遺伝子増幅陽性)	乳癌	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
KRAS/NRAS野生型	結腸・直腸癌	セツキシマブ(遺伝子組換え)、 パニツムマブ(遺伝子組換え)
NTRK1/2/3融合遺伝子	固形癌	エヌトレクチニブ
BRCA1/2遺伝子変異	卵巣癌	オラパリブ

(文献7)より)

生殖細胞系列遺伝学的検査 (germline BRCA test)



腫瘍遺伝子検査 (tumor *BRCA* test)

腫瘍細胞における変異(tumor BRCA変異)陽性 =生殖細胞系列変異(germline BRCA変異)陽性 +体細胞変異(somatic BRCA変異)陽性

図2 BRCA 遺伝子検査:腫瘍遺伝子検査と生殖細胞系列遺伝学的検査の違い

卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」におけ るリムパーザの適応は、gBRCA 変異、sBRCA 変異 のいずれであってもよいこととなっている。そして、 FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルによる BRCA1/2 遺伝子変異検査 (tBRCA 検査) が卵巣癌 におけるコンパニオン診断として承認され、2020年 4月より薬価として 20,200 点が算定されることと なった(表 1)。これにより、tBRCA 変異陽性(gBRCA 変異のみでなく sBRCA 変異を含む)であれば、進 行卵巣癌の初回維持療法にリムパーザ投与が理論上 可能となった。しかしながら、FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルの検査費用は極めて高額で あり(がん遺伝子パネル検査として実施される場合、 計 56,000 点として算定される)、20,200 点のコンパ ニオン診断としての算定では、大幅に検査を実施す る医療機関に赤字が生じる。現在、がん遺伝子パネ ル検査は標準治療終了後のがん患者を対象としてお り、初回進行卵巣癌には適用されないことから、実 際に初回治療中に FoundationOne CDx による検査 を受けることは極めて困難である。そのため、実地

臨床では、gBRCA 検査のみを CDx として運用しているのが現状である。保険適用に含まれる sBRCA 変異を仮に保持していても、そのためのコンパニオン診断を受けることができず、リムパーザ投与が行われていない卵巣がん症例が少なくない現状は非常に残念である。筆者らはこうした状況も踏まえ、多施設共同第2相医師主導治験を実施中である(Japic-CTI Japic-CTI Japic-CTI-184036)。

Ⅲ. BRCA 1/2 遺伝子検査と保険診療 (がんの発症予防まで見据えて)

2020年4月より、HBOC 症例のうち、卵巣癌既発症者、一部の乳癌既発症者において、血液検体による BRCA1/2 遺伝子検査 (=遺伝学的検査)、遺伝カウンセリング、リスク低減手術 (乳癌患者に対する対側の乳房切除術、両側卵巣・卵管摘出術や卵巣癌患者における乳房切除術)、検査後のサーベイランスが保険適用となった (図3)⁸。しかしながらその対象は基本的に乳癌、卵巣癌の既発症者に限られる

令和2年度診療報酬改定 II-7-1 緩和ケアを含む質の高いがん医療の評価 -⑦

遺伝性乳癌卵巣癌症候群に対する治療等の評価

▶ 遺伝性乳癌卵巣癌症候群の症状である乳癌や卵巣・卵管癌を発症している患者における、BR CA遺伝子検査、遺伝カウンセリング、乳房切除及び卵巣・卵管切除等について評価を行う。

検査

遺伝性乳癌卵巣癌症候群が疑われるものに対する生殖細胞系列のBRCA遺伝子検査について新たな評価を行う。
 (新) BRCA1/2遺伝子検査 血液を検体とするもの20,200点

遺伝カウンセリング

- > 遺伝カウンセリング加算の対象検査にBRCA1/2遺伝子 検査を追加
- ▶ がん患者指導管理料の新設

(新)がん患者指導管理料 二 医師が遺伝子検査の必要性 等について文書により説明を行った場合 300点

手術

- 乳癌患者に対する対側の乳房切除術、卵巣・卵管切除術を評価。
- 卵巣癌患者に対する乳房切除術を評価

[算定要件]

K475(乳房切除術)、K888(子宮附属器腫瘍切除術)に掲げる手術については、遺伝性乳癌卵巣癌症候群患者に対して行った場合においても算定できる。

フォローアップ

▶ 乳房切除術を選択しなかったものに対するフォローアップとして、乳房MRI加算を算定できるよう要件を見直す。 「算定要件」

乳腺の悪性腫瘍が疑われる患者に対して、手術適応及び術式を決定するため又 は遺伝性乳癌卵巣癌患者に対して、乳癌の精査を目的として1.5テスラ以上のMRI 装置及び乳房専用撮像コイルを使用して乳房を描出した場合に限り算定する。

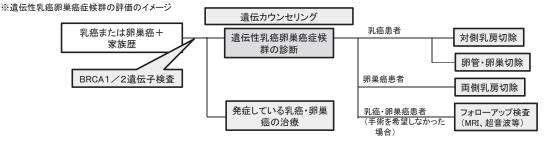


図3 遺伝性乳癌卵巣癌症候群における保険適用範囲

出典: 「令和 2 年度診療報酬改定説明資料等について 説明資料 10 令和 2 年度診療報酬改定の概要(技術的事項)」 より抜粋(厚生労働省) (https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000616844.PDF 文献 8) より抜粋)

ため、HBOCと診断された患者の家族(血縁者)に対する遺伝学的検査やリスク低減手術、サーベイランスは一切保険適用の範囲には含まれない。乳癌発症者においても、「45歳以下の乳癌発症、60歳以下のトリプルネガティブ乳癌発症、2個以上の原発性乳癌発症、第3度近親者内に乳癌または卵巣癌発症者が1名以上いる、卵巣癌、卵管癌および腹膜癌を発症、男性乳癌を発症」のいずれかを満たす必要があり、幅広くHBOC症例を拾い上げることが難しい状況にある。なお、乳癌、卵巣癌以外のBRCA関連癌(膵癌や前立腺癌など)でも保険適用の対象とはならない。保険診療の適用範囲を十分に理解しておくことが肝要である。

おわりに

昨今、様々ながん種において、がん遺伝子パネル検査が広く実施されるようになっており、いわゆる二次的所見として、遺伝性腫瘍に関わる生殖細胞系列変異が検出されることが増えてきている。しかしながら、仮にgBRCA変異が疑われる場合でも、確定診断のための検査は、ほとんどの場合、自費となってしまうのが実情である。遺伝性腫瘍に関わる生殖細胞系列変異は、がん患者個人のみでなく、その血縁者も含めた健康管理、がん発症予防に寄与する重要な情報であることより、遺伝カウンセリングや遺伝学的検査を本当の意味で適切に実施していく上で、更に体制を整備していくことが望まれる。

文 献

 Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994, 266: 66-71.

- 2) 特定非営利活動法人日本HBOCコンソーシアム 広報委 員会 編集: 遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)をご理 解いただくために ver.5
 - http://www.hboc.jp/downloads/pamphlet_ver5.pdf, 2020.
- 3) Enomoto T, Aoki D, Hattori K, Jinushi M, Kigawa J, Takeshima N, Tsuda H, Watanabe Y, Yoshihara K, Sugiyama T The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer: CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of BRCA(CHARLOTTE). Int J Gynecol Cancer. 2019, 29: 1043-1049.
- 4) Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2017, 377: 523-533.
- 5) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, Pignata S, Friedlander M, Colombo N, Harter P, Fujiwara K, Ray-Coquard I, Banerjee S, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Pautier P Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017, 18: 1274-1284.
- 6) Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, Gonz̄τ elez-Mart̄τ¹n A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018, 379: 2495-2505.
- 7) 独)医薬品医療機器総合機構,「FoundationOne[®] CDxがんゲノムプロファイル 添付文書 2020年5月改訂(第6版) https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/md/PDF/45004
 - 5/450045_23000BZX00403000_1_01_05.pdf(号|用2020/8/ 25)
- 8) 厚生労働省、「令和2年度診療報酬改定説明資料等について」. 説明資料10 令和2年度診療報酬改定の概要(技術的事項)
 - https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000616844. pdf(引用2020/8/25)