乳がんリスクが高い 9 遺伝子を推定／NEJM

英国・ケンブリッジ大学の Leila Dorling 氏ら Breast Cancer Association Consortium（BCAC）の研究チームは、乳がんリスクのゲノム関連解析の結果、乳がんリスクを予測する遺伝子パネルに組み込む臨床的に最も役立つ遺伝子を特定し、遺伝カウンセリングを導入するためのタンパク質切断型変異による乳がんリスクを推定した。乳がん感受性遺伝子検査は広く用いられるようになったが、多くの遺伝子は乳がんとの関連性に関するエビデンスが弱く、リスク推定値は不正確で、信頼できる亜型特異的リスクのデータも不足していた。NEJM 誌オンライン版 2021 年 1 月 20 日号掲載の報告。

11 万 3,000 例以上を対象に、34 の乳がん感受性遺伝子を解析

研究グループは、BCAC の研究に参加している乳がん患者 6 万 466 例、および対照者 5 万 3,461 例の検体を対象に、感受性遺伝子と考えられている 34 の遺伝子パネルを用い DNA シークエンシングを実施した。

遺伝子変異は、タンパク質切断型変異とまれなミスセンス変異についてそれぞれ解析し、すべての乳がんおよびサブタイプ別のオッズ比を推定するとともに、ミスセンス変異の関連性を評価した。

遺伝子間のリスクの差が明らかに

5 つの遺伝子（*ATM*、*BRCA1*、*BRCA2*、*CHEK2*、*PALB2*）のタンパク質切断型変異は、乳がん全体のリスクと関連していた（p＜0.0001）。4 つの遺伝子（*BARD1*、*RAD51C*、*RAD51D*、*TP53*）のタンパク質切断型変異も乳がん全体のリスクと関連していた（p＜0.05 およびベイズ偽陽性確率＜0.05）。残り 25 遺伝子のうち 19 のタンパク質切断型変異は、乳がん全体のオッズ比の 95%信頼区間上限値が 2.0 未満であった。

ATM および *CHEK2* のタンパク質切断型変異では、エストロゲン受容体（ER）陰性乳がんと比較して、ER 陽性乳がんの発症リスクが高かった。*BARD1*、*BRCA1*、*BRCA2*、*PALB2*、*RAD51C*、*RAD51D* のタンパク質切断型変異では、E R 陽性乳がんと比較して ER 陰性乳がんの発症リスクが高かった。

ATM、CHEK2、TP53 のまれなミスセンス変異は、乳がん全体のリスクと関連していた（p＜0.001 未満）。BRCA1、BRCA2、TP53 については、標準的な基準に従い病的変異に分類される可能性があるミスセンス変異が、乳がん全体のリスクと関連しており、そのリスクはタンパク質切断型変異と同程度であった。

＜関連文献＞

Breast Cancer Association Consortium. N Engl J Med. 2021 Jan 20. [Epub ahead of print]
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471991/

当コンテンツは、株式会社ケアネットの監修により、がんに関連する重要論文を選別し、それらを簡潔に要約したニュースレターです。当社の見解を述べるものではなく、承認外使用を推奨するものではございません。内容の詳細については元文献・元ニュースを、製品に関する情報は各製品の最新の添付文書をご確認いただきますようお願いいたします。

尚、当コンテンツに掲載されている記事等に係る所有権、著作権その他一切の権利は、ニプロ株式会社、株式会社ケアネット、コンテンツ制作者等の著作権者が保有しています。