

令和 6 年 7 月 10 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K12869

研究課題名（和文）我が国の男性乳癌の疾患レジストリー構築を目指したデータベース作成研究

研究課題名（英文）Database development of male breast cancer in Japan

研究代表者

斉藤 光江（SAITO, MITSUE）

順天堂大学・医学部・特任教授

研究者番号：30205679

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：1施設では叶わぬ希少癌ともいべき男性乳癌50例のレジストリーを順天堂大学附属病院全ての協力を得て実施した。これはまだongoingで、引き続き症例の集積を目指している。その中で、遺伝性の乳がん家系を抽出することができており、また家系に非ず、既往症で骨髄移植や放射線療法を実施したために遺伝子の変異を表現していた特異な例もあった。これら希少癌の中でも稀な例を見出すことができたのも、症例の集積を行った結果と言える。幾つかの症例を現時点では症例報告として学会発表している。（第31回日本乳癌学会、第8回日本癌サポーターケア学会、第29回日本遺伝性腫瘍学会、第83回日本臨床外科学会）和文雑誌に投稿中

研究成果の学術的意義や社会的意義

希少癌ともいえる男性乳癌のような疾患は、単一施設でその病態や特徴を把握することもその本質を理解するための基礎研究も困難であるといえる。そこで行った多施設でのレジストリー研究であるが、現時点である程度の例数が集まり、その中でも極めて興味深いBRCA2の病的変異やVUSを有する症例も集まってきている。これを継続していくことで、女性の乳癌のみで明らかにされていたことと男性乳癌との差異や、また男女を問わない乳癌の特性が新たに解明される可能性がある。稀少疾患を集積する意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We have successfully collected 50 male breast cancer cases in this registry study. Among them, there are several very rare cases, such as a patient whose family is not hereditary breast and ovarian cancer syndrome, whereas, the patient has BRCA2 mutation because of bone marrow transplantation when he was suffering from leukemia, or patient whose gene showed VUS which we continue to investigate what this VUS means. We presented those cases at various conferences to show the importance of this kind of registry project for rare cancer such as male breast cancer.

研究分野：乳がんの病態と臨床

キーワード：男性乳癌 遺伝性乳癌卵巣がん症候群 VUS BRCA1/2

1. 研究開始当初の背景

男性乳癌の罹患率は女性に比して圧倒的に少なく、本邦では全乳癌の 0.6%程度とされる稀少疾患である。その実態については単施設からの少数症例を対象とした報告があるものの(小林 2003; 安岡 2010; 小林 2015)、系統立てた解析はまだなされておらず、臨床的対応については現状女性乳癌の知見を外挿している(日本乳癌学会 2019)。

主に欧米人を対象とした研究の結果、男性乳癌は女性に比して、1) 発症時年齢が高齢で(中央値 68 歳 vs 62 歳)、2) 病理組織学的には腺管癌が多く(89% vs 73%)、他方小葉癌が少なく(1% vs 8%)、3) 治療に重要なバイオマーカーである ER (estrogen receptor)/PR(progesterone receptor)の陽性率が高く(99%/82% vs 77%/64%)、これらおよび HER2 を発現しないトリプルネガティブ乳癌が極めて少なく(0.3% vs 11%)、4) AR (androgen receptor)の陽性率が高い(97% vs 77%)、など種々の点で相違があり、別の疾患として捉えるべきという提言もなされている。(Gucalp A, 2019.)

広島・長崎の原爆被爆者を対象としたコホート研究では、放射線による乳癌発症の過剰相対リスク(ERR)は女性に比して男性が有意に高い(ERR/Sv: 19.41 vs 1.50)ことが最近報告された(Little MP, 2019)。遺伝学的背景については、欧米人を主体とする対象者における商用遺伝子解析サービスでの結果、BRCA2 遺伝子に病的バリエーションを有する男性乳癌患者が全体の 8.1%を占めており、次いで CHEK2 が 3.8%と多く、一方 BRCA1 では 0.9%と女性乳癌における頻度分布と大きく異なる(Pritzlaff M, 2017)。同様に、日本人を対象とした解析では、53 名の男性乳癌患者中 10 名(18.87%)で BRCA2 遺伝子に病的なバリエーションが検出され、次いで CDH1 で 3.77%、BRCA1 と ATM では 1.89%と報告され、女性乳癌に比して男性乳癌の発症には遺伝学的要因の関与が強く現れている。(Momozawa Y, 2018)

一方、本邦における家族性乳癌卵巣癌(HBOC)の登録によると、発端者および未発症血縁者も含めて、男性では BRCA1 病的バリエーション保有者が 5 名、BRCA2 では 4 名と女性とほぼ同じ比率で検出されている(Arai M, 2018)。すなわち同じ病的バリエーションを有していても、男性と女性では乳癌発症リスクが大きく異なることを示唆している。このような BRCA1/BRCA2 に病的バリエーションを有している男性では、乳腺以外の臓器の腫瘍の発症リスクも高いことが知られている。日本人前立腺癌を対象とした研究では、BRCA2 遺伝子に病的バリエーションを有するものは、有意にオッズ比が高値を示しているが(OR=5.65, 95%CI:3.55-9.32)、BRCA1 では統計学的有意差は認められていない。(Momozawa Y, 2019) 米国の単施設での解析では、男性 BRCA1/BRCA2 病的バリエーション保有者では、BRCA2 保有者で前立腺癌と乳癌がともに高い頻度で発症し、非悪性黒色腫皮膚腫瘍や膀胱癌がこれに続くのに比べ、BRCA1 保有者では非悪性黒色腫皮膚腫瘍がもっとも多く発症し、次いで悪性黒色腫という結果が報告されている。(Ibrahim M, 2018)

BRCA1/BRCA2 に生殖細胞系列病的バリエーションを有する再発乳癌では、PARP 阻害剤であるオラパリブ が保険適応となっているが、膀胱癌では無再発生存期間の有意な延長のみ(全生存には差無し)が報告され(Golan T, 2019)、前立腺癌では症例報告にとどまっており(Ma Y, 2018)、未だ十分なエビデンスは確立していない。

本研究では日本人男性乳癌における生殖細胞系列変異と体細胞変異の情報を統合的に解析するとともに、詳細な家族歴を含む臨床情報データを集積し、日本人男性乳癌の実態把握の礎とする。

2. 研究の目的

本研究の目的は、未だ実態把握が十分でない日本人男性乳癌の臨床病理学的要因や遺伝学的要因、発症のメカニズムを明らかにし、それらの情報と共に薬物療法反応性に関するデータベースを構築することである。

3. 研究の方法

対象

2006-2022 年の間に順天堂医院乳腺科および附属病院 3 施設で乳癌と診断され、治療を行った症例を対象とし、データベースを構築した。後方視的に集積した対象症例について、その臨床病理学的特徴を検討した。男性乳癌 52 例がレジストリに登録され、このうち遺伝子パネルシーケンス解析について同意を取得できた患者 7 例から末梢血検体を採取し、生殖細胞系列の遺伝子解析を行った。

方法

遺伝子解析

スプライシングバリエーションが検出された場合の RNA の解析に備え、同意取得した患者から末梢血液を採取し、B 細胞に EB ウイルスを感染させて、不死化 B 細胞を樹立した。その細胞株から NucleoSpin Tissue, Mini kit (タカラバイオ) を用いて DNA を抽出した。遺伝性癌関連遺伝子パネルは BRCA1, BRCA2 を含む 61 遺伝子を解析対象としている。細胞株から抽出した DNA を用

いて Ion S5 plus シーケンサー (Thermo Fisher) にてパネルシーケンス解析を行った。病的であることが疑われたバリエーションはサンガーシーケンスにて確認した。モザイク変異が疑われた症例については末梢血液に加え、爪と毛髪を患者から提供を受け、これより DNA の抽出を行い、サンガーシーケンスを行った。

4. 研究成果

男性乳癌症例 52 例の臨床病理学的特徴

男性乳癌症例 52 例における乳癌発症年齢は中央値 66.5 歳 (range: 29-86) で、ER 陽性、HER2 陰性の割合が多く、既報との一致がみられた。自身に乳癌以外の悪性腫瘍の罹患歴がある患者は 6 名 (11.5%) で、血縁者に悪性腫瘍の家族歴がある患者は 12 人 (23.1%) であった。

遺伝子パネル解析を行った男性乳癌 7 例の臨床病理学的特徴

本研究でパネルシーケンス解析を行った対象症例 7 例について、乳癌発症年齢は中央値 55 歳 (range: 45-77) で、乳癌以外の癌罹患歴は特記すべきものはなかった。家族歴は 7 例のうち 4 例で有していた。乳癌については全例が luminal type であり、術後補助療法として内分泌療法が行われていた。BRCAAnalysis (Myriad genetics 社) が行われた症例は 4 例で、このうち 1 例で BRCA2 病的バリエーションが検出された。パネルシーケンス解析の結果、7 例中 2 例で乳癌関連遺伝子 BRCA2 と TP53 に病的バリエーションを認めた。TP53 病的バリエーションについては末梢血液検査を用いた登録衛生検査所でのシングルサイト遺伝子検査では当該病的バリエーションは検出されなかった。別途提供いただいた唾液・毛髪でも当該病的バリエーションは検出されなかった。この原因として B 細胞に当該病的バリエーションが体細胞変異として入り、細胞培養中に増殖優位性によるバイアスがかかり、顕在化した可能性が高いと考えられた。

考察

男性乳癌では遺伝学的要因が存在する可能性を考慮することで、当該患者およびその血縁者に対する正しい臨床的対応の実践につなげることができると考えられた。ゲノム医療の著しい進歩に伴い、遺伝性腫瘍に関連する解析方法が多く開発されている。簡便で安価な検査方法の実用によってこれまで原因が明らかになっていない病態の解明や治療困難とされてきた疾患の治療法の開発が進むことが期待される。一方でそれぞれの解析方法には限界があり、遺伝情報は当該患者だけでなく血縁者にも大きく影響を与えるものであるため、結果の解釈は慎重に行う必要がある。本研究での男性乳癌患者における生殖細胞系列病的バリエーションは BRCA2 のみの検出であったが、少数例の検討であった。男性乳癌患者に対するパネルシーケンス解析の有用性についてはさらに検証が必要であり、そのためには通院が終了した患者まで対象を拡大し多施設共同で症例数を増やす必要があると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石塚由美子、齊藤光江
2. 発表標題 当院における男性乳癌レジストリー構築
3. 学会等名 第8回日本がんサポーターティブケア学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江口英孝、齊藤光江
2. 発表標題 幼児期に全身放射線被曝を受けた若年男性乳癌患者の正常皮膚におけるBRCA1体細胞欠失
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齊藤光江、堀本義哉
2. 発表標題 当院における男性乳癌レジストリー構築
3. 学会等名 日本臨床外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江口英孝
2. 発表標題 Somatic deletion of BRCA1 in normal skin of a young male breast cancer patient with total body irradiation in an infant
3. 学会等名 日本癌学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石塚由美子、齊藤光江
2. 発表標題 乳がん脳転移巣におけるBRACAnessの評価
3. 学会等名 日本乳癌学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石塚由美子、齊藤光江
2. 発表標題 当院における男性乳癌レジストリー構築
3. 学会等名 日本がんサポーターブケア学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石塚由美子、齊藤光江
2. 発表標題 男性乳癌における生殖細胞系病的バリエーションの探索
3. 学会等名 日本遺伝性腫瘍学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	江口 英孝 (EGUCHI HIDETAKA) (00260232)	順天堂大学・大学院医学研究科・先任准教授 (32620)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	新井 正美 (ARAI MASAMI) (20232027)	順天堂大学・大学院医学研究科・教授 (32620)	
研究分担者	堀本 義哉 (HORIMOTO YOSHIYA) (40424246)	順天堂大学・医学部・客員准教授 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)	開催年 2023年～2023年
--	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関