

連載 野村雍夫先生の“乳がんを知ろう”

第三十回 乳癌の再発（6）再発・転移の予測と予後因子 続き

顧問

野村雍夫

遺伝子の発現の話が続けます。少々難しいですが、後から出てくるサブタイプの話を理解していただくために我慢してください。

ある乳癌がもっている多数の遺伝子のうち、特定の複数の遺伝子がどの程度発現しているか（発現量）の分布図、プロファイルを調べることにより、その乳癌の性質、すなわち、おとなしいか、たちが悪いか、転移しやすいか、さらにはどこに転移しやすいか、などが判ります。もっとも、1つや2つの遺伝子の発現で100%当たるわけではありません。数十の遺伝子の発現を算定して関連性を調べるのです（多遺伝子アッセイ）。

遺伝子発現プロファイリングにより細胞内の遺伝子の発現量を測定するには、数千のDNA断片を基板上に配置し、乳癌細胞から抽出したmRNAと反応させ、細胞内で発現している遺伝子情報を検出するDNAマイクロアレイ解析が1つの方法です。SAGEという方法もあります。

このような方法により、ある乳癌の遺伝子シグニチャー（ある細胞の状態に特徴的な発現パターンを示す遺伝子群の情報）を同定し、乳癌の予後や治療の効果を予測しようとする試みが行われてきました。

再発・転移に関連する遺伝子群はホルモンレセプター（ER、PgR）、HER2（細胞表面に存在する糖タンパクで受容体型チロシンキナーゼであり、その過剰発現/増幅は乳癌の悪性の証拠であり、その抗体のトラスツズマブ（ハーセプチン）がHER2過剰発現/増幅の乳癌の治療に有効）、増殖、細胞周期、浸潤、血管新生に関与するものなどがあります。このような遺伝子（群）の発現の有無、程度が乳癌の再発・転移を左右すると考えられています。

正常乳腺と乳癌で発現している遺伝子を比較することにより、乳癌は乳腺細胞に類似したいくつかのサブタイプに分けられることが判明しました。元来、正常ヒト乳腺の乳管と腺房の上皮は、腺腔に面する腺腔上皮細胞（ルミナル細胞）と基底膜に接する外層の基底部細胞、ベーサル細胞（筋上皮細胞）の2層からなっており、それぞれの細胞は特有な遺伝子を発現しています。これらの細胞が癌化すると、正常の乳腺細胞に類似した遺伝子を発現することがあります。

これまでの遺伝子発現プロファイル研究により、乳癌は次の5つの分子生物学的サブタイプに分類されるようになりました。ルミナルA、ルミナルB、HER2陽性、ベーサルライク、正常乳腺細胞様。最近もう一つのサブタイプ（低クラウディン）の存在が認められています。これらのサブタイプにより、前述の再発・転移に関連する遺伝子（群）の発現の有無、程度が異なると考えられます。

次回からは、乳癌のサブタイプの説明とその具体的な応用について述べます。