

## 2. マイクロRNAを用いた リスク層別化乳がん検診と画像診断

中島 康雄 画像相談クリニック / 聖マリアンナ医科大学

### 乳がん発症リスク評価の 現況

乳がん検診をテラーメイド化、リスク層別化することは長年提唱され、高リスク女性には精度の高い検診を頻度高く行い、低リスク女性には検診間隔を延ばすことにより、費用対効果を高めることが議論されてきた<sup>1)</sup>。現在、BRCAなどの遺伝子異常と診断されている女性には、MRIによるスクリーニングが推奨されているが、それもリスク層別化乳がん検診の一例である<sup>2)</sup>。一方、遺伝子異常を伴わない女性の乳がん発症リスクに関する食事関連、生活習慣などは国際的に分析され<sup>3)</sup>、表1のように閉経前と閉経後に分けてまとめられている。一方、日本人のデータから、その生活習慣要因を分析した結果も報告され<sup>4)</sup>ているが、国際的な分析結果と比較すると若年時の肥満をリスク因子ととらえていることと、大豆、イソフラボンによる予防効果が指摘されている点で異なる(表2)。これらの結果を基に、健常女性の乳がん罹患リスクを評価する手法として、Gailモデル<sup>5)</sup>やTyrrer-Cuzickモデル<sup>6)</sup>が認知されている。Gailモデルは、その後種々の改良が加えられ、乳腺生検が行われた女性には細胞異形度情報が加えられ、白人以外の人種のデータを加えたりしながらGailモデル2として進化しつつある<sup>7)</sup>。これらの個人の乳がんリスクを個人レベルで簡便に知るアプリも種々開発され、その利用も広がり(表3)、National Can-

cer Instituteからもアップされ、その教育的評価なども行われている<sup>8)</sup>。一方、マンモグラフィの乳房構成は、乳がん発症のリスク要因であることが古くから認知され、米国では乳房構成を受診者に告知することが義務化されている。ただし、この義務化への動きは、高濃度乳房の乳がん発症リスクが高いと言う事実<sup>9)</sup>よりも、マンモグラフィで乳がんが発見されにくい(検出リスク)ことの告知の重要性に鑑みた政策である<sup>10)</sup>。いずれにしても、個人の乳がんリスクを受診者に伝達する方向で欧米社会は動いている。

日本では、日本乳癌学会でまとめられたガイドラインや日本乳癌検診学会からのステートメントでも、現時点で乳房構成の告知は義務化されてはいない。一方、家族歴や生活習慣からの個人の乳がん発症リスクに関する教育も課題となっている。

このような個人リスクの可視化による影響について過去に報告があるが、実態として高リスク女性から早期に乳がんが発見され乳がん死減少につながる、また、低リスク女性の乳がん検診頻度を減少させるかなどは明らかではない。特に後者に関しては、大規模データで個々のリスク評価法の有効性が確立する以前に勧めることは危険であり、現在、一般的に推奨されているブレストアウェアネス、乳房を意識した生活様式とリスクを避けるような行動変容を推奨するとされている<sup>11)</sup>。したがって、現時点で遺伝子異常を除いてリスク評価に基づく乳がん検

診へ移行することを正当化するためには、さらなる検討が必要と言わざるを得ない。

### マイクロRNAによる 乳がん発症リスク検査の 一般女性への適応

個人の乳がんリスク評価方法として、先にも述べた遺伝子診断とは別に、がん細胞由来のマイクロRNAを利用した手法が認知されつつあり、本特集でも詳しく記載されている(12~15ページ)。ここでは、現在われわれが計画しているチューリッヒ生命のガン保険加入者に対して提供されるマイクロRNAによる乳がん発症リスク検査を利用して、現時点でエビデンスの確立していない新しいリスク評価法の妥当性検証の試みについて報告する。

リスク評価法としての有用性を検証するには、当該リスク検査で高リスクと判断された女性から、将来、生命予後に影響のある浸潤癌の頻度が低リスク女性よりも高いことを証明する必要がある。そのため、登録された未発症女性の中から相当数の乳がんが発症する時期まで縦断的に追跡する必要がある。対象者が健常者であることから脱落も予測される中で、保険加入者を対象とすることによって長期のデータ取得が可能となると、この研究者に対するメリットが想定される。一方、個人情報保護の立場から、個人からの取得データは連結不可能となり、その解析には限界がある。そこで、高リスク女性には相談窓口を設け、確