

# 小児科診療 UP-to-DATE

2018年8月8日放送

## 遺伝性腫瘍症候群とその対応について

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター  
教授 山本 俊至

一般的に腫瘍というと、大人の病気と理解されますが、小児においても決して関係がないとは言えない状況になって参りました。と言いますのは、この数年間で、国は政策として「がんゲノム医療」を強力に推し進めて参りました。このことによって、これまであまり認識されてこなかった「遺伝性腫瘍症候群」というものが、がん患者の中である一定の頻度、大体5%程度ですが、見つかってくるようになりました。5%程度という少ない頻度ではありますが、年間に90万人程度の人が新たにがんと診断されている状況から考えると、そのうち5%という4万人程度は「遺伝性腫瘍症候群」の可能性があるということになり、決して無視できない数値です。遺伝性の腫瘍であるということは、その人が生まれた時から運命付けられたものであり、その人の子どもにすでに遺伝している可能性があります。「遺伝性腫瘍症候群」の中には小児期から対応しなければならないものも含まれるので、小児においても決して関係がないとは言えないのはそういう理由からです。

さて、遺伝性腫瘍というものを理解するにはまず、国が進めている「がんゲノム医療」について理解しておく必要があります。

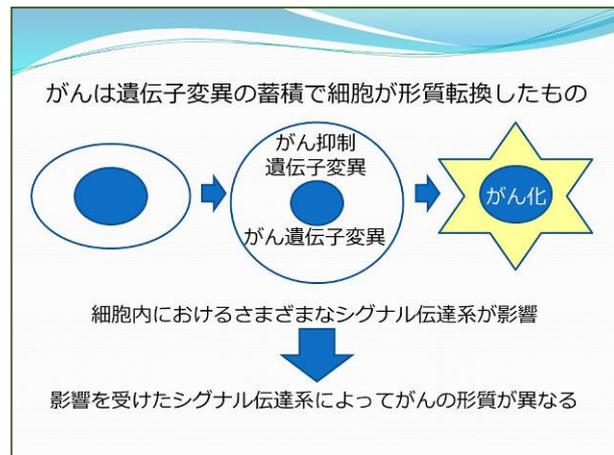
これまでの医学研究によって、がんは細胞内の遺伝子の変異が徐々に蓄積し、そのことによって細胞の性質が変化しておこってくるのがわかってきました。がんに関係する遺伝子は大きく

### 遺伝性腫瘍症候群とその対応

がん患者：年間におよそ90万人が新たに発症

このうちおよそ5%は遺伝性腫瘍症候群  
(4万人程度は存在すると考えられる)

2種類に分けることができます。1つはがんの発生を促進する方向に働くもの。もう1つはがんを抑制する働きを持つものです。我々は父親からと母親から、それぞれ1本ずつ染色体を受け継いでいますが、がんの発生を促進する遺伝子の変異は、そのうちの一方に変異が生じるとがんの発生を促進させてしまう性質があります。ただ、がん抑制遺伝子がそれを抑制しているのですぐにがんが発生することはありません。がん抑制遺伝子は、父親由来のものと、母親由来のもの、2つのうちのどちらかが働けば大丈夫なのですが、その両方の遺伝子に変異が生じると、がんを抑制することができなくなり、がんの発生と進展を許してしまいます。このような遺伝子の変化が生じることにより、がんが発生し、進展していくのです。ただ、これらの遺伝子の変化の大部分は、そのがん細胞だけに生じたものなので、遺伝とは関係がありません。



ただ、これらのがん関連遺伝子の変化を生まれながらに遺伝的に受け継いでいた場合、

体を構成するすべての細胞にその変化が含まれていることとなります。そのため、がんの抑制が効かず、若くしてがんになりやすく、家系内に同じようにがんになる人がいることとなります。遺伝子の変化が体の一部の細胞だけに生じたものの場合、特別に体細胞変異と言います。もともと親から受け継いで、体を構成する細胞全てに認められる変異のことを生殖細胞系列と言って区別します。生殖細胞系列変異は、体を構成する細胞全てに認められるため、次世代に精子、あるいは卵子を介して伝わる可能性があります。多くの生殖細胞変異は2つの染色体の一方だけにあるので、次世代に伝わる可能性は50%になります。

では、実際、どのようながんで遺伝子に関係している可能性があるのでしょうか？ 遺伝性乳がん卵巣がんは、「遺伝性腫瘍症候群」の1つです。昨年、タレントの小林麻央さんが若くして乳がんのためにお亡くなりになりました。小林さん自身は遺伝性乳がん卵巣がんではなかったということを告白されておられましたが、小林麻央さんの闘病によって若年で発症する乳がんに対する関心が高まりました。ハリウッド女優のアンジェリーナジョリーさんが遺伝性乳がん卵巣がんのため、予防的に乳房と卵巣を摘出したことも報道で大きく取り上げられ、認知が広がりました。遺伝性乳がん卵巣がんは、家族の中に若くして乳がんか、卵巣がんになったことがある人がいることから疑われることがあります。遺伝性乳がん卵巣がんの場合、BRCA1、あるいはBRCA2という遺伝子に変異が認められる場合があります。アンジェ

遺伝性腫瘍症候群ではもともと変異を遺伝的に受け継いでいるので、若年でがんを発症しやすい

表：代表的な遺伝性腫瘍症候群とその症状

種類	遺伝子名	症状
遺伝性乳がん卵巣がん	BRCA1、BRCA2	乳がん、卵巣がんなど
多発性内分泌腫瘍症候群 MEN1	MEN1	副甲状腺がんなど
多発性内分泌腫瘍症候群 MEN2	RETなど	甲状腺髄様がんなど
リンチ症候群	MSH2、MLH1など	大腸がん、卵巣がんなど
リー・フラウメニ症候群	TP53 (p53)	骨軟部肉腫、乳がんなど

リーナジョリーさんの母親は若くして乳がんで亡くなっています。そのため、遺伝性乳がん卵巣がんの体質を持っているのではないかと心配して遺伝子診断を受けました。その結果、変異をもっており、乳がんや卵巣がんを発症する可能性が高いことがわかったので、予防的手術を受けたのです。

この例が示すように、「遺伝性腫瘍症候群」では若くしてがんを発症する可能性があること、血のつながった家族に複数のがん患者がいる場合があることがあります。そして、原因遺伝子が分かっている場合、遺伝子診断によってあらかじめ発症する確率が高いかどうか知ることができること、そしてその体質を持っていることがわかった場合、検診などで注意深く経過観察することで、早期診断早期治療することも可能であるという特徴があります。

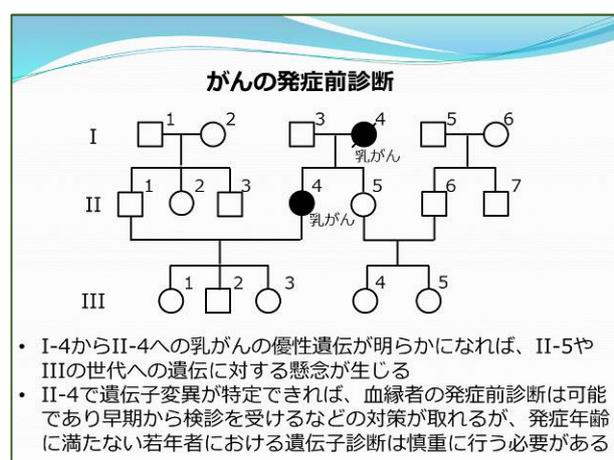
遺伝性乳がん卵巣がんは若年で発症する可能性があるとは言え、小児期に発症することはほとんどありません。その一方、小児期に発症する可能性のあるものもあります。多発性内分泌腫瘍症候群はその1つです。英語名称の略号からMEN1とかMEN2と呼ばれます。ホルモンを作る内分泌臓器にがんが生じます。たとえば膵臓とか副甲状腺などです。副甲状腺はのどにある甲状腺の周りに位置する非常に小さな臓器です。体の中のカルシウムの代謝に関わっています。この体質を遺伝的に受け継いだ場合、早い時には中学生くらいで副甲状腺の腫瘍が生じることがあります。そのため小児であっても遺伝子診断を受け、早期発見早期治療に備えなければならないこともあります。

「遺伝性腫瘍症候群」にはこれ以外にも、リンチ症候群という大腸がんや子宮がんを生じやすい体質や、リー・フラウメニ症候群などがあります。

ところで、これらの「遺伝性腫瘍症候群」の場合、原因となる遺伝子が知られているわけですが、遺伝子診断を受けようと思った場合、どのような手続きで遺伝子診断を受けたら良いでしょうか？ 遺伝的な体質として変異を受け継いでいる場合、全身の全ての細胞中の遺伝子に変異が認められるはずですので、普通に血液を採取して、血液中の細胞からDNAを取り出しさえすれば調べることができます。ただ、倫理的な問題から、通常の診療で行われるような採血検査とは厳格に分けて考える必要があります。

たとえば発熱があり、流行などからインフルエンザが疑われるような場合、すぐに検査をしないとその後の治療に生かすことができません。発熱してから一週間後に行ったのでは、何の意味もないのです。それに対して、がんの遺伝子診断の場合は、今その時の体の状態を診断するのではなく、将来発症するかも

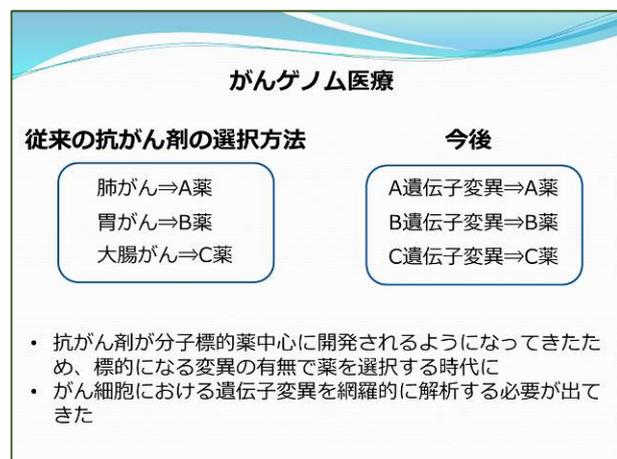
知れないがんの発症前診断として使われます。検査の時期は、その方の一生涯のうち、いつ実施しても得られる結果は同じです。そしてその結果は、血の繋がった家族と共有している可能性があります。究極の個人情報であり、がんになりやすいかも知れないという遺伝情報は、一見矛盾



しているようですが、たとえ家族であっても知られたくないと思うかも知れません。このように、遺伝子診断というのは、他の一般的な血液検査とはまったく性質が異なるものなのです。そこで、遺伝子診断を進める場合には、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーによる遺伝カウンセリングを通じて、検査を受けるメリットとデメリットをよく勘案した上で、最終的に自己決定していくことが求められています。特に、小児の場合は、まだ自己決定することができないことがほとんどなので、親権者が代わりに代諾することになりますが、単に子の将来を知っておきたい、という理由だけでは、たとえ親であっても子の検査を誘導することは容認されていません。日本医学会が定めた医療における遺伝学的検査ガイドラインに沿って実施される必要があります。

さて、「遺伝性腫瘍症候群」は国が進めるがんゲノム研究によってさらにクローズアップされてきました。最後にこのがんゲノム研究について解説させていただきます。

近年、特定の遺伝子変異によって引き起こされているがんに対して、分子標的薬というねらい撃ちの治療法が多く開発されてきました。これらの治療薬は、実際のがん細胞で特定の遺伝子変異が生じていることを確認しなければ使っても効果がありません。そのためそれを確認するためのコンパニオン診断薬という、分子標的薬に1対1対応の検査方法も開発されてきました。ところが、どの分子標的薬が有効かを調べるのに、それらの検査の全てを個別に行うのは非効率です。そこで、遺伝子を1つずつ調べるのではなく、候補になる遺伝子を全て網羅的に調べようというのががんゲノムです。ただ、がん細胞に特有の変異を調べるには



正常細胞にはないことを証明しなければならないため、正常組織由来の DNA も一緒に調べることになります。そうすると、その過程で遺伝性腫瘍を引き起こす変異を元々持っていたかどうか、わかってしまう場合があります。今正にがんと闘っている患者さんにとっては、そのがんが遺伝的に生じたものかどうか考える余裕はないかも知れません。しかし、その方の次の世代の方たちにとっては、親と同じがんを高率に発症する可能性が 50%であるというのは非常に深刻な情報になります。そのことを、どうやって伝えたら良いか、もしお悩みなら、ぜひ臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーにご相談下さい。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>