

古川 そのメカニズムは正確にはわかっておりません。fusion ができて異常で、その例で all trans レチノイン酸が効くときは、簡単に理屈が分かるのかと思ったのですが、よく分からなくて、正常なレチノイン酸リセプターもあるわけです。この人たちは染色体としては hetero なので、その占有率とかと最初言われましたが、そんな単純ではなくて、最近言われているのは、fusion

蛋白が核の中でなくて細胞質に出てしまうという機序があつてそれに対して、レチノイン酸を大量に投与すると、場所が変わるのではないかと言われていますが、まだ完全には解明されていないと私は follow しております。

司会 どうもありがとうございました。では次に、産婦人科から相田先生お願いします。

4) 産婦人科疾患における遺伝子診断

新潟大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 田中憲一教授)

相田 浩

The Genetic Diagnosis for Gynecological Diseases

Hiroshi AIDA

*Department of Obstetrics and Gynecology
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kenichi TANAKA)*

Approximately 5-10% of breast and ovarian cancer cases are due to an inherited susceptibility. The majority of inherited and ovarian cancer susceptibility is due to mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, however, other genes responsible for inherited susceptibility to these diseases are yet to be identified. Genetic testing for inherited cancer susceptibility will play an increasingly important role in health care. Providing accurate cancer risk assessment and identifying appropriate individuals for genetic testing for cancer susceptibility mutations can lead to improve strategies for screening and prevention methods. Genetic testing for inherited cancer susceptibility can affect an individual's personal, medical, psychological, familial, social, ethical and financial well-being, however, the benefits and longterm effects of this testing are not yet clear. It is therefore prudent for all health care professionals to follow published guidelines and recommendations for providing testing for inherited cancer susceptibility to ensure informed consent and minimize harm to individuals and their families.

Key words: The genetic diagnosis, *BRCA1*, Familial breast-ovarian cancer
遺伝子診断, BRCA1, 家族性乳癌卵巣癌

Reprint requests to: Hiroshi AIDA,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951-8510 JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部産科婦人科学教室

相田 浩

はじめに

急速な進歩を示す最近の分子病態に関する研究により、多くの知見が得られている。全ての疾患は遺伝子の変化に基づくものとしてとらえられ、これまでに幾つかの疾患で関連遺伝子が同定されてきている。今後多くの疾患において原因遺伝子が特定されれば、遺伝子診断による発症前診断を含め、予後不良とされる疾患の一次予防、二次予防への新たな道が開ける可能性がある。これらの急速な研究の進歩に比し、臨床面での対応の遅れがあることも事実であり、ここでは婦人科領域での遺伝子診断に関しての諸問題について触れる。

遺伝子診断

婦人科領域の遺伝子診断を考えた場合、主に、①BRCA1及びBRCA2などの発症前遺伝子診断、②先天代謝異常などの原因を確定するための病因診断、③がんなどの組織において somatic な変化をとらえる病型診断などが挙げられよう。

このうち発症前遺伝子診断の目標は、ハイリスク群において保因者を同定し、定期的な follow up を行うことによる早期発見（がんの二次予防）、また、将来的にはそれら保因者に対する発癌予防（一次予防）をも含むものであり、多くのがん研究の目標でもある。実際にBRCA1の保因者で、薬剤投与による乳癌発症予防の計画が進みつつあるところであるし、卵巣がんに関しては米国において、BRCA1による遺伝子治療が試みられている。

また、腫瘍組織においてある特定の遺伝子の発現や異常をとらえることにより、その腫瘍の性格をとらえる病型診断とも言える研究は従来多くされており、これらの研究がさらに進めば、治療法の個別化による治療成績の向上が期待できる。婦人科領域でも、子宮体癌においてエストロゲンレセプターの発現を調べ、それをもとに維持療法にホルモン剤を選択するなど、実際の臨床面で既に応用されているものもある。

これらの遺伝子診断のうち、主に発症前診断について述べていく。

遺伝子診断の3つのカテゴリー

ASCO が、原因遺伝子と疾患の因果関係や医療上のメリットなどをもとに、遺伝子診断を遺伝子ごとに大きく3段階に分類している（表1）。ただしこれは、国を挙げてプロジェクトを進めている米国での見解であり、

表1 遺伝子診断の3つのカテゴリー（ASCO）

Group 1 : APC, RET, RB1, VHL
責任遺伝子が明確に同定されており、検査の結果によって医療方針を決めることができるような疾患。遺伝子検査も標準的な医療の一部とみなされる。
Group 2 : MSH2, MLH1, PMS1/2, BRCA1/2, p53
責任遺伝子と特定のがんへの易罹患性との関連性がかなりの程度明らかになっている。ヘテロ保因者の同定の医療的メリットはまだ確立されたものではなく、仮説段階にあり、臨床効果も研究段階
Group 3 : p16, CDK4, ATM
疾患と突然変異との関係が明らかでない場合、あるいは責任遺伝子との関係がごくわずかな家系でしかわかっていない。ヘテロ保因者の同定の医療的メリットもまだ確認されていない。

そのまま本邦の実状に即しているかどうかは議論の余地がある。

家族性腫瘍研究会がまとめた結果では、遺伝子素因診断を実施している施設は既に50を越え、医療倫理面での議論の高まりとも相まって、同研究会より遺伝子診断に関するガイドラインが提案されている。

家族性乳癌卵巣がん と BRCA1 遺伝子

現在婦人科領域の疾患で遺伝子素因診断が試みられているものとしては、子宮体癌の合併で知られる HNPCC や家族性乳癌卵巣がん等があげられる。

乳癌はかなり以前より疫学的研究から、その5-10%で遺伝性が示唆され、原因遺伝子の同定が試みられてきたが、1994年 Miki らにより家族性乳癌に関係すると考えられていた BRCA1 遺伝子が分離同定された¹⁾。家系内に複数の乳癌患者が存在する家族性乳癌家系では、その35-45%で BRCA1 が関与し、同程度に BRCA1 に引き続き同定された BRCA2 が関与しているとされる。家族性乳癌の中には、卵巣がんの患者も含まれる家族性乳癌卵巣がん家系があり、このような家系での BRCA1 遺伝子の関与の割合は60-80%程度と推測されている。一方 BRCA2 では男性乳癌のリスクが高まるが、BRCA1 程には卵巣がんのリスクが上がらないと考えられている。本邦で井上らが家族性乳癌家系において BRCA1 遺伝子の解析を行った結果では、遺伝子異常がその約10%程度しか認められなかったことより、本邦と欧米との疫学的背景の相違の可能性を報告している²⁾。我々が、2名以上の卵巣がん患者がいる家族性卵

卵巣がん家系と乳癌が含まれる乳癌卵巣癌家系について解析を行った結果では、家族性卵巣がん家系の約40%（7/17家系）、家族性乳癌卵巣がん家系の約60%（11/18家系）で mutation が検出された³⁾。この頻度は欧米の頻度に近いものであり、疫学的な面での今後の研究の集積が必要と考えられる。また、BRCA1 遺伝子の somatic mutation はこれまでに4例の報告があるのみで、非常に稀とされ、孤発例での BRCA1 遺伝子の関与については研究段階である。

BRCA1 遺伝子異常

卵巣癌と乳癌で BRCA1 遺伝子の異常が起こる場所が異なっている傾向があるとする報告もあるが⁴⁾、遺伝子異常が集中している場所、いわゆる hot spot はないと考えられている。人種によってはある特定の遺伝子異常が高頻度に見つかるという報告もある⁵⁾。これまでのところ、遺伝子異常は全ての翻訳領域において確認されている。また、欧米の報告では、遺伝子異常の多くが nonsense mutation や frameshift 等により蛋白の異常を起こすものであると言われている。自験例でもそのほとんどが protein truncation type であり、missense mutation を確認できたものはわずか2家系に過ぎなかったが、他家の報告では本邦の特徴としてその半数が missense mutation であるとするものもある。遺伝子の長さ、遺伝子異常の部位が遺伝子全長に渡ることや、家系調査を十分にしないままに polymorphism を mutation として報告していることなどのために、遺伝子解析を行う際には多くの費用と莫大な労力がかかるのが現状である。

卵巣がんの治療成績

卵巣がんは無症状のために、その早期発見が非常に難しいことから、婦人科がんの中でも致死率の高い悪性疾患である。各種の抗癌剤投与が試みられているが、進行期のがんでは、5生率は約30-40%以下が現状である。しかし、組織型によって差はあるものの、早期に発見された群では予後が良い。また、Rubin らの報告では、進行期の卵巣がんでも BRCA1 の保因者の予後は孤発例のものに比べ有為に良好であった。我々も少ない症例ではあるが、Ⅲ期の卵巣がん患者で保因者群と非保因者群（孤発例）で予後を比較した結果、保因者群での予後や無病生存率が良好であることが示唆された⁷⁾。

このようなことより、ハイリスク群のなかで保因者を遺伝子診断で確認し、リスクを認識したうえで、定期的

な follow up を行うことで早期発見の可能性が期待できる。さらには早期発見が可能となれば、そのような患者さんでの治療成績の向上も期待できるものと考えられる。

BRCA1 の疾患浸透率

遺伝子素因診断は、仮に遺伝子異常があっても疾患発症のリスクが非常に低いもの等の場合には、慎重に検討されなければならない。BRCA1 の場合、欧米で生涯の乳癌発症のリスクが約80-90%、卵巣癌の発症のリスクは約20-40%と報告されている。本邦ではこれまでこのような疫学的調査がなされたことは無く、遺伝子素因検査を行うにあたって障害のひとつと指摘されてきた。本邦では井上らの報告を見る限り、家族性乳癌家系で BRCA1 遺伝子の異常が見つかる可能性が低く、家族性乳癌卵巣癌家系で BRCA1 遺伝子異常が見つかる頻度が高いことより、家族性乳癌卵巣癌および家族性卵巣癌家系の保因者をもとに、卵巣癌の生涯危険率を計算した（図1）。卵巣癌が2名以上存在する家系での卵巣がん発症の危険率は非常に高く、前述の予後との関係からもこのようなハイリスクでの follow up は大変重要だと考える。

遺伝子診断とその問題点……医学的技術的問題点

本シンポジウムの本題でもある遺伝子診断に対する問題点を BRCA1 遺伝子について挙げるとすれば、医学的技術的問題点と、倫理上の問題に大まかに2分される。まず、前者について述べると、倫理的問題と重複することではあるが、本邦での疫学的調査が不十分であることが挙げられる。乳癌や卵巣がんが欧米に比し、発症率が1/4程度と低いことや、患者登録制度なども不備なことが原因として挙げられるが、疫学的研究は今後の重要な課題の一つといえる。また、BRCA1 遺伝子を解析する場合、その遺伝子の大きさから大変な労力と費用がかかるという問題点もある。さらに遺伝子診断で保因者を同定した後に、早期発見のためのスクリーニング法の問題が挙げられる。卵巣がんではコストなどを含め、集団検診で有効なスクリーニング法について検討されている段階であるが、follow up をする医療サイドも保因者のリスクを認識した上で、超音波検査や血液学的検査など一般検診より精度の高い検査を行うことによりはじめて、早期発見の可能性が期待される。保因者が同定された後に問題となるものに、発癌予防が挙げられる。卵巣や乳腺の予防切除などの有効性に関しては今後の研究の集積を待つ必要がある。また、乳癌発症予防にタモキシ

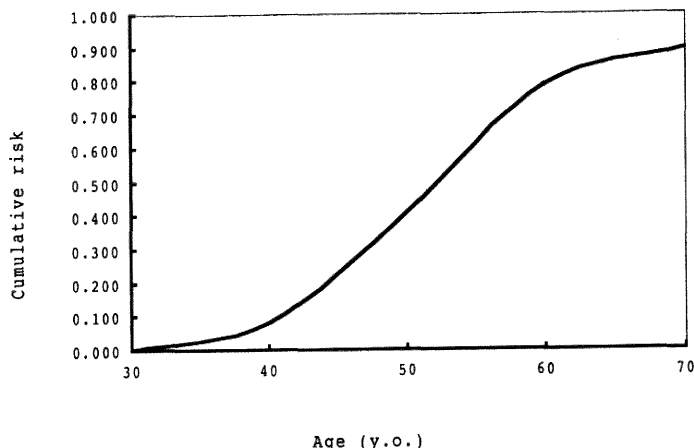


図1 BRCA1保因者における卵巣癌の疾患浸透率。
(Kaplan-Meier法を用いて算定)

フェンを投与する試みが検討されているが、この治療は子宮体癌のリスクを挙げる危険性があることより、慎重に検討されるべきであると考ええる。

遺伝子診断とその問題点……倫理上の問題点

BRCA1の場合、米国では既に遺伝子診断が実施されたが、この遺伝子診断に対し幾つかの問題点が指摘された。そのひとつに保健や雇用などにおける差別が生じる点が挙げられる。しかしこれは、今後家族性腫瘍の原因遺伝子が解明されていくに従い、遺伝子診断実施の有無に関わらず、家族歴があること自身がこのような社会的弱者を作り出してしまふ可能性がある。このような点からも、何らかの社会的な配慮もしくは啓蒙が必要と考えられる。また、遺伝子診断は被験者に十分なインフォームドコンセントを必要とすることから、欧米のようなカウンセラーの育成が急務とされる。また、遺伝子異常が世代間で引き継がれることより、被験者以外へのインフォームドコンセント等のプライバシーの保護をめぐる高度な問題が本邦では危惧されている。さらに、BRCA1では疾患浸透率が100%に達しないことから、遺伝学の専門家などから、カウンセリングの難しさが指摘されている。

将来における展望

今後多くの疾患でその原因遺伝子が同定されてゆくに連れ、我々臨床家にとっても遺伝子診断は現実問題となつていくと思われる。将来的に子孫不良でかつ集団検診で早期発見が困難な疾患に対し、遺伝子診断により発症前よりその危険性を推測し、ハイリスク群に対して精度の

高い検診をしていくことで、早期発見ひいては予後の改善が期待される。

更に原因遺伝子が同定され、その機能が解明されてゆけば、悪性腫瘍などにおいては正常細胞への分化誘導、転移阻止などへの新たな遺伝子治療の道が将来的に開ける可能性もある。

このような遺伝子研究の利点を臨床の場に生かすためには、今後の研究の積み重ねが必要であると共に、遺伝子診断においては、臨床的適応、社会的適応などを考慮してすすめていく必要がある。また遺伝子診断で発症前診断をする場合、診断でハイリスク女性を検索するのが目的ではなく、その先の早期発見と治療成績の向上が最終的な目標であり、そのための検診体制の整備などが急務であると考ええる。

参考文献

- 1) Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P.A., Harshman, K., Tavtigian, S., Liu, Q., Cochran, C., Bennett, L.M., Ding, W., Bell, R., Rosenthal, J., Hussey, C., Tran, T., McClure, M., Frye, C., Hattier, T., Phelps, R., Haugen-Strano, A., Katcher, H., Yakumo, K., Gholami, Z., Shaffer, D., Stone, S., Bayer, S., Wray, C., Bodgen, R., Dayananth, P., Ward, J., Tonin, P., Narod, S., Bristow, P.P., Norris, F.H., Helvering, L., Morrison, P., Rosteck, P., Lai, M., Barrett, J.C., Lewis, C., Nauhausen, S., Cannon-Albright, L., Goldgar, D., Wiseman, R., Kamb, A. and

- Skolnik, M.H.: A strong candidate for the breast and ovarian susceptibility gene BRCA 1. *Science*, 266: 66~71, 1994.
- 2) Inoue, R., Fukutomi, T., Ushijima, T., Matsumoto, Y., Sugimura, T. and Nagao, M.: Germline mutation of BRCA 1 in Japanese breast cancer families. *Cancer Res.*, 55: 3521~3524, 1995.
- 3) Masashi, Takano., Hiroshi, Aida., Ikunosuke, Tsuneki., Koichi, Takakuwa., Isao, Hasegawa., Hajime, Tanaka., Masaaki, Saito., Shoji, Tsuji., Takeshi, Takahashi., Takahiko, Sonoda., Masayuki, Hatae., Jui-Tung, Chen., Katsuyuki, Takahashi., Kazuo, Hasegawa., Hideki, Mizunuma., Nagayasu, Toyoda., Norio, Obata., Yuichi, Torii., Noriyasu, Saito., Kohei, Tanaka., Michiaki, Yakushiji., Tsutomu, Araki. and Kenichi, Tanaka.: Mutational analysis of BRCA 1 gene in ovarian and breast-ovarian cancer families in Japan. *Jpn. J. Cancer Res.* 88: 1997.
- 4) Gayther, S.A., Warren, W., Mazoyer, S., Russell, P.A., Harrington, P.A., Chiano, M., Seal, S., Hamoudi, R., van Rensburg, E.J., Dunning, A.M., Love, R., Evans, G., Easton, D., Clayton, D., Stratton, M.R. and Ponder, B.A.J.: Germline mutations of BRCA 1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat. Genet.*, 11: 428~433, 1995.
- 5) Struwing, J.P., Abeliovich, D., Peretz, T., Avishai, N., Kaback, M.M., Collins, F.S. and Brody, L.C.: The carrier frequency of the BRCA 1 185del AG is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat. Genet.*, 11: 198~200, 1995.
- 6) Rubin, S.C., Benjamin, I., Behbakht, K., Takahashi, H., Morgan, M.A., LiVolsi, V.A., Berchuck, A., Muto, M.G., Garber, J.E., Weber, B.L., Lynch, H.T. and Boyd, J.: Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA 1. *N. Engl. J. Med.*, 335: 1413~1416, 1997.
- 7) Hiroshi, Aida., Koichi, Takakuwa., Hiroshi, Nagata., Ikunosuke, Tsuneki., Masashi, Takano., Shoji, Tsuji., Takeshi, Takahashi., Takahiko, Sonoda., Masayuki, Hatae., Katsuyuki, Takahashi., Kazuo, Hasegawa., Hideki, Mizunuma., Nagayasu, Toyoda., Hiroyuki, Kamata., Yuichi, Torii., Noriyasu, Saito., Kohei, Tanaka., Michiaki, Yakushiji., Tsutomu, Araki. and Kenichi, Tanaka.: Clinical Features of Ovarian Cancer in Japanese Women with Germ-Line Mutations of BRCA 1. *Clin. Cancer Res.* 4: 235~240, 1998.

司会 相田先生、ありがとうございます。非常に幅広い問題についてディスカッションしていただきました。御討議お願いします。どうぞ。

岡田 BRCA 1 が関与している乳癌、子宮癌はどのくらいのパーセンテージなのでしょう。

相田 BRCA 1 が関与している悪性腫瘍は乳癌と卵巣癌だといわれております。BRCA 1 が関与しているのは familial な乳癌と familial な卵巣癌なのですが、乳癌全体で家族歴があるのは5から10%といわれています。欧米で報告されている例ではその内の BRCA 1 が関与している症例は30から40%といわれています。卵巣癌の場合にはこれといったデータはないのですが、家族歴のある卵巣癌は全体の5%位です。我々が今回調べた結果ですと、その内の40%位が関与していると考えられます。

岡田 家系調査などで informed consent をお取りになる場合に、相手の方は勧んでお受けになるのでしょうか。それともいやだという方もかなりいらっしゃるのでしょうか。

相田 相手によるのですが、私たちは卵巣癌の家系について調査していて、研究目的というお話をしております。

司会 ありがとうございます。では最後に国立小児病院からおいでいただいた恒松先生にお願いしたいと思います。恒松先生の御略歴を簡単に説明させていただきます。先生は昭和40年の慶應義塾大学のご卒業でいらっしゃいまして、国立小児病院の勤務を経まして平成元年にテキサス大学のエムディーアンダーソン病院に短期留学されております。平成2年4月から国立小児病院の小児科の血液腫瘍科の医長をしていらっしゃいます。今回、先生からは遺伝性腫瘍の susceptibility に関する遺伝子診断の倫理的問題について豊富な経験からお話が聞けるかと思っております。ではよろしく願いいたします。