

がんと遺伝について

独立行政法人国立病院機構・霞ヶ浦医療センター
産婦人科医師(家族性腫瘍相談外来担当)

市川 喜仁

経歴:1961年 埼玉県生まれ
1986年 筑波大学医学専門学群卒業
1996年 筑波大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)
1996年~1998年 米国クレイトン大学予防医学教室留学
1998年~2003年 筑波大学臨床医学系講師
2004年~ 国立病院機構霞ヶ浦医療センター
日本産科婦人科学会認定医、日本婦人科腫瘍学会専門医、日本がん治療認定医機構認定医

1. はじめに

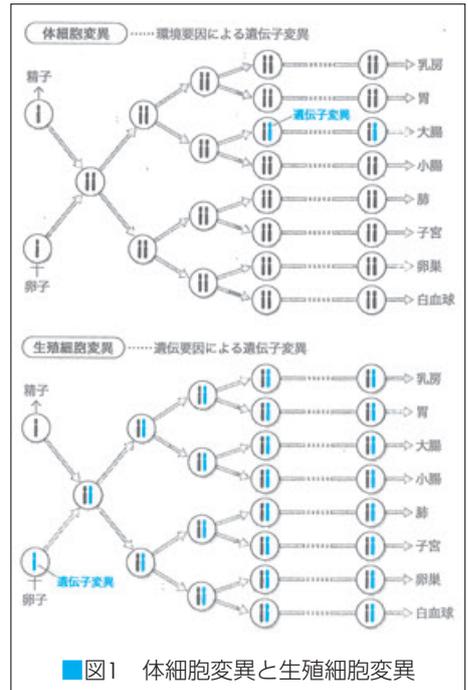
2013年5月、米女優・アンジェリーナ・ジョリーが「私は乳がん・卵巣がん家系で、その原因遺伝子に変異がある」「将来乳がんになるリスクが高いため、正常な乳房を予防的に摘出した」と告白したニュースは、またたく間に世界中を駆け巡りました。「アンジェリーナ効果」なる言葉が生まれてくると、「がんと遺伝」について人々の関心が高まりましたが、「がんが遺伝する」ということを正確に理解している人は、当のアメリカでさえ意外に少ないといわれています。がんは遺伝子異常が積み重なって起きる病気ですが、このこととがんが遺伝することはどう違うのでしょうか。

2. 遺伝するがん(遺伝性がん)とは?

遺伝性がんのほとんどは、がん抑制遺伝子の異常(変異)によって発生します(一部、がん遺伝子の異常が原因のものもあります)(表1)。がん抑制遺伝子は、私たちの体中の一個一個の細胞内に、父親由来のものと母親由来のものが一對と

なって入っています。片方のがん抑制遺伝子に変異が起きても、もう一方の遺伝子が正常に機能していれば、その細胞はがんになりません。つまり、一対のがん抑制遺伝子の両方に変異が起きると、細胞はがん化に向かうのです。

ところで、この遺伝子異常が生殖細胞(精子または卵子)に認められることがあります。これを「生殖細胞変異」といいます(図1下)。この場合、受精卵に遺伝子変異があり、それは受精卵から出来てくる体中の細胞に伝わります。つまり生まれつき体中の一個一個の細胞内で、片方のがん抑制遺伝子に変異があることとなります。このような仕組みで発生するのが遺伝性がんです。もう一方の遺伝子に変異が起きればがんにつながるわけですから、普通のがんよりも若いうちのがんが発症することになります。血液の細胞にも遺伝子変異は伝わるので、遺伝性がんの遺伝子検査には血液を使います。



原因遺伝子	遺伝性がん	関連のあるがん
がん抑制遺伝子 MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2 BRCA1, BRCA2 APC E-cadherin LKB1 P53 PTEN neurofibromin merlin TSC1 RB1 WT1 VHL p16/MTS1 PTC menin EXT1, EXT2	リン症候群 遺伝性乳がん・卵巣がん 家族性大腸ポリポーシス 家族性胃がん ボイツ・ジェーガー症候群 リー・フラウメニ症候群 コーデン病 神経線維腫症1型 神経線維腫症2型 結節性硬化症 網膜芽細胞腫 ウイルムス腫瘍 フォン・ヒッペルリンドウ病 家族性黒色腫 家族性皮膚基底細胞がん 多発性内分泌腫瘍症1型 多発性外骨腫	大腸がん、子宮体がん、卵巣がん 小腸がん、胃がんなど 乳がん、卵巣がん 大腸がん 胃がん 過誤腫(胃、腸) 骨軟部肉腫、脳腫瘍、白血病、乳がん 過誤腫(皮膚、腸、乳腺、甲状腺) 神経線維腫 聴神経鞘腫 過誤腫(脳、皮膚、心臓、肺、腎臓など) 網膜芽細胞腫 網膜芽細胞腫 ウイルムス腫瘍 血管芽細胞腫、網膜血管腫、腎臓がん 黒色腫 皮膚基底細胞がん 脳下垂体前葉、副甲状腺、脾頭の腫瘍 外骨腫、軟骨肉腫
がん遺伝子 RET MET IT	多発性内分泌腫瘍症2型 遺伝性乳頭状腎細胞がん 家族性消化管間質性腫瘍	甲状腺髄様がん、副腎褐色細胞腫 乳頭状腎細胞がん 消化管間質性腫瘍

■表1 主な遺伝性がん

では、通常のがんはどのような仕組みで発生するのでしょうか。たとえば大腸がんの場合、大腸の細胞内で、一对の遺伝子の両方に遺伝子変異が起こり、別の遺伝子でもこのような変異が起こり、長い間に複数の遺伝子変異が積み重なることによって大腸がんが発生します。ここまでは相当の時間がかかるため、通常のがんは高齢者に多いのです。また、通常のがんではがん化の原因となる遺伝子変異はがんが発生した臓器の細胞で認められ、他の臓器の細胞では認められません（図1上）。したがって、遺伝性がんのように、遺伝子変異の検査に血液を使うことはできません（血液がんを除く）。

ほとんどの遺伝性がんは、「常染色体優性遺伝」という形で遺伝します。これは両親のどちらかに生殖細胞変異があると、その変異は性別に関係なく、親から子に50%の確率で伝わるといったものです。

3. 頻度が高い遺伝性がん

遺伝性がんはがん全体の数%程度を占めるといわれています。表1の主な遺伝性がんの中で頻度が高いのは、冒頭で紹介した「遺伝性乳がん・卵巣がん症候群」と、大腸がんがメインの「リンチ症候群」です。それぞれの診断基準を表2に示しました。これらの遺伝性がんでは、生殖細胞変異を生まれつき持っている人（保因者）の年齢別発がんリスク（何歳で何%の人ががんになるか）がわかっています。これを「浸透率」といいます。図2は、遺伝性乳がん・卵巣がん症候群の原因遺伝子BRCA1/2の変異がある場合の、乳がんと卵巣がんの浸透率です。アンジェリーナ・ジョリーが予防的乳房切除（その後、卵巣・卵管切除）の判断材料としたデータです。浸透率は遺伝性がんごとに異なりますが、ほとんどの遺伝性がんでは100%にはなりません。すなわち、保因者でもがん未発症のまま生涯を終える人もいます。

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群

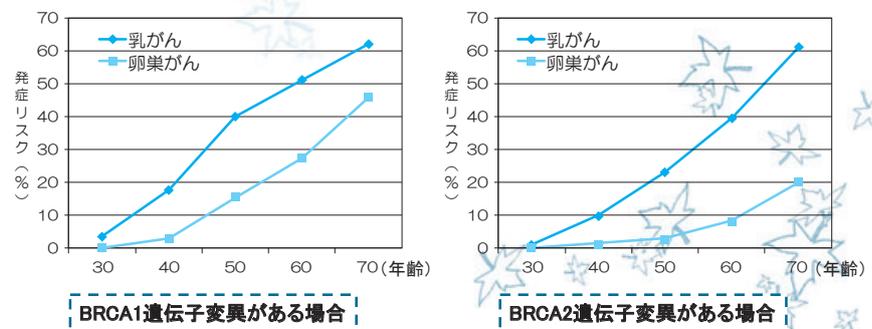
1. 第1度近親者（親、子、兄弟姉妹）に、3名以上の乳がん患者がいる場合
 2. 第1度近親者に2名以上の乳がん患者がおり、いずれかの乳がんが次のどれかを満たす場合
 - a 40歳未満の若年発症
 - b 両側乳がん（同時性または異時性）
 - c 他臓器重複がん（同時性または異時性）
- 1、2のどちらかを満たし、かつ家系内に卵巣がん患者を認めること（卵巣がん患者の数は問わない）

リンチ症候群

家系内に3名以上のリンチ症候群に関連したがん（大腸がん、子宮体がん、小腸がん、尿管・腎盂がん）患者がおり、かつ下記の基準を満たしていること

- a 少なくとも2世代にわたって発症している
- b そのうちの1名は他の2名に対して第1度近親者である
- c 少なくとも1名は50歳未満で診断されている
- d 家族性大腸ポリープシスが除外されている
- e 腫瘍の組織学的診断が確認されている

■表2 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群とリンチ症候群の診断基準



■図2 BRCA1/2遺伝子に変異がある場合の乳がん、卵巣がんの発症リスク
出典：「女性なら知っておきたい「遺伝性がん」のこと（講談社）」

4. おわりに

遺伝性がんの診断には、家系内のがん患者の情報（がんの家族歴）が重要です。常染色体優性遺伝ですから、父方、母方両方の、すべてのがんの情報が参考になります。「家系内に特定のがんが多く発生していないか」「若いうち（50歳未満、乳がんは40歳未満）にがんになった人がいないか」「一人で何回もがんになった人がいないか」といった遺伝性がんの特徴を念頭に置いて、ご自身のがんの家族歴を調べてみてください。これらに合致した人には、遺伝性がんの相談や遺伝子検査ができる医療施設の受診をお勧めします。各地の施設は以下のURL (<http://www.hboc.info/where/>) を参考にしてください。

現時点では、がん未発症の保因者にはがんがいつ発生するかを正確に予測することはできません。遺伝性がんの研究が進歩し、発がんリスクの高い人に個別のがん予防ができる日が来ることが望まれます。

■この「つくばのシニア人材紹介コーナー」は、つくば市が2008年度から推進している「つくば市OB人材活動支援事業」に登録されている研究者・教育者の方々より寄稿を受けて作成しています。現役を一旦引退されてもいつまでも社会発展の牽引力となって活躍をされている方々の研究実績や業務経験の一端をご紹介させていただくものです。