



★シリーズ 最新のがん

遺伝性腫瘍と遺伝カウンセリング

西郷和真^{1,2} 荒木もも子¹ 加藤芙実乃¹ 板垣あい¹ 池川敦子^{1,2}
 木戸滋子² 坂井和子³ 西尾和人³ 巽純子¹ 田村和朗¹

¹近畿大学大学院総合理工学研究科 遺伝カウンセラー養成課程
²近畿大学医学部 遺伝子診療部 ³近畿大学ゲノム生物学

Hereditary cancer and genetic counseling

Kazumasa Saigoh^{1,2}, Momoko Araki¹, Fumino Kato¹, Ai Itagaki¹, Atsuko Ikegawa^{1,2},
 Shigeko Kido², Kazuko Sakai³, Kazuto Nishio³, Junko Tatsumi¹, Kazuo Tamura¹

¹Genetic Counselor Training Program, Graduate School of Science & Engineering Research, Kindai University

²Department of Clinical Genetics, Faculty of Medicine, Kindai University

³Department of Genome Biology, Faculty of Medicine, Kindai University

抄 録

近年のがんゲノム医療の進展によって、網羅的に遺伝子検査を行う頻度、回数が飛躍的に増えてきた。その結果として遺伝性腫瘍の患者を一般の外来診療で診察する機会が増えてきている。腫瘍患者総数から見ると、決して多いとは言えないまでも遺伝性腫瘍はハイリスクの臓器に対するリスク低減手術やサーベイランス、家族への対応など、その診断と治療には特別の配慮が求められる。これら遺伝性腫瘍の中でも比較的頻度の高い疾患として、遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC) やリンチ症候群などが知られており、本項では、これらの疾患を中心に、その特徴について概説したい。がんゲノム医療、コンパニオン診断を行う医療者には、必要な知識として整理し、今後、これらの遺伝性腫瘍における診療では留意していただきたい。

Key words : 遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC : Hereditary Breast and Ovarian Cancer), リンチ症候群 : Lynch syndrome, リ・フラウメニ症候群 : Li-Fraumeni syndrome, 多発性内分泌腫瘍症 : MEN I 型, MEN II 型, がんゲノム医療, コンパニオン診断, 遺伝性腫瘍, 遺伝カウンセリング

はじめに

そもそも、がんの原因には喫煙や食事などの環境要因以外にも、遺伝性が強く疑われる家系が存在していることが知られてきた。遺伝子性腫瘍の頻度の報告は種々あるが、おおよそ5%前後とされている。一概に遺伝性といっても一つの遺伝子の異常 (単一遺伝子病と呼ばれるもの) から、複数の遺伝子や多くの因子が関連していると考えられているものまであり、これら遺伝性要因や環境因子とが複雑に関連

して、がんが発症すると考えられてきた。この中で、単一遺伝子の変異により生涯を通して、高頻度に腫瘍を発症する一群が知られている。これら疾患には表1に示すように、様々な原因遺伝子による疾患が知られている。特に常染色体優性遺伝性疾患の1つとして、遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC), リンチ (Lynch) 症候群が有名である。

近年、これらの遺伝性腫瘍が、がんゲノム医療 (がん遺伝子変異に基づいた治療), 遺伝子特異的に効果を発揮する分子標的薬の適応を決める診断 (コ

表1. がんゲノム医療における重要な遺伝性腫瘍の遺伝子

遺伝子	疾患名	機能	発症腫瘍臓器
<i>APC</i>	家族性大腸腺腫症	がん抑制因子	大腸, 胃, 十二指腸, 軟部組織腫瘍など
<i>BRCA1</i>	遺伝性乳がん卵巣がん症候群	DNA 修復	乳がん, 卵巣, 前立腺, 膵臓
<i>BRCA2</i>	遺伝性乳がん卵巣がん症候群	DNA 修復	乳がん, 卵巣, 前立腺, 膵臓
<i>CDH1</i>	家族性胃がん	がん抑制因子	胃, 乳腺, 大腸
<i>CDKN2</i>	家族性黒色腫	がん抑制因子	黒色腫, 膵臓
<i>RET</i>	多発性内分泌腫瘍症 II 型	がん遺伝子	甲状腺, 褐色細胞腫, 副甲状腺
<i>EPCAM</i>	リンチ症候群	メチル化誘導	大腸, 子宮, 卵巣, 尿管, 小腸, 乳がん, 卵巣, 前立腺
<i>MEN</i>	多発性内分泌腫瘍症 I 型	がん抑制因子	副甲状腺, 膵, 消化管, 下垂体腺
<i>MLH1</i>	リンチ症候群	DNA 修復	大腸, 子宮, 卵巣, 尿管, 小腸, 乳がん, 卵巣, 前立腺
<i>MSH2</i>	リンチ症候群	DNA 修復	大腸, 子宮, 卵巣, 尿管, 小腸, 乳がん, 卵巣, 前立腺
<i>MSH6</i>	リンチ症候群	DNA 修復	大腸, 子宮, 卵巣, 尿管, 小腸, 乳がん, 卵巣, 前立腺
<i>MUTYH</i>	家族性大腸腺腫症	DNA 修復	大腸, (軽度のリスク上昇として卵巣, 膀胱)
<i>NF1</i>	神経線維腫症 1 型	がん抑制因子	神経線維腫
<i>NF2</i>	神経線維腫症 2 型	がん抑制因子	神経線維腫, 聴神経, 髄膜腫
<i>PMS2</i>	リンチ症候群	DNA 修復	大腸, 子宮, 卵巣, 尿管, 小腸, 乳がん, 卵巣, 前立腺
<i>PTEN</i>	Cowden 症候群	がん抑制因子	過誤種 (大腸, 胃, 皮膚), 乳がん, 甲状腺, 子宮
<i>SMAD4</i>	若年性ポリポーシス	がん抑制因子	胃, 末梢血管拡張, 小腸, 大腸
<i>STK11</i>	Peutz-Jeghers 症候群	がん抑制因子	胃, 小腸, 大腸
<i>TP53</i>	リ・フラウメニ症候群	がん抑制因子	乳がん, 脳, 骨肉腫, 副腎, 軟部組織, 白血病
<i>TSC1</i>	結節性硬化症	がん抑制因子	腎, 心臓, 肺, 肝, 皮膚
<i>TSC2</i>	結節性硬化症	がん抑制因子	腎, 心臓, 肺, 肝, 皮膚
<i>VHL</i>	Von Hippel-Lindau 症候群	がん抑制因子	脳, 脊髄, 網膜血管芽腫

文献15より改変

ンパニオン診断) や *BRCA1/2* 遺伝子検査, マイクロサテライト不安定性検査 (MSI test) が保険収載されることによって, 偶発的に遺伝性腫瘍が見つかることが, 注目されている。

これら遺伝性腫瘍と呼ばれる疾患群の中でも, がんゲノム医療を行う上で特に重要な, HBOC, リンチ症候群, リ・フラウメニ症候群などを取り上げ, それぞれの疾患の疫学, 特徴などについて概説する。

1) 遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (HBOC)

a 疫学・原因

遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (以下, HBOC) は *BRCA1/BRCA2* 遺伝子の生殖細胞系列での病的バリエーション (変異) に起因する乳がんや卵巣がんが多発する疾患である。日本の乳がん患者の約 3 ~ 5%, 卵巣がん患者の約 10% が HBOC 由来だと推測されている。常染色体優性遺伝形式を示し, その病的バリエーションは親から子へ 50% の確率で受け継がれる。しかし, 不完全浸透であり, 性別にも影響する。HBOC の特徴としては, ①若年発症である, ②トリプルネガティブ乳がんである, ③同時/異時・同側/対側乳がんを発症する, ④乳がんと卵巣がんを発症する, ⑤男性で乳がんを発症する, ⑥家系内に膵臓がんや前立腺がんを発症した人がいることなどが挙げ

られる。HBOC の原因遺伝子である *BRCA1* (17q21.31), *BRCA2* (13q13.1) 遺伝子はがん抑制遺伝子であり, これらの遺伝子から生成されるタンパク質は傷ついた DNA (例: 切断) を修復する役割を担う。しかし, これらの遺伝子に変異が生じ, 本来の修復機能が低下した異常なタンパク質が生成されると DNA 修復が十分できなくなり, 遺伝子異常が蓄積しがんを引き起こす原因となる。*BRCA1/BRCA2* 遺伝子に変異を有する場合, 一般と比べて一生涯に乳がん, 卵巣がんの発症するリスクは上昇する。一般的な日本人女性の乳がん発症リスクは 9% であるが¹, *BRCA1/2* 遺伝子に変異がある女性の乳がん発症リスクは 46-87% である²。また, *BRCA1* あるいは *BRCA2* の病的バリエーションを持つ人の乳がん・卵巣がんの累積発症率はそれぞれ異なり, 特に卵巣がんでは *BRCA1* の病的バリエーション保持者の方が累積発症率が高いとされる³。

b 診断・治療

2018年に再発乳がん患者のオラパリブの保険承認する上で, *BRCA1/BRCA2* 遺伝子で病的バリエーション陽性者に対してのみ, その使用が認められている。このため最近では, 乳がん卵巣がん発症患者に対しオラパリブの使用を目的とした遺伝学的検査 (コン

パニオン診断) が提案されることも増えてきた。一方、卵巣がん患者におけるオラパリブの使用に関しては、白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発がんの維持療法においては *BRCA1/2* 遺伝子検査は必要ないが、初回化学療法後の維持療法として用いる場合は *BRCA1/2* 遺伝子検査が必要となるので注意を要する。

c サーベイランス (予防的介入)

遺伝的リスク評価の際、家系に男性が多いと乳がん、卵巣がん患者の絶対数が少なく、家族歴が見られない場合があることも考慮しなければならない。遺伝的リスクが高いと考えられる人に対しては遺伝学的検査および遺伝カウンセリングが提案される。NCCN ガイドライン⁴によると、女性の *BRCA1/2* 変異陽性の乳がんハイリスク者は、①18歳より自己乳房の触診、②25歳から29歳：年一回の乳房 MRI (できなければマンモグラフィ)、③30歳から75歳：年一回の乳房 MRI とマンモグラフィ、④75歳以上：個別に管理を考慮する。一方、卵巣がんでは、35歳から年1回の経膈超音波検査や腫瘍マーカー (CA-125) 測定を行うと示されている⁴。しかし、卵巣がんは早期発見が難しくこれらの検査でも早い段階での卵巣癌を検出できる確証はない。またリスク低減乳房切除 (RRM) の撰択肢についての話し合いやリスク低減卵巣・卵管摘出 (RRSO) の推奨がなされている。しかしながら、国内ではこれらのリスク低減手術は保険適用外であり一部の施設でしか行われていない。男性の *BRCA1/2* 変異陽性者は、①35歳から自己乳房の触診、②35歳から半年から一年毎に医療機関での乳房検診、③40歳から前立がん検診が提言されている。

2) リンチ症候群 (Lynch syndrome)

a 疫学・原因

リンチ症候群 (別名：遺伝性非ポリポーシス大腸がん-HNPCC) は、遺伝子の生殖細胞系列変異によ

て引き起こされる遺伝性腫瘍群である。大腸がんをはじめとし、子宮内膜、卵巣、胃、小腸、膵臓、尿管・膀胱、脳、皮膚など多彩な臓器で悪性腫瘍が発生する可能性があり、若年性・同時性・異時性に発生する傾向も知られている。近年では、乳がん、前立腺がんなどの好発生も指摘されている。本邦においては、欧米と比較し、胃がんや胆道系がんの頻度が高い傾向にある。発がんの原因は、DNA ミスマッチ修復遺伝子 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) のいずれかの機能喪失型変異もしくは欠失と、加えて *MSH2* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化に関与する *EPCAM* 遺伝子異常が指摘されている^{5,6}。リンチ症候群は、常染色体優性遺伝形式をとるため、親から子へ50%の確率で病的バリエントが受け継がれる。しかし、親子や血縁者間であっても表現型や浸透率は、表2のように臓器によってそれぞれ異なる⁷。大腸がんにおけるリンチ症候群の頻度は、一般集団の250~1,000人に1人と推定されており⁸、遺伝性大腸がんのなかでは最も頻度が高い疾患である。特徴としては、右側結腸 (盲腸、上行結腸、横行結腸) に好発傾向があり、がん組織において90%が MSI-High を示すこと、大腸腺腫の状態からのがん化の速度が他の腫瘍と比較し早い傾向がある。病理組織学的には、低分化腺癌、粘液癌が多い傾向にあるが、比較的予後が良好である。

リンチ症候群の原因・発症機序としてミスマッチ修復 (MMR) 機構の機能喪失が原因で発生することが知られている。MMR 機構は、DNA のミスマッチ部位を認識、除去、再合成を一連の流れで行う。生殖細胞系列における MMR 遺伝子群 (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) の1つに病的バリエントを有することで野生型の対立遺伝子が後天的に不活化し、DNA ミスマッチ修復機能が低下・欠損する。結果、マイクロサテライト領域 (同じ塩基配列が繰り返している部位) において DNA 複製時にミスマッチ (リピート数が元と異なる) が生じやすくなり、そのため、

表2. リンチ症候群患者における原因遺伝子別の70歳までの発癌リスク

がん	<i>MLH1</i> または <i>MHS2</i>		<i>MSH6</i>		<i>PMS2</i>	
	リスク	平均発症年齢	リスク	平均発症年齢	リスク	平均発症年齢
大腸	52~82%	44~61歳	10~22%	54歳	15~20%	61~66歳
子宮内膜	25~60%	48~62歳	16~26%	55歳	15%	49歳
胃	6~13%	56歳	≤ 3%	63歳	※	70~78歳
小腸	3~6%	47~49歳	報告なし	54歳	※	59歳
尿路	1~7%	54~60歳	< 1%	65歳	※	報告なし

※腎盂, 胃, 卵巣, 小腸, 尿管, 脳を併せたリスクは6% 文献7より改変

DNA に高頻度の病的バリエーションが蓄積され、がん化を誘発すると考えられている^{6,9}。

MMR 遺伝子の対立遺伝子（アレル）のホモ接合または複合ヘテロ接合が原因となって引き起こされる疾患を体質性ミスマッチ修復欠損（CMMR-D）症候群という。CMMR-D 罹患者は小児期に大腸ポリポシス、大腸がん、カフェオレ斑、皮膚色素脱失などの症状が出現すること、リンチ症候群関連腫瘍に加え、脳・中枢神経腫瘍、造血器腫瘍などの報告がある^{6,10}。

b 診断・治療

リンチ症候群の診断は、図1のように第1次、第2次スクリーニングを行い確定診断にいたる⁷。第1次スクリーニングではリンチ症候群を疑われる患者に対し、アムステルダム基準II、あるいは改訂ベセスダガイドラインを満たしているか確認する^{11,12,13}。第2次スクリーニングでは、腫瘍組織のマイクロサテライト不安定性（MSI）検査、あるいは免疫染色にてミスマッチ修復（MMR）タンパクの消失を確認する。現在、MSI 検査は保険収載されている。遺伝性大腸がん診療ガイドライン¹¹では、スクリーニングの過程でミスマッチ修復遺伝子の遺伝学的検査に至らなかった場合や、遺伝学的検査を実施したが原因遺伝子の病的バリエーションが検出されなかった場

合でも、リンチ症候群の可能性が残るとしている。また、第1次スクリーニングでリンチ症候群が見過ごされる可能性があり、欧米では、全大腸がん・全子宮内膜がん患者に対して、MSI 検査や MMR タンパクに対する免疫染色を行うユニバーサルスクリーニングが推奨されている。

腫瘍に対する治療としては、手術療法と薬物療法がある。リスク低減手術を行うことによって異時性多発大腸がん、子宮内膜がん、卵巣がんの発生は低減することがいわれているが、大腸がん、子宮内膜がんに関して生命予後の改善は乏しい^{7,8}。リンチ症候群では、がん組織において約90%が MSI-High を示すため、MSI-High の患者に対して免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体などの薬物療法の効果が期待されている。

c サーベイランス（予防的介入）

サーベイランス（予防的介入）を行うことによって、大腸がんの発生と死亡リスクは低減できるとされている。定期的な大腸内視鏡検査を行い、大腸腺腫や早期大腸がんの段階で対応し、常にクリーンコロリ状態を保つことが奨められている。大腸がん以外の関連がんに関しては、予後の改善に有用性が証明されたサーベイランスはないが、それぞれの専門家からサーベイランスの開始時期と方法が提唱され

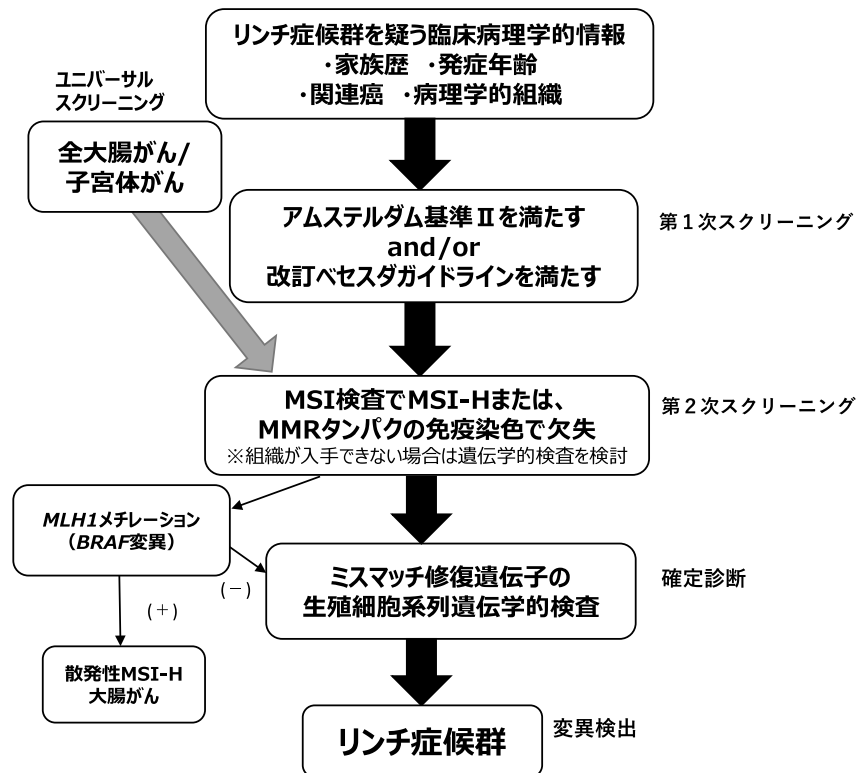


図1. リンチ症候群の診断（文献11より参照作成）

ている。

3) リ・フラウメニ症候群 (Li-Fraumeni syndrome)

a 疫学・原因

リ・フラウメニ症候群 (以下, LFS) は常染色体優性遺伝形式をとる遺伝性腫瘍症候群である。原因としては, がん抑制遺伝子である *TP53* 遺伝子 (17q13.1) の生殖細胞系列の機能喪失型変異, 欠失があげられる。頻度としては5,000人~20,000人に一人と報告されている⁵。

LFSでは小児期, 若年成人期よりがんが発生する場合が多く, その後も原発がんが多発するリスクを有する。主な関連腫瘍は軟部肉腫, 骨肉腫, 閉経前乳がん, 副腎皮質腫瘍, 脳腫瘍であり, LFS関連腫瘍の約70%を占める。その他の腫瘍としては, 消化器がん, 血液がん, 皮膚がん, 卵巣がん, 肺がんなどが挙げられる。これらの腫瘍は年齢や性別によって発症リスクが異なることが報告されている¹⁴。LFSの浸透率は高く, がん発症リスクは30歳までに50%, 60歳までに90%と推測されている。また, がんの生涯発症リスクは性別によっても異なり, 女性患者はほぼ100%, 男性患者は約73%である。性差が見られるのは, 女性の乳がんの発症リスクが高いためと考えられている。最初のがんの発症年齢の中央値は約25歳, 平均値は21.9歳と報告されている。また, これまでに遺伝型と表現型の相関や表現促進現象の報告がある¹⁴。

b 診断

家族歴に関わらず *TP53* 遺伝子の生殖細胞系列変異を有する場合に LFS と診断される。*TP53* 遺伝子の遺伝学的検査を検討する基準としては LFS の古典的診断基準, Chompret 基準が提唱されている⁴。また, 家系内に *TP53* 遺伝子変異が検出されている血縁者にも遺伝学的検査の考慮が勧められる。LFS の古典的診断基準では約70~80%, Chompret 基準 (2009年版) では約20%の患者に *TP53* 遺伝子変異が検出された^{4, 14}。

c サーベイランス (予防的介入)

LFSは若年期よりがんが多発する疾患であり, がんの早期発見を目的としたサーベイランスが重要であるといえるが, 現在有効性が検証されている段階であり, エビデンスは十分ではない。成人において現時点で推奨されているのは, 乳がん発症リスクに対する乳房自己検診 (18歳から), 半年から1年に1回の問診・視触診 (20歳から), 乳房スクリーニングとして年1回の乳房造影 MRI (20歳から), こ

れに加えて年1回のマンモグラフィ (30歳から) である。また, リスク低減乳房切除術の選択についても考慮される。その他のがん発症リスクに対しては, 年1回の皮膚科診察 (18歳から), 大腸内視鏡検査および上部消化管内視鏡検査 (25歳または家系内の最も低い大腸がん診断年齢の5年前から), がんサバイバーに対する神経学的検査を含む包括的な身体診察が推奨されている。また, LFSの場合, 治療目的の放射線照射は可能であれば避けるべきである¹⁵。LFSはサーベイランスを実施する臓器も多様であり, 効率的で侵襲を少なくしたサーベイランスプログラムを作成し, 早期発見, 早期治療に結びつけることが必要である。

4) 多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia; MEN I型, MEN II型)

多発性内分泌腫瘍と呼ばれる群がある。内分泌腫瘍でも原因遺伝子も異なることから, MEN I型, MEN II型はそれぞれ, それぞれ別の疾患概念であると考えられる。MEN I型は, 原発性副甲状腺機能亢進症, 膵消化管内分泌腫瘍, 下垂体腺腫等を来す疾患群であり, MEN I型は *MEN1* 遺伝子の異常がほとんどである。

MEN II型は, 甲状腺髄様癌, 褐色細胞腫, 副甲状腺過形成等を来す内分泌腫瘍疾患である。いずれも常染色体優性遺伝疾患で, その発症頻度は, 3~4万人に1人であると考えられ, その浸透率は100%に近いと考えられている。

a MEN I型

原発性副甲状腺機能亢進症, 膵消化管内分泌腫瘍, 下垂体腺腫の合併することで知られているが, コンソーシアムのデータ¹⁶では発症前診断により診断された例を除外したあとの罹患率はそれぞれ原発性副甲状腺機能亢進症95.4%, 膵消化管内分泌腫瘍58.6%, 下垂体腺腫49.6%でありその合併には程度の差が認められる。副腎皮質腫瘍は20.1%, 胸腺・気管支腫瘍 (カルチノイド) は8.4%に認められたとされている。発端者では無症状のまま, 偶然に高カルシウム血症や膵内分泌腫瘍を指摘され, 精査の結果 MEN I型の診断に至った例が少なくない。有症状例では尿路結石, 消化性潰瘍, 骨密度低下・骨折といった副甲状腺機能亢進症に関連した臨床所見を呈していた例が多かったとの報告がある¹⁶。MEN I型の遺伝子はがん抑制因子として働いており, その異常により各臓器での組織が腫瘍化すると考えられている。

b MEN II型

MEN II型の9割以上にRET遺伝子(10q11.2)の生殖細胞系列変異が認められる。MEN II型は、甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺過形成を認める常染色体優性遺伝疾患である。特に遺伝性甲状腺髄様癌(familial medullary thyroid carcinoma: FMTC)と呼ばれている。1993年にMEN2の原因遺伝子としてRET遺伝子が単離された。RET遺伝子の異常は、細胞外ドメインであるエクソン10, 11やエクソン13, 14, 15, 16に集中していることが知られている。RET蛋白は、膜貫通型チロシンキナーゼ受容体であり、膜貫通部位とその近傍には豊富なシステイン残基が存在する¹⁷。RET遺伝子検査は、発症者のみ保険適応である。遺伝性の甲状腺髄様癌の場合、術式は甲状腺全摘であり、他臓器の精査も行う必要がある。一方、散発性の甲状腺髄様癌は、病変部分に応じた切除となる。このように遺伝性と散発性では治療法が異なるため、術前に遺伝性の有無を鑑別しておくことが必要である。実際に、甲状腺腫瘍診療ガイドラインにおいてRET遺伝学的検査は推奨グレードAとされており、甲状腺髄様癌全症例を対象に術前のRET遺伝子検査の実施が推奨されている¹⁷。

5) 遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリング

遺伝学的検査を行う際は、遺伝情報の特性を考慮し、検査前後において、患者に対して十分な遺伝カウンセリングをすることが必要であり、医療者は患者の意思決定を支援していくことが重要である。遺伝性腫瘍疾患における遺伝カウンセリングにおいては、患者の親子兄弟姉妹をはじめとする血縁者がat-riskであることを忘れてはならない。すなわち、遺伝性腫瘍の発端者(病院に初めて来られた患者)の遺伝学検査において陽性と確定診断が出来た場合に、血縁者が同様の遺伝子変異を持つ可能性が出てくることがある。At-riskの血縁者には、発症前の遺伝学的検査に基づいたリスク低減手術や定期的な検診など早期に予防的な対策ができる場合がある。しかし、その情報の利用と管理など取り扱いには配慮が必要である¹⁸。血縁者が検査を受ける場合、検査を受けることのメリット・デメリットなど医療者とともに考え、どの血縁者が対象者になるのかなど、慎重にその適応を遺伝カウンセリングの中で検討し、意思決定を行う必要がある。

また、遺伝学的検査により病的バリエーション陰性の場合でも、次の3つの可能性があることを考える必要がある。①遺伝性ではない場合、②現在の検査技術では検出できない異常である場合、③実施した遺

伝学的検査(例:BRCA1/2遺伝子検査)以外の遺伝子変異が原因と考えられる場合である。以上より、遺伝学的検査で病的バリエーション陰性の場合およびバリエーションが良性か病的か未確定(VUS)が認められた場合でも、既往歴や家族歴を考慮した医学的管理が行われることが望ましい。検査前の遺伝カウンセリングでは、遺伝学的検査の意義、検査結果がどのように医学的管理に活かせるのか、遺伝学的リスクの評価、さらに心理的負担や社会的な問題等も含め、利益や不利益について話し合いが行われる。遺伝カウンセリングでは当事者(クライアント:CL)が十分な情報を得た上で、遺伝学的検査によって生じるリスクや状況を理解し健康維持に関する行動の選択を自発的に行うための支援が行われる必要がある。当事者である患者や家族に対し、主治医(がん専門医)、臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラー、がん専門看護師、がん専門心理師、緩和ケア・スタッフなどが共同しサポートする体制を病院内で構築することが重要である。

おわりに

本項では、遺伝性腫瘍の中でも代表的な比較的頻度の高いとされる4疾患を取り上げ概説した。これらの疾患以外にも遺伝子の病的バリエーションにより腫瘍が発生する多数の遺伝性腫瘍が存在する。今後さらにはがんゲノム医療の進展により、コンパニオン診断をはじめとする保険適応が認められた診療が拡大され、がん治療において遺伝子変異と特定の薬剤選択など正確な遺伝学的知識が必要になると予測される。今後のさらなる研究と治療の進展を期待したい。

文 献

1. 国立がん研究センター がん情報センター「がん登録・統計」
2. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1 and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. GeneReviews® [Internet books]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 1998 Sep 4 [updated 2016 Dec 15].
3. Karoline B. Kuchenbaecker et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA June 2017 Volume 317, Number 23
4. Daly MB1, Pilarski R2, Berry M3, Buys SS4, Farmer M5 et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2. 2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Jan; 15(1): 9-20.
5. 福嶋義光監修, 遺伝カウンセリングマニュアル, 第3版, P374-377, 2016

6. Tamura K, Kaneda M, Futagawa M, Takeshita M, Kim S, et al (2019), Genetic and genomic basis of the mismatch repair system involved in Lynch syndrome. *Int J Clin Oncol.* 24(9): P999-1011
7. Gupta S, Provenzale D, Regenbogen SE, Hampel H, Slavin TP et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 3.2017.
8. 日本家族性腫瘍学会編集, 遺伝性腫瘍ハンドブック, 第1版, 金原出版, P86-97, 2019
9. 稲田麻里, 野村文夫, 山口和也, 中川由紀, 林學, 遺伝性腫瘍症候群; リンチ症候群と予防医学, 調査研究ジャーナル 8 (1): 4-14, 2019
10. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome, GeneReviews® [Internet books]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. 2004 Feb 5 [updated 2018 Apr 12].
11. 大腸癌研究会, 遺伝性大腸がん診療ガイドライン2016年度版, 金原出版, 2016
12. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT (1999), New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC, *Gastroenterology*, 116: P1453-1456
13. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, et al (2004), Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability, *Journal of the National Cancer Institute*, 96(4): 261-268
14. Katherine Schneider, MPH, Kristin Zelle, MS, Kim E Nichols, MD, and Judy Garber, MD, MPH. (April 2013) Li-Fraumeni Syndrome. In: Gene Reviews (database online). University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available at Accessed September 2, 2019
15. Kamps R et al. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J Mol Sci.* 2017 Jan 31; 18(2) 308 pp 1-57.
16. 櫻井晃洋 「多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム: これまでの成果と今後」*家族性腫瘍* 第12巻1号 P2-6 2012
17. 内野真也ら 「RET 遺伝学的検査の保険収載」*家族性腫瘍雑誌* 第16巻2号 P51 2016
18. 田村和朗 *がん遺伝カウンセリング概論* 遺伝医学別冊 1章 p57-63 *メディカルドゥ* 2016