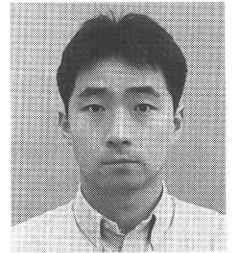


家族性卵巣癌

関根正幸・田中憲一*



REVIEW ARTICLE

W'Waves

表 1 家族性腫瘍の分類

家族性腫瘍 familial cancer	A. 単一遺伝子性疾患 monogenic disorder (家族性腫瘍症候群)	A-1 遺伝性腫瘍症候群 hereditary tumor syndrome A-2 高発癌性遺伝病 hereditary condition susceptible for cancer
	B. 多因子性癌素因 multifactorial condi- tions	B-1 代謝異型性 metabolic polymorphism B-2 免疫不全性 immunodeficiency B-3 多因子 polygenic disorder
	C. その他 (環境性, 偶発性)	

(宇都宮護二・他. 家族性腫瘍. 1998¹⁾ より, 一部改変)

家族性腫瘍とは家系内に癌の異常集積性を示す腫瘍性疾患である。癌の家族集積の要因には遺伝・環境・偶発の三者が混在している。家族性腫瘍は高頻度に見られるものではないが、ほとんどすべての種類の臓器癌において一部に家系内集積性を示す群が存在する。家族性腫瘍のなかで特に遺伝的背景が強い場合、遺伝性腫瘍症候群または高発癌性遺伝病とよばれる(表1)。遺伝性腫瘍の多くは、癌の易罹患性に関連する単一の遺伝子が生殖細胞系列で突然変異を起こして、メンデルの法則に従って次の世代に遺伝していくために、発癌に対する高感受性も受け継がれていく単一遺伝子性疾患である。その特徴として、非遺伝性の散発性腫瘍に比べて若年発症例が多く、同一個体内で複数の臓器に癌が多発することが知られている²⁾。

現在までに多くの家族性腫瘍の原因遺伝子が単離され、一部では遺伝子診断が可能となっている。それらの原因遺伝子は、家族性腫瘍のみでなく散発性腫瘍の発癌にも関与していることが多く、家族性腫瘍についての研究は発癌機構の解明に非常に大きな役割を担っている。本稿では、家族性卵巣癌に関する最近の知見と今後の展望について述べてみたい。

家族性卵巣癌

卵巣癌の家族内発生については古くからいくつかの報告があり、5~10%の症例に卵巣癌の家族歴があるといわれている^{3,4)}。家族性卵巣癌症例をその特徴から分類すると表2のようになる。卵巣癌家系のなかには乳癌の発症をみることが他の癌に比べ多いことから、乳癌卵巣癌家系を別に分類することがある。また卵巣癌、乳癌に限らず他の悪性腫瘍の集積をも多く含む場合には遺伝性非腺

* 新潟大学医学部産科婦人科学教室

表 2 家族性卵巣癌の分類

1. 家族性卵巣癌 (狭義) 複数の卵巣癌患者の集積を認めるが、乳癌患者を認めない家系
2. 家族性乳癌卵巣癌家系 複数の乳癌および卵巣癌患者の集積を認める家系
3. 卵巣癌を含む悪性腫瘍の集積が認められる家系 HNPCC (Lynch 症候群 II 型) Li-Fraumeni 症候群など

腫症性大腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer: HNPCC), Li-Fraumeni 症候群も考慮に入れる必要がある。

一般に癌の発症危険度は家族歴の有無により異なり、さらにその危険度は家系内の患者数の増加、若年発症例などにより増加する傾向にある⁵⁾。卵巣癌では第一度近親者に卵巣癌患者がいる場合、発症危険率は 2~6 倍となる⁶⁾。

現在までに家族性乳癌卵巣癌の原因遺伝子として BRCA 1 が単離されているが、その他に家族性卵巣癌に特異的な原因遺伝子は今のところ単離されていない。当科では家族性乳癌卵巣癌家系、家族性卵巣癌家系を集積し、BRCA 1, BRCA 2 に異常の認められない 25 家系にて、家族性卵巣癌の新規原因遺伝子同定を目的とした連鎖解析を行っている。また、このような家族性卵巣癌家系で、コンピュータープログラムを用いた segregation analysis (分離分析) を行い、家族性卵巣癌の遺伝様式は、BRCA 1 に比べ浸透率の低い、常染色体優性遺伝であるとの知見を得た。

以下、家族性卵巣癌との関連が報告されている遺伝子について概説する。

(1) BRCA 1

家族性乳癌に関連する遺伝子として、1994 年、Miki らにより分離同定された遺伝子で、17 番染色体長腕 (17q21) に位置する⁷⁾。24 個のエクソンから構成され、全長は約 100 kb にわたる大きな遺伝子であり、転写産物の大きさは 7.8 kb で、精巣、胸腺で強く発現し、乳腺、卵巣でも発現を認める。この遺伝子がコードする蛋白は核内に存在し転写調節因子や、細胞分裂の際の DNA 修復に関係しているのではないかと推察されている。

表 3 家族性卵巣癌家系における家系内患者数と BRCA 1, 2 の関与

家系内卵巣癌患者数 (人)	家系数		
	BRCA 1	BRCA 2	変異なし
2	13 (21%)	4 (6%)	46 (73%)
3	18 (53%)	7 (21%)	9 (26%)
4	5 (63%)	0	3 (38%)
5 以上	10 (71%)	0	4 (29%)
計	46 (39%)	11 (9%)	62 (52%)

(Pharoah et al. Cancer Res 1999; 59: 868-871)

表 4 5 年生存率と 50% 生存期間

	症例数	5年生存率 ^a	50% 生存期間 (月)
BRCA 1 陽性群	13	0.786	115.5
うち漿液性腺癌	12	0.786	115.5
当科症例	29	0.303	52.8
うち漿液性腺癌	20	0.193	36.7
全国 (Ochiai ら ¹³⁾)	363	0.297	

^aKaplan-Meier 法による ^bp<0.05 ^cp<0.025

乳癌で家族性を認める症例は全体の約 10% であり、そのうちの約 45% に BRCA 1 の異常が関与するといわれている⁸⁾。また、乳癌家系の一部には卵巣癌も集積している家系があり、これらの家系では約 80% に BRCA 1 の異常が関与すると考えられている⁸⁾ 当科で集積した家族性乳癌卵巣癌家系では 6 家系中 4 家系 (66.7%) に BRCA 1 の異常を認めた⁹⁾。

一方、家系内に乳癌患者を含まない家族性卵巣癌家系 (site-specific ovarian cancer family) のなかにも BRCA 1 に連鎖を認める家系が存在することが、同遺伝子が単離される以前に報告されている¹⁰⁾。自験例における乳癌患者を含まない家族性卵巣癌家系の解析では 34 家系中 11 家系 (32.4%) に BRCA 1 の異常を認めた。

Pharoah ら¹¹⁾ は、家族性乳癌卵巣癌、家族性卵巣癌家系にて、家系内の卵巣癌患者人数と BRCA 1, BRCA 2 の関与について、表 3 のように報告している。これをみると、家系内の卵巣癌患者数が多いほど BRCA 1, BRCA 2 の関与する可

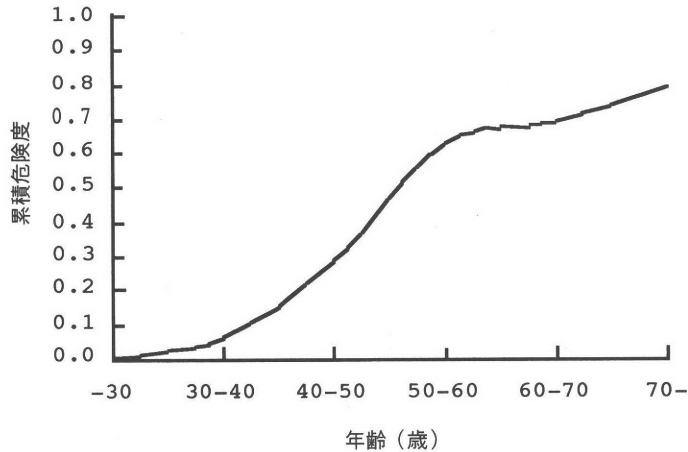


図 1 BRCA 1 変異保因者の発症危険度

能性が高い傾向がある。

当科では、BRCA 1 に異常をもつ卵巣癌患者のうち追跡可能であった FIGO 進行期分類Ⅲ期の患者 (13 例, 以下 BRCA 1 陽性群とする) につき当科における他の卵巣癌患者 (29 例) と臨床的に比較した¹²⁾(表 4)。5 年生生存率ではコントロール群で 30.3% であるのに対し BRCA 1 陽性群では 78.6%, 50% 生存期間ではコントロール群で 52.8 カ月であるのに対し BRCA 1 陽性群では 115.5 カ月であった。いずれも有意差をもって BRCA 1 陽性群で予後良好であった。また、これらの家系で BRCA 1 変異保因者の解析を行ったところ、卵巣癌に対する累積危険度は図 1 のような曲線を描き、生涯危険度 (life time risk) は約 80% と高率であった。これは未発症の保因者に対する嚴重なフォローアップの必要性を示唆するが、予後、生涯危険度、浸透率に関しては、さらにデータを蓄積する必要がある。

最近、毛髪を用いた乳癌のスクリーニング法が、James らによって報告された¹⁴⁾。シンクロトロン放射光装置による乳癌患者の毛髪 X 線回折パターンには、健常人にはみられない強い環状パターンがみられ、しかも BRCA 1 に変異のある女性から採取した毛髪試料にもすべてこのパターンが認められたとしている。シンクロトロン放射光装置は大変高価であり、現在のところ臨床応用は難しいが、今後注目すべき技術である。

(2) OVCA 1, OVCA 2

1996 年に Phillips らは、散発性の卵巣癌において LOH を調べ、17 番染色体短腕 (17 p 13.3) に共通した欠損部位を同定し、OVCA 1, OVCA 2 を単離した¹⁵⁾。しかし、その後の変異の報告がなく、現時点では家族性卵巣癌との因果関係は明白でない。

(3) NOEY 2

散発性の乳癌、卵巣癌の原因遺伝子として Yu らによって報告された癌抑制遺伝子で、1 番染色体短腕 (1 p 31) に位置する¹⁶⁾。正常卵巣・乳線上皮細胞に発現し、卵巣癌・乳癌細胞では発現のみられない ras family と高い相同性を示し、細胞周期の制御に関与する父性発現 (paternal expression) の母性刷り込み (maternal imprinting) 遺伝子と考えられている。

(4) BRCA 2

BRCA 2 は 13 番染色体 (13 q 12-13) に位置する遺伝子で、家族性乳癌に関連する癌抑制遺伝子として BRCA 1 につづき、1995 年 Wooster らによって分離同定された¹⁷⁾。家族性乳癌家系の約 35~45% に関与するといわれているが、卵巣癌のリスクも高めるという報告がある¹⁸⁾。家族性乳癌卵巣癌家系での胚細胞変異も報告されているが¹⁹⁾、その頻度は 10~25% と低く²⁰⁾、家族性卵巣癌への関与は BRCA 1 ほど高くないとの見方が強い。

上記以外にも、hMLH 1 や hMSH 2 などの

DNA ミスマッチ修復遺伝子の異常が原因とされる HNPCC では消化器癌のほか、子宮内膜癌および卵巣癌の家系内集積が、p 53 遺伝子異常が原因の Li-Fraumeni 症候群でも卵巣癌の家系内集積が認められる。

おわりに

分子生物学の進歩により多くの家族性腫瘍の原因遺伝子が同定され、家族性腫瘍の概念や家族性発癌のメカニズムがより明確になってきた。家族性腫瘍についての研究は、発癌とその進展機構などの分子メカニズムを理解する上で非常に重要であり、その成果が遺伝子診断などの予防対策や遺伝子治療の戦略などに貢献する可能性を秘めている。家族性腫瘍研究の第一歩は家族歴の聴取である。これはこれまで臨床家が臨床の場において軽視してきた点であり、今後見直さなければならぬ問題である。

今後さらに多くの疾患でその原因遺伝子が同定されてゆくにつれ、われわれ臨床家にとっても遺伝子診断は現実問題となる。DNA チップなどの新技術が開発され遺伝子診断技術が簡素化し、技術的にみれば遺伝子診断が一般に普及する日もそう遠いことではない。しかし臨床応用にあたっては、その遺伝子産物の機能や発癌への関与などの今後の研究の積み重ねとともに、倫理的、社会的、法的問題に対して十分な議論を行ってゆくことが必要であろう。

文 献

- 1) 宇都宮讓二・他. 家族性腫瘍(新しい研究動向と診断指針). Molecular Medicine 別冊, 中山書店, 1998.
- 2) 家族性腫瘍における遺伝子診断の研究とこれを応用した診療に関するガイドライン(案). 家族性腫瘍研究会倫理委員会, 1998.
- 3) Lewis A, et al. Familial ovarian cancer. Lancet, ii: 235-237, 1969.
- 4) Lynch H, et al. Familial excess of cancer of the ovary and other anatomic sites. JAMA, 245: 261-264, 1981.
- 5) Raffle R, et al. Genetic counseling and genetec testing for cancer risk assessment. Clinical Obst Gynecol, 41: 141-156, 1998.
- 6) Hentz A, et al. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. Obstet Gynecol, 66: 127-135, 1985.
- 7) Miki Y, et al. A string candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. Science, 266: 66-71, 1994.
- 8) Easton DF, et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. Am J Hum Genet, 52: 678-701, 1993.
- 9) Takano M, et al. Mutation analysis of BRCA 1 gene in ovarian and breast-ovarian cancer families in Japan. Jpn J Cancer Res, 88: 407-413, 1997.
- 10) Steuchen-Gersdorf E, et al. Familial site-specific ovarian cancer is linked to BRCA 1 on 17q 12-21. Am J Hum Genet, 55: 870-875, 1994.
- 11) Pharoah PDP, et al. Survival in Familial, BRCA 1-associated, and BRCA 2-associated Epithelial Ovarian Cancer. Cancer Res, 59: 868-871, 1999.
- 12) Aida H, et al. Clinical feature of ovarian cancer in Japanese women with germ-line mutations of BRCA 1. Clinical Cancer Res, 4: 235-240, 1998.
- 13) Ochiai K, et al. Prognostic factor analysis and treatment results of ovarian cancer in Japan. Int J Technol Assesment Health Care, 10: 406-425, 1996.
- 14) James V, et al. Using hair to screen for breast cancer. Nature, 398: 33-34, 1999.
- 15) Phillips N, et al. Allelic deletion on chromosome 17p 13.3 in early ovarian cancer. Cancer Res, 56: 606-611, 1996.
- 16) Yu Y, et al. NOEY 2 (ARHI), an imprinted putative tumor suppressor gene in ovarian and breast carcinomas. Proc Natl Acad Sci USA, 96: 214-219, 1999.
- 17) Wooster R, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA 2. Nature, 56: 254-264, 1995.
- 18) Wooster R, et al. Localization of Breast Cancer susceptibility gene, BRCA 2, to chromosome 13q 12-13. Science, 265: 2088-2090, 1994.
- 19) Gayther SA, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA 2 gene. Nature Genet, 15: 103-105, 1997.
- 20) Boyd J. Molecular Genetics of Hereditary Ovarian Cancer. Oncology, 12: 399-406, 1998.