

遺伝性甲状腺髄様癌の遺伝子診断と 予防的手術

高見 博*

□ はじめに

甲状腺髄様癌は神経稜に起源を有する傍濾胞細胞（C細胞）から発生し、カルシトニンを産生、分泌する。甲状腺髄様癌は遺伝性癌と散発性癌に分類され、遺伝性甲状腺髄様癌は多発性内分泌腫瘍症（MEN）2型に属し、2型には従来2A型、2B型があったが、最近2A型に極めて近い家族性非MEN甲状腺髄様癌（FMTC）が加わり3種となった。これらは全て常染色体優性遺伝であり、原因遺伝子は第10染色体q11.2に位置している。

□ 遺伝性甲状腺髄様癌の遺伝子診断

1993年から1994年にかけてポジショナルクローニングによる検索により、*RET*がMEN 2A型、MEN 2B型、FMTCの原因遺伝子であり、また同時に腸管神経節細胞の分化異常によって発症するHirschsprung病の原因遺伝子であることも判明した。

MEN 2A型と一部のFMTCでは、現在までに少なくとも21個のミスセンス変異が報告され、その変異個所はシステインリッチドメインに存在する6個のシステイン残基に限局している。MEN 2A型では*RET*蛋白の領域であるシステインリッチドメインに変異が見られたのに対し、MEN 2B型では大多数の症例でチロシンキナーゼドメイン2のコドン918のメチオニン残基にミスセンス変異（M918T）が認められる。

*RET*癌遺伝子は末梢白血球よりDNAを抽出し、PCRで増幅し、SSCP法などにより変異を検出する（図1）。発端者の変異部位が分かれば家族各個人については発端者と同じ変異の有無を検索すればよい。効率的な検査法として、MEN 2A、FMTCを疑う場合にはエクソン10、11を、またMEN 2Bを疑う場合

には*Fok* Iを用いた制限酵素法でエクソン16のMet918Thrをまず検索する。これらの3エクソンの検索で大部分の*RET*遺伝子の変異は検出可能である。

*RET*遺伝子検査は極めて特異性の高いものであり、遺伝性MTCにおいてはMTC家系における家族の早期発見はもとより発症前診断、出生前診断の道を開き、予防的（prophylactic, preventive）甲状腺手術により、MTCの完治を可能にした。

表1は著者らの*RET*遺伝子変異の検査結果である。MEN 2型の家族では52例に検索され、全員に*RET*遺伝子の変異が認められている。この変異のスペクトルは欧米の結果と大きな差はなく、人種間の違いは認められない。最も多い変異は、エクソン11のコドン634であった。MEN 2型ではこのように*RET*

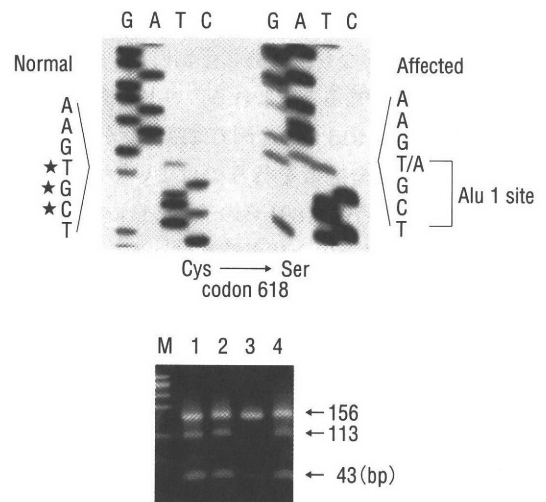


図1 MEN 2A家系における*RET*遺伝子の変異と制限酵素Alu 1を用いた家系解析。保因者はエクソン10コドン618において、TGC（Cys）からAGC（Ser）へ変異する。PCRにて、保因者は制限酵素Alu 1で113と43に切断される。

* 帝京大学医学部第1外科 教授

遺伝子検査が一般化してきたため、*RET* 遺伝子の変異部位と、病態・表現型との関連が注目される。

エクソン11, コドン634は浸透率90%以上であり, エクソン10の種々の変異よりも悪性度が高かった。MEN 2型において, コドン634は他の変異部位より有意に褐色細胞腫 ($p = 0.04$) と上皮小体機能亢進症 ($p = 0.02$) を合併していた。

MEN 2BはMEN 2Aより20年ぐらい早く発症し, 多くはde novo発症である。

■ 治療

遺伝性MTCにおける手術の原則は甲状腺全摘であるが, リンパ節郭清で議論がある。MEN 2型のMTCでは, 遺伝子検査と手術を受ける時期とその術式が問題となる。最近では, *RET* 遺伝子検査の時期は5歳までに行い, できれば出生時に行うのが合理的であるとするのが欧米では一般的である。早期に手術を行うべきだとしているグループは, 5歳を越えたとリンパ節転移が認められることがあるため, 5歳までに手術を受けるべきだとする。もう少し待ってもよいとするグループは小児では手術合併症がおきやすいため, 負荷試験でカルシトニン値が陽性化する12, 13歳頃まで待つて手術をしてもよいと考えている。著者はMEN 2AといえどもMTCの悪性度は家系によりかなり異なり, 一概に手術時期, 術式を論じるのには無理があると思われる。コドン609, 611, 618, 620, 634, 918らの症例では悪性度が高いために早めに甲状腺全摘術を行うのはよいが, コドン768, 804, 790, 791, 891らの予後の良いFMTCを主体とする群では上皮小体を確実にin situに温存す

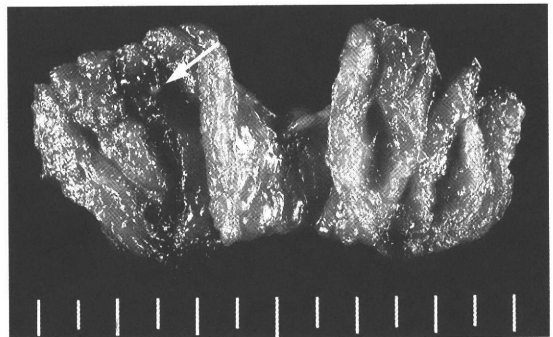


図2 RET 遺伝子検査により検出された遺伝性甲状腺髄様癌。右葉に径2mmのC細胞過形成 (矢印) が認められた。

るためにも手術時期を遅らしてもよいと考えている。

著者は14例の遺伝性髄様癌症例に予防的に甲状腺全摘を施行した(図2)。MEN 2A 8例(コドン634が6例; 4-12歳: コドン620が2例; 8, 16歳)であった。FMTCは6例であり, 全例コドン768で, 年齢は9-22歳であった。術後の血清カルシトニン値は正常化し, 上皮小体機能低下症, 嚥声などの合併症も見られなかった。

■ まとめ

MEN 2型では*RET* 遺伝子検査により保因者を早期に発見し, 手術することで, 根治可能となった。手術は甲状腺全摘術が必要であることは議論がないが, その時期などには議論がある。

[参考文献]

- 1) Takami H : Current diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma. *Thyroidol Clin Exp* 8 : 35-39, 1996.
- 2) Takami H, Thosen T, Shirahama S, et al : Does the syndrome of familial medullary thyroid carcinoma describe a distinct clinical entity? *Eur J Cancer* 34 : 1639-1640, 1998.
- 3) Takami H : *RET* proto-oncogene mutation analysis for multiple endocrine neoplasia, type 2. *Arch Surg* 133 : 679, 1998.
- 4) Takami H, Hosoda Y : Current status of inherited medullary thyroid carcinoma in Japan. *Oncol Rep* 3 : 943-946, 1996.
- 5) Takami H E : Management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroidol Clin Exp*, 10 : 59-65, 1998.
- 6) Takami H, Niimi M, Ikeda Y : Prognosis of a family with familial medullary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 18 : 223-224, 1999.

表1 *RET* 癌遺伝子の変異部位

病型	家系数	エクソン10								合計
		コドン609	611	618	620	634	768	918	その他	
生殖細胞性変異										
MEN 2A	52	0	1	5	11	35	0	0	0	52
FMTC	5	0	0	2	1	0	2	0	0	5
MEN 2B	6	0	0	0	0	0	0	6	0	6
その他*	11	0	0	1	1	6	1	2	0	11
体細胞性遺伝										
散発性髄様癌	12	0	0	0	0	2	0	9	1	12

* 3名以下の髄様癌家系で, FMTCと診断できない家系