

表3 ACMGが提唱するゲノム解析において偶発的にみつけた所見について開示することを推奨している24疾患・56遺伝子(水色の網かけ部分は遺伝性腫瘍)

表現型	MIM-disorder	発症時期	原因遺伝子	遺伝形式
遺伝性乳癌・卵巣癌	604370 他	成人	<i>BRCA1, BRCA2</i>	AD
Li-Fraumeni 症候群	151623	小児 / 成人	<i>TP53</i>	AD
Peutz-Jeghers 症候群	175200	小児 / 成人	<i>STK11</i>	AD
Lynch 症候群	120435	成人	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	AD
家族性大腸腺腫症	175100	小児 / 成人	<i>APC</i>	AD
MYH 関連ポリポーシス	608456 他	成人	<i>MUTYH</i>	AR
von Hippel-Lindau 病	193300	小児 / 成人	<i>VHL</i>	AD
多発性内分泌腫瘍症 1 型	131100	小児 / 成人	<i>MEN1</i>	AD
多発性内分泌腫瘍症 2 型	171400 他	小児 / 成人	<i>RET</i>	AD
家族性甲状腺髄様癌	1552401	小児 / 成人	<i>RET</i>	AD
PTEN 過誤腫 - 腫瘍症候群 (Cowden 病など)	153480	小児 / 成人	<i>PTEN</i>	AD
網膜芽細胞腫	180200	小児	<i>RB1</i>	AD
遺伝性パラングリオーマ - 褐色細胞腫症候群	168000 他	小児 / 成人	<i>SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB</i>	AD
結節性硬化症	191100 他	小児	<i>TSC1, TSC2</i>	AD
WT1- 関連 Wilms 腫瘍	194070	小児	<i>WT1</i>	AD
神経線維腫症 2 型	101100	小児 / 成人	<i>NF2</i>	AD
Ehlers-Danlos 症候群, 血管型	130050	小児 / 成人	<i>COL3A1</i>	AD
Marfan 症候群, Loays-Dietz 症候群, 家族性胸部大動脈瘤および解離	154700 他	小児 / 成人	<i>FBN1, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, ACTA2, MYLK, MYH11</i>	AD
肥大型心筋症, 拡張型心筋症	115197 他	小児 / 成人	<i>MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA</i>	AD, XL
カテコラミン感受性多形性心室頻拍	604772	小児 / 成人	<i>RYR2</i>	AD
不整脈原性右室心筋症	609040 他	小児 / 成人	<i>PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2</i>	AD
Romano-Ward QT 延長症候群, 1, 2, 3 型, Brugada 症候群	192500 他	小児 / 成人	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A</i>	AD
家族性高コレステロール血症	143890 他	小児 / 成人	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	SD, AD
悪性化高熱症	145600	小児 / 成人	<i>RYR1, CACNA1S</i>	AD

24 疾患

56 遺伝子

(文献 10 より)

2008

- 3) Järvinen HJ et al : Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* **118** : 829-834, 2000
- 4) Domchek SM et al : Association of risk-reducing surgery in BTCA1 or BRCA mutation carriers with cancer risk and mortality. Showing results for domchek., 2010, *JAMA*
- 5) Cancer Prevention Center. (<http://www.mdanderson.org/patient-and-cancer-information/care-centers-and-clinics/specialty-and-treatment-centers/cancer-prevention/index.html>)
- 6) NCI dictionary of cancer terms. (<http://www.cancer.gov/dictionary/?CdrID=561717>) Accessed May 29, 2014
- 7) Guttmacher AE et al : Genomic medicine—a primer. *N Engl J Med* **347** : 1512-1520, 2002
- 8) Hisada M et al : Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* **90** : 606-611, 1998
- 9) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High Risk Assessment : Colorectal Ver2.2014. (<http://www.nccn.org>)
- 10) Green RC et al : ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* **15** : 565-574, 2013

A 遺伝性乳癌卵巣癌(hereditary breast and ovarian cancer : HBOC)

I 概要

1 家族性乳癌

血縁者に乳癌の罹患者がいること、すなわち乳癌の家族歴があることは乳癌のリスク要因であることは疫学研究から明らかになっている。第一度近親者の乳癌家族歴について、52件の疫学研究を対象としたシステマティックレビューでは、第一度近親者に乳癌の罹患者がそれぞれ1人、2人、3人いる場合のリスク比は1.80、2.93、3.90と罹患者数が増えるにつれて罹患リスクは高くなる¹⁾。

一方、乳癌が多発する家系があることは100年以上前より知られていた。さらに乳癌卵巣癌のリスクの高い家系があり、1つの癌の易罹患性症候群であることがLynch症候群で有名なLynchらによって示されている²⁾。わが国でも野水らの臨床的な定義(p54)を用いて、家族性乳癌の臨床的特徴の解明がなされてきた³⁾。当院のデータでは、この臨床的定義を満たしている家系は全乳癌症例の2.0%であり、若年発症家系、両側乳癌の頻度が高い家系が多かった⁴⁾。

2 家族性乳癌から遺伝性乳癌卵巣癌へ

現在では、BRCA1あるいはBRCA2に病的変異を有する変異保有者およびその家系は遺伝性乳癌卵巣癌(hereditary breast and ovarian cancer : HBOC)として定義され、常染色体優性遺伝の遺伝形式を示す乳癌や卵巣癌をはじめとする癌の易罹患性症候群である。BRCA1/2変異保有者の頻度は、BRCA1が1/860、BRCA2が1/740程度と推測されるが⁵⁾、Ashkenaziのように1/40という高い頻度で変異を有する民族もある⁶⁾。わが国の変異頻度も不明であるが、かつて乳癌の家族歴のない健常者255名のBRCA1/2の全塩基配列を調べて日本人の健常者の遺伝子多型を調べる際に偶然にBRCA2に3例の変異が認められた。浸透率の低い病的変異を含めると変異の頻度は海外と比較して決して低くはないと考えられる⁷⁾。

本来、BRCA1やBRCA2は細胞の中でどのような役割を果たしているのだろうか。

BRCA1は染色体17q1に位置する約100kbの巨大な遺伝子であり、24個のエクソンから構成されている⁸⁾。またヒトBRCA1のmRNAの大部分はエクソン4を持たない。遺伝子産物は1,863個のアミノ酸からなる分子量220kDaのリン酸化蛋白質である。BRCA1の機能として、DNA2本鎖切断に対する相同組み換え修復や、遺伝子の発現調節機能もあり、多くの転写因子の補助因子として機能して、細胞増殖やアポトーシスを調整するなど多彩な機能があげられる(図1)⁹⁾。

BRCA2は染色体13q12-13に位置して全長は約70kb、27個のエクソンからなる¹⁰⁾。その遺伝子産物は3,418個のアミノ酸をコードする384kDaの巨大な核内蛋白質である。BRCA2の機能は主にDNA2本鎖切断における相同組み換え修復である⁹⁾。

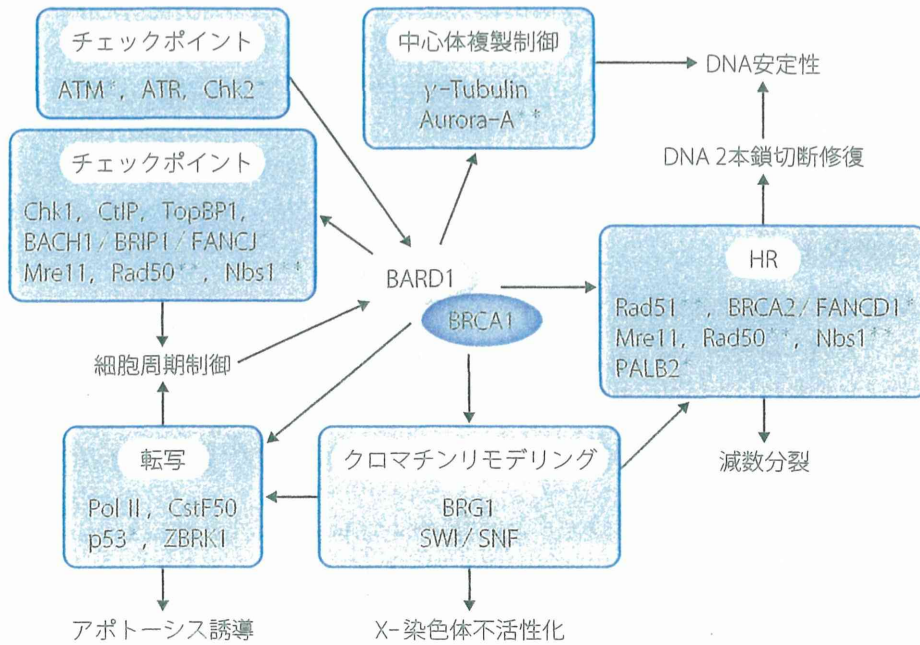


図1 BRCA1, BRCA2の機能と結合蛋白質(文献9より)

* : 家族性乳癌の原因となる遺伝子, ** : 家族性乳癌との関連が指摘されている遺伝子

しかし、遺伝性乳癌のすべてをこの2つの遺伝子の病的変異だけでは説明できない。かつて、血縁者に4人以上乳癌の罹患者がいる家系を対象にマイクロサテライトマーカーを用いてリンケージ解析により原因遺伝子の推定を行った報告がある。これをみるとBRCA1, BRCA2に原因があると思われる家系が、それぞれ全体の52%, 32%を占めており、約8割はこの2つの原因遺伝子で説明できると考えられた¹¹⁾。その後、Kaufらは早期発症で常染色体優性遺伝形式をとる家系を対象に検討したところ、遺伝性乳癌の中でBRCA1変異陽性例が30~35%, BRCA2変異陽性例が20~25%、として、全体の50%程度と説明している(図2)¹²⁾。さらに最近ではBRCA1/2変異で説明できるのは家族性乳癌の25%程度であるという報告もある¹³⁾。遺伝性の乳癌の中にもBRCA1/2以外の原因遺伝子の存在が示唆される。実際、RAD51CやPALB2, BRIP1などの原因遺伝子が最近同定されている^{14, 15)}。

3 診断と遺伝カウンセリング

● 遺伝子検査の基本

HBOCの遺伝学的検査はBRCA1/2の全塩基配列を解析することが基本である。一般に10~15mLほど採血をして白血球からDNAを抽出して、目的とするBRCA1/2のエクソンのコーディング領域およびエクソン・イントロン境界領域をターゲットにしてPCR-direct sequence

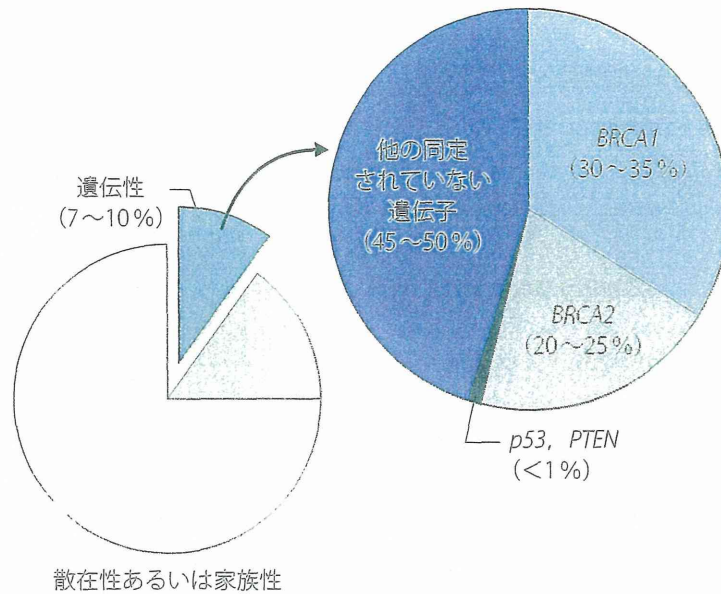


図2 乳癌の易罹患性の遺伝的要因(文献12より)

を行う。わが国の *BRCA1/2* 変異において、いわゆるホットスポットはなく、すべての領域をシーケンシングにより塩基配列の異常がないかを検証する必要がある。一方で、エクソン単位の欠失や重複はこの方法では検出できない(通常の塩基配列決定法ではDNAの定量はできない)ので、MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) 法により解析を行う(p36参照)。Suganoらの報告では、乳癌または卵巣癌の家族歴がある乳癌あるいは卵巣癌患者135名中36名(26.7%)に *BRCA1/2* に病的変異を認めたと、MLPA法で検出される *BRCA1/2* 変異は認められなかった¹⁶⁾。現在では数例の報告がある。したがって、わが国でも通常のPCR-direct sequenceで変異が認められなかった症例についてはMLPA法で遺伝子の再構成が生じていないかを確認しておくことが望ましい。また、*BRCA1/2* 遺伝子検査では、病的意義が不明な uncertain variant が検出されることが全検査の約4%ある。これは多くの家系のデータが集積されて解決される場合もあるが、一般には臨床的な対応が難しく、家族歴などを参考に個々の症例に応じて対策を考えていくことになる。なお、*BRCA1/2* 遺伝学的検査は2014年3月現在、ファルコバイオシステムズが遺伝子解析の特許を有しており、同社に受託、依頼する。

⑤ 遺伝カウンセリング

他の遺伝性腫瘍と同様に HBOC の遺伝学的検査も遺伝カウンセリングの中で情報提供や今後の健康管理を考えていく。事前の *BRCA1/2* 変異陽性リスクを予測することは難しいが、過去の Sugano らの日本人を対象とした既往歴、家族歴からの推測データがある(表1)¹⁶⁾。海外には Myriad II (Frank model) や BRCAPRO, KOHCal といった *BRCA1/2* に変異を有する予

表 1 日本人乳癌卵巣癌患者の家族歴からみた BRCA1/2 変異陽性率

		第二度近親内の家族歴				
乳癌・卵巣癌の発症(年齢不問)		あり		なし		
50歳未満の乳癌(1名以上)		なし	あり	なし	あり	/
卵巣癌の発症(年齢不問)		なし	なし	あり	あり	
発端者の既往歴 青字…非アシユケナー シ米国人 赤字…日本人	50歳以上の乳癌発症	2.3%	10.8%	4.6%	21.8%	/
		21.4%	12.5%	0%	33.3%	
	50歳未満の乳癌発症	9.5%	25.6%	17.4%	47.2%	
		15.4%	39.4%	36.4%	60%	
卵巣癌発症, 乳癌(一)		6.5%	37.3%	31.5%	53.5%	/
		0%	0%	16.7%	—	
乳癌+卵巣癌発症(年齢不問)		19.2%	41.0%	45.0%	66.7%	V-5
男性乳癌(年齢不問)		V-1	V-2	V-3	V-4	V-6

□ group I (64/829, 7.7%)*	■ group II (365/1,709, 21.4%)
■ group III (10/52, 19.2%)*	■ group IV (205/421, 48.7%)
	■ group V

(文献 16 より)

測モデルもあるが、日本人のデータをもとに作成されたものではない点に注意を要する^{17,18)}。

HBOC における一般的な遺伝カウンセリングの流れを図 3 に示す。当院では、HBOC の相談で当科を受診したクライアントのうち約 50% が遺伝学的検査を受け、その中で約 30% に変異を認めてその後も継続してカウンセリングを行っている(図 4)。

その他の乳癌の易罹患性を示す遺伝性腫瘍症候群

HBOC 以外に乳癌と関連ある遺伝性腫瘍として、Cowden 病や Li-Fraumeni 症候群などがある。

Cowden 病は、常染色体優性の遺伝性腫瘍を主体とした症候群であり、原因遺伝子は PTEN である。顔面の外毛根鞘腫、消化管の過誤腫性ポリポシス、食道の白色隆起、小脳腫瘍(Lhermitte-Duclos 病)、血管の構築異常などが特徴的である¹⁹⁾。悪性腫瘍では、乳癌、甲状腺癌、子宮内膜癌の発症が多い。乳癌の生涯罹患リスクは約 80% とされる²⁰⁾。

対策として、NCCN のガイドラインでは、25 歳からの年 2 回の視触診、30~35 歳からの年 1 回のマンモグラフィーと乳房 MRI があげられている¹⁸⁾。

Li-Fraumeni 症候群も常染色体優性の遺伝性腫瘍であり、原因遺伝子は TP53 である。小児期の副腎皮質癌、軟部肉腫や骨肉腫、白血病など、成人期には乳癌や肺癌などが好発する²¹⁾。対策として Malkin らにより、乳癌については 20~25 歳からの年 2 回の視触診、年 1 回のマンモグラフィーと乳房 MRI が提案されている(トロントガイドライン)²²⁾。

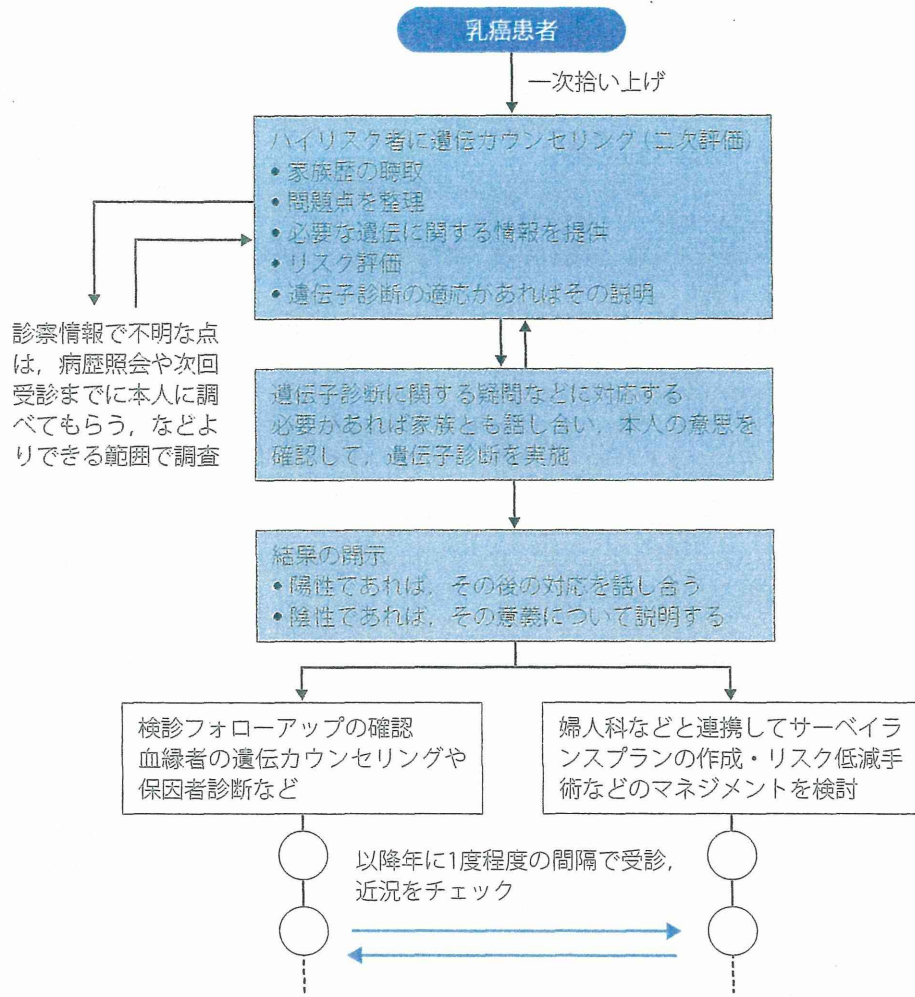


図3 HBOCの遺伝カウンセリングの流れ[日本乳癌学会(編):科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン—2.疫学・診断編, 2013年版, 金原出版, 東京, p92, 2013より許諾を得て転載]

遺伝子診療部2000年～2013年12月末の発端者遺伝子検査



遺伝子検査受検率: 51.4% (219/426名)
 変異検出率: 31.5% (69/219名)
 VUS検出率: 4.6% (10/219名)

図4 当科受診したクライアントの遺伝学的検査の受診率・変異陽性率

文献

- 1) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer : Familial breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* **358**(9291) : 1389-1399, 2001
- 2) Lynch HT et al : Familial association of carcinoma of the breast and ovary. *Surg Gynecol Obstet* **138** : 717-724, 1974
- 3) 家族性乳癌の概念と分類. 家族性乳癌, 阿部力哉(監), 野水 整ほか(編), 篠原出版新社, 東京, p8-16, 1996
- 4) 多田隆士ほか: 家族性乳癌の臨床的特徴. *日臨* **58** : 1405-1408, 2000
- 5) Easton DF et al : The genetic epidemiology of hereditary breast cancer. *Hereditary Breast Cancer*, Claudine Isaacs, New York, p1-17, 2008
- 6) Struwing JP et al : The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* **336** : 1401-1408, 1997
- 7) 新井正美ほか : 健常日本人における BRCA1 及び BRCA2 の遺伝子多型の解析. 第 10 回家族性腫瘍研究会学術集会. 家族性腫瘍 **4** : A37, 2004
- 8) Miki Y et al : A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* **266**(5182) : 66-71, 1994
- 9) 太田智彦 : RCA 遺伝子異常と標的治療. *がん分子標的治療* **8**(2) : p122-127, 2010
- 10) Wooster R et al : Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* **378**(6559) : 789-792, 1995
- 11) Ford D et al : Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* **62** : 676-689, 1998
- 12) Kauff ND : Management of BRCA-negative hereditary breast cancer families. *Hereditary Breast Cancer*. Isaacs C, CRC Press, New York, p311-318, 2007
- 13) Melchor L et al : The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet* **132** : 845-863, 2013
- 14) Levy-Lahad E : Fanconi anemia and breast cancer susceptibility meet again. *Nat Genet* **42** : 368-369, 2010
- 15) Meindl A et al : Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* **42** : 410-414, 2010
- 16) Sugano K et al : Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. *Cancer Sci* **99** : 1967-1976, 2008
- 17) Frank TS et al : Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2 : analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* **20** : 1480-1490, 2002
- 18) Parmigiani G et al : Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* **62** : 145-158, 1998
- 19) Uppal S et al : Cowden disease : a review. *Int J Clin Pract* **61** : 645-652, 2007
- 20) Riegert-Johnson DL et al : Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract* **8** : 6, 2010
- 21) National Comprehensive Cancer network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian ver1.2014. (<<http://www.nccn.org>>)
- 22) Villani A et al : Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome : a prospective observational study. *Lancet Oncol* **12** : 559-567, 2011

A 遺伝性乳癌卵巣癌

4 病理組織学的特徴 ● a 乳癌

BRCA1 および BRCA2 の変異保有者に発症した乳癌を以下、それぞれ BRCA1 関連乳癌、BRCA2 関連乳癌と呼ぶことにする。

1 BRCA1 関連乳癌の病理

BRCA1 関連乳癌では、組織学的悪性度が高い、核型の異数性 (aneuploidy)、核分裂スコアが高い、TP53 の変異が高率に認められる、エストロゲン受容体の陰性症例が多く intrinsic subtype では basal like subtype を示す症例が多い、などの特徴がある^{1,2)}。

2 BRCA1 関連乳癌の病理組織学的特徴

組織学的には浸潤性乳管癌が 70～75% を占める点は一般の乳癌と変わらないが、BRCA1 関連乳癌では、一般の乳癌と比較して髄様癌の頻度が比較的高いとされている (それぞれ 13%、2%)³⁾。また圧排性の発育、リンパ球浸潤も BRCA1 関連乳癌では一般乳癌と比較して有意に認められるとされている⁴⁾。

BRCA1 関連乳癌は組織学的異型度が高い (Grade 3 が占める割合は、BRCA1、対照群でそれぞれ 66%、36%)。さらに、腺管形成スコア、核多形性スコア、核分裂数スコアすべてで BRCA1 関連乳癌が高い傾向にある³⁾。また、細胞の増殖能のマーカーである Ki-67 も陽性率が高い症例が多い²⁾。これは壊死領域がみられるなど aggressive な増殖傾向を示すものと考えられる。また、腫瘍の核型は diploid の割合が有意に低い (BRCA1 関連乳癌と対照群で diploid の割合はそれぞれ 13%、35%) ことが示されている⁵⁾。

非浸潤性乳管癌 (DCIS) 症例における BRCA1 変異陽性率は 0.8% (BRCA2 変異陽性率は 2.4%)、また *in situ* の病変が併存する乳癌症例の頻度は対照群に比べてオッズ比で 0.51 と、*in situ* の病変が観察される頻度が低いとされる^{3,6)}。ただ、日常診療では BRCA1 変異陽性者にも DCIS を時に経験する (図 1)。

BRCA1 関連乳癌に生じている体細胞変異として、TP53 の変異が 30～70% と高率であることが指摘されている (対照群では約 20%)²⁾。また、これを反映して免疫組織化学での TP53 蛋白質の過剰発現も頻度が高い。BRCA1 あるいは BRCA2 関連乳癌で見られる TP53 の変異は、これまで報告がある乳癌の TP53 の体細胞変異と分布や塩基の変化が異なっており、BRCA1 あるいは BRCA2 の変異は乳癌の TP53 の変異のタイプや分布にも影響している可能性が指摘されている⁷⁾。

3 BRCA1 関連乳癌と basal-like subtype

BRCA1 関連乳癌のもう 1 つの大きな特徴は ER 陰性の症例の割合が高いことである。

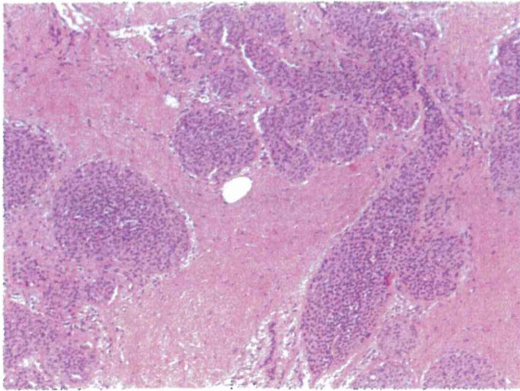


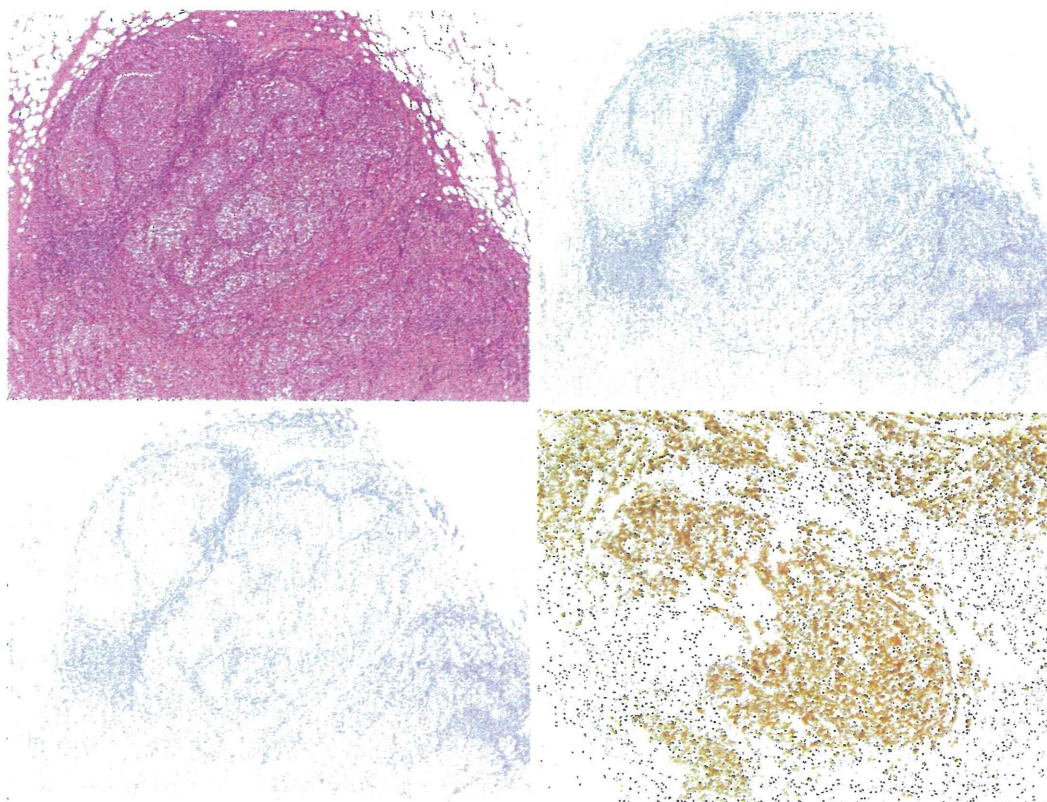
図1 *BRCA1* 変異保有者のサーベイランス中に発見された DCIS(強拡大)

CIMBA (Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2*) は *BRCA1/2* 変異保有者の最大の研究組織であるが、この登録では ER 陰性は 78% を占めており、これまでの報告も ER 陽性率は 10~37% と ER 陰性症例が優位であることは一致している^{2,8)}。ER 陰性の割合は診断時の年齢が上がると低下する⁸⁾。近年、遺伝子発現のプロファイルから一般の乳癌をいくつかのサブタイプに分けて生物学的特徴を議論するようになった⁹⁾。この中で遺伝子発現のパターンが乳腺導管の基底細胞に類似している basal like subtype は浸潤性乳管癌の 5~15% を占め、一般に閉経前に発症した乳癌に多くみられる。多くの *BRCA1* 関連乳癌はこの basal like subtype に含まれることが指摘されている(図2)。一方、triple negative (TN) 乳癌は、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2 (human epidermal growth factor receptor type2) の3つが陰性である乳癌であり、TN 乳癌も *BRCA1* 関連乳癌に多いことが知られており、NCCN のガイドラインにも遺伝性乳癌卵巣癌の一次拾い上げの基準の1項目にもなっている。TN 乳癌の中にも CK5/6 や EGFR など基底細胞で発現しているマーカーが発現していない症例もあり (non-basal normal breast phenotype)、TN 乳癌と basal like subtype とは同一ではないが、かなりの重複があると考えられる¹⁰⁾。*BRCA1* 関連乳癌の 47.8% が TN であり¹¹⁾、わが国の報告をみても TN が 62% を占めている(図3)¹²⁾。一方、TN 乳癌の 19.5%¹³⁾、35歳以下の TN 乳癌の 28.6%¹⁴⁾ が *BRCA1/2* あるいは *BRCA1* に変異を認めたという報告がみられ、若年発症の TN 乳癌は *BRCA1/2* 関連乳癌の可能性を考慮する必要がある。

多変量解析でも ER 陰性、CK5/6 および CK14 陽性は、*BRCA1* 遺伝子変異の予測因子になりうることも報告されている¹⁵⁾。*BRCA1* 関連乳癌はさらに EGFR、P-cadherin、annexin VIII などの過剰発現が報告されている¹⁶⁾。

一般乳癌における *BRCA1* の発現低下

散発性の乳癌の中にも *BRCA1* の発現低下がみられる症例があり、これは、*BRCA1* のプロモーター領域のメチル化(7~31%)、あるいは *BRCA1* 領域の LOH (15~45%) が認められるという¹⁶⁾。しかし、孤発例の basal like subtype では *BRCA1* のプロモーター領域のメチル化は観察されておらず、実際蛋白質の発現は保たれている。したがって、basal like subtype の乳癌発症には *BRCA1* の不活化以外にも発症機序があるものと推測される。



A	B
C	D

図2 basal-like subtype を示す BRCA1 変異陽性乳癌
 A : HE (弱拡大) : 腫瘍は周囲を圧排性に増殖している (充実性腺管癌).
 B : ER
 C : HER2 (いずれも弱拡大), さらに PR も陰性で triple negative の所見であった.
 D : CK5/6 (強拡大) : 陽性で basal like subtype であると考えられる.

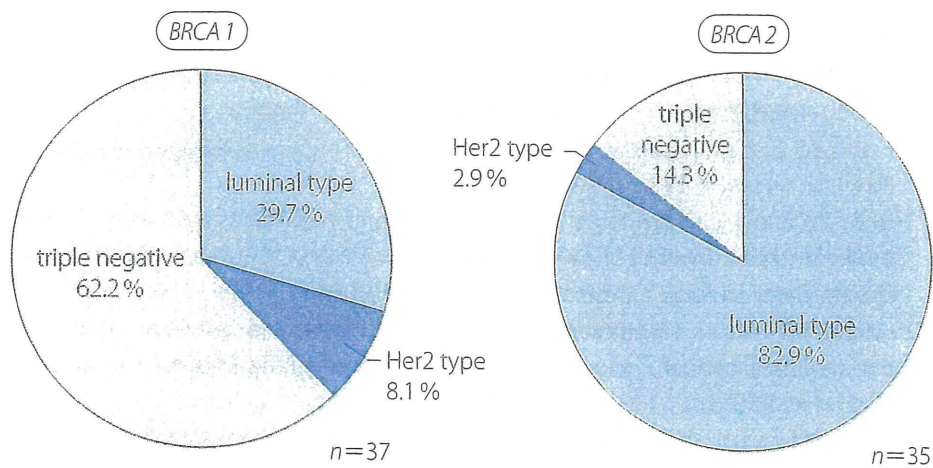


図3 わが国における BRCA1, BRCA2 関連癌における intrinsic subtype の内訳 (文献12より)

2 BRCA2 関連乳癌の病理

BRCA2 関連乳癌では、BRCA1 関連乳癌と比較して病理学的な特徴が乏しく、散発性乳癌と比較して目立った特徴は少ない。腫瘍周囲の圧排性増殖や核分裂像が少ない傾向を認める⁴⁾。BRCA2 関連乳癌では、ER、PgR のホルモンの発現頻度は散発性乳癌と類似している。BRCA1 関連乳癌の場合と異なり、ER 陽性の症例は、年齢が上がるとともに減少する傾向がある⁸⁾。また、組織学的異型度では Grade 3 の占める割合は一般乳癌よりは高い傾向にあるが、特に腺管形成スコアではスコア 3 が占める割合が 87% と BRCA1 関連乳癌 (83%) と同等である³⁾。

DCIS は BRCA1 変異保有者よりも BRCA2 変異保有者に多く認められる。

3 わが国のデータ、欧米との比較

これまでみてきたデータの多くは欧米からの報告であるが、わが国の BRCA1/2 関連乳癌と臨床病理学的な特徴に違いがあるのか関心がもたれる。わが国でも池田、三好らの病理学的検討のデータがある(表 1)¹⁷⁾。それによると、BRCA1 変異乳癌の 46% は充実腺管癌が占めており、散発性乳癌と比較して有意に高率であった。さらに組織学的異型度 III や TP53 蛋白質の過剰発現の割合も有意に高率であった。これらの病理学的特徴は海外の報告とほぼ一致している。

CIMBA の解析データはほとんどが欧米人由来のものである⁸⁾。人種による臨床病理学的な相違はあるのだろうか。欧米人とアジア人の BRCA1/2 関連乳癌の臨床病理学的特徴の違いを検討した報告は少ない。de Bruin らによる 50 人のアジア人(香港)と 49 人の白人(米国)の比較では、米国では BRCA1 変異保有者が多い一方、アジアでは BRCA2 変異保有者のほうが多い。また意外にもアジア人のほうが乳癌の既発症率が高い(76% vs 53%)。これは白人のほうが母乳率や卵巣切除率が高いことも関係しているのかもしれない。病理組織学的特徴は、TN 乳癌の頻度や組織学的 grade の頻度は白人に高い傾向にあるが、有意な差は認めていない¹⁸⁾。

文献

- 1) がん情報サイト PDQ. <<http://cancerinfo.tri-kobe.org/>> 乳がんおよび卵巣がんの遺伝学 (PDQ)—高浸透度の乳がんおよび/または卵巣がん感受性遺伝子
- 2) Honrado E et al : Histopathology of BRCA1-and BRCA2-associated breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol **59** : 27-39, 2006
- 3) Breast Cancer Linkage Consortium : Pathology of familial breast cancer : differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet **349**(9064) : 1505-1510, 1997
- 4) Lakhani SR et al : Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. J Natl Cancer Inst **90**(15) : 1138-1145, 1998
- 5) Marcus JN et al : Hereditary breast cancer : pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. Cancer **77** : 697-709, 1996
- 6) Claus EB et al : Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. JAMA **293** : 964-969, 2005

表1 BRCA1, BRCA2 乳癌と散発性乳癌の病理組織学的特徴および生物学的マーカーの比較

	散発性乳癌 ^{a)}	BRCA1 乳癌	BRCA2 乳癌
症例数	103	26	15
組織型			
非浸潤癌	7(7%)	1(4%)	2(13%)
乳頭腺管癌	27(26%)	5(19%)	6(40%)
充実腺管癌	25(24%)	12(46%) ^{d)}	2(13%)
硬癌	37(36%)	7(27%)	4(27%)
粘液癌	1(1%)	0(0%)	0(0%)
小葉癌	3(3%)	0(0%)	1(7%)
髄様癌	2(2%)	1(4%)	0(0%)
その他	1(1%)	0(0%)	0(0%)
組織学的異型度			
I, II	76(79%)	10(40%) ^{e)}	12(92%)
III	20(21%)	15(60%)	1(8%)
リンパ節転移			
陰性	61(59%)	13(50%)	8(53%)
陽性	42(41%)	13(50%)	7(47%)
エストロゲン受容体 ^{b)}			
陰性	25(35%)	21(72%) ^{d)}	5(45%)
陽性	47(65%)	8(28%)	6(55%)
Erb B-2 ^{c)}			
陰性	67(78%)	25(96%) ^{d)}	13(87%)
陽性	19(22%)	1(4%)	2(13%)
p53 ^{e)}			
陰性	59(67%)	7(27%) ^{e)}	9(60%)
陽性	28(33%)	19(73%)	6(40%)

a) 年齢分布をマッチさせた散発性乳癌, b) DCC 法で判定 (5 fmol/mg をカットオフ値とした), c) 免疫組織染色法で判定 (10% をカットオフ値とした), d) $p < 0.05$ (散発性乳癌との比較), e) $p < 0.0005$ (散発性乳癌との比較)

(文献 17 より)

7) Greenblatt MS et al : TP53 mutations in breast cancer associated with BRCA1 or BRCA2 germ-line mutations : distinctive spectrum and structural distribution. Cancer Res **61** : 4092-4097, 2001

8) Mavaddat N et al : Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and

- BRCA2 mutation carriers : results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2(CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **21** : 134-1347, 2012
- 9) Perou CM et al : Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* **406** (6797) : 747-752, 2000
 - 10) Tang P et al : Molecular diagnostics of breast cancer. *Principles of Molecular Diagnostics and Personalized Cancer Medicine*, Dongfeng T. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, p323-338, 2013
 - 11) Lee E et al : Characteristics of triple-negative breast cancer in patients with a BRCA1 mutation : results from a population-based study of young women. *J Clin Oncol* **29** : 4373-4380, 2011
 - 12) Nakamura S et al : Prevalence and differentiation of hereditary breast and ovarian cancers in Japan. *Breast Cancer*. Epub ahead of print. 2013
 - 13) Gonzalez-Angulo AM et al : Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* **17** : 1082-1089, 2011
 - 14) Lidereau R et al : Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res* **60** : 1206-1210, 2000
 - 15) Lakhani SR et al : Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res* **11** : 5175-5180, 2005
 - 16) Foulkes WD et al : Pathology of Breast Tumors in Hereditary Breast Cancer. *Hereditary Breast Cancer*, Informa Healthcare, New York, London, p319-332, 2008
 - 17) 三好康雄ほか : BRCA1, BRCA2 乳癌の臨床病理学的特徴. 乳癌の最新医療, 小山博記ほか (監), 先端医療技術研究所, 東京, p164-174, 2003
 - 18) de Bruin MA et al : Breast cancer risk factors differ between Asian and white women with BRCA1/2 mutations. *Fam Cancer* **11** : 429-439, 2012

遺伝性腫瘍診療の現状

—HBOC, Lynch症候群, FAP, MENを中心に

Clinical practice for hereditary cancer syndromes, mainly HBOC, Lynch syndrome, FAP and MEN



新井正美

Masami ARAI

がん研有明病院遺伝子診療部

◎遺伝性腫瘍の実際の診療とその臨床研究の現状について概説する。診療の担当医に遺伝性腫瘍の認識がなければ、診断やその後の医療介入を行うことは難しい。また疾患の頻度が低いために、疾患の特徴を把握するためには医療機関が連携して症例を集積する必要がある。したがって、いずれの遺伝性腫瘍でも臨床研究の方向性は類似している。遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)は昨年アメリカの女優の報道で広く知られるようになった。BRCA1/2遺伝学的検査のための遺伝カウンセリングも多くの施設で可能になっている。わが国でもリスク低減手術の実施を検討する施設が増加することが予想される。また日本HBOCコンソーシアムが設立され、登録事業がはじまる予定である。Lynch症候群ではスクリーニング検査のMSI検査が保険適用になっている。Lynch症候群の大腸癌は予後が良好で、年1回のサーベイランスで大腸癌の発症リスクも下げられることから、早期の医療介入が有用である。FAPもこの30年で著明に生命予後が改善した。MEN1型・2型は先進医療でも遺伝学的検査が行われている。甲状腺髄様癌は術前にRET遺伝子検査を行って治療方針を決める。MENコンソーシアムの登録事業により日本のMENの特徴が明らかになってきた。



Key word : HBOC(hereditary breast and ovarian cancer), 日本HBOCコンソーシアム, リンチ症候群 (Lynch症候群), 家族性大腸ポリポーシス(FAP), 多発性内分泌腫瘍症1型・2型(MEN1型・2型)

個々の癌の診断や標準的な治療は、遺伝性腫瘍の認識がなくても可能である。また、遺伝性腫瘍の遺伝子診断、遺伝カウンセリング、サーベイランスやリスク低減の予防手術などほとんどが保険適用になっておらず自費診療である。しかし、患者により最適な手術術式を提案したり、癌のハイリスク者の今後のマネジメントをどうするか、あるいは未発症の血縁者が対策を考え癌のリスクを軽減するには具体的にどうしたらよいか、といった一歩進んだ個別化医療を実践するにあたり、医療者における遺伝性腫瘍の基本的な理解は必須である。また、遺伝情報を有効に活用することによって適切な医療が介入して生命予後を改善することも可能になる。かつては遺伝性腫瘍は家族性大腸腺腫症(Familial adenomatous polyposis : FAP)のような臨床的に診断可能な病態が主であったが、現在では遺伝学的検査によって確定診

断がなされる遺伝性乳癌卵巣癌(Hereditary breast and ovarian cancer : HBOC)やLynch(リンチ)症候群に対象が著しく広がった。現在では遺伝学的検査の情報も日常診療に用いられるようになっている(表1)。

本稿では、遺伝カウンセリング外来で遭遇する機会の多いHBOC, Lynch症候群やFAPなどの遺伝性大腸癌, 多発性内分泌腫瘍症(multiple endocrine neoplasia : MEN)1型・2型の診療と臨床研究の現状を述べる。

遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)

乳癌症例の5~10%は遺伝性の乳癌であるとされる。かつては家族性乳癌の8割程度はBRCA1およびBRCA2の遺伝子の生殖細胞系列の異常で説明されたが、現在では5割程度という文献もある¹⁾。わが国ではBRCA1/2の遺伝学的検査の費

表 1 本稿で取りあげる遺伝性腫瘍の遺伝子検査

遺伝性腫瘍	遺伝学的検査	実施形態	実施機関
HBOC	<i>BRCA1/2</i>	外部受託	a)*
Lynch 症候群	<i>MSH2[#]/MLH1[#]/MSH6</i>	外部受託	a)* b)
	<i>PMS2</i>	外部受託	a)
	MSI 検査(スクリーニング検査)	外部受託	a)b)
FAP	<i>APC</i>	外部受託	a)* b)
MEN2	<i>RET</i>	外部受託	a)b)c)
		先進医療	ア)イ)ウ)
MEN1	<i>MEN1</i>	外部受託	a)* b)
		先進医療	ア)

a)ファルコバイオシステムズ, b)SRL, c)BML. *: a)では MLPA 法も可能. ただし, Lynch 症候群における遺伝学的検査は[#]のみ.
ア)野口病院(別府市), イ)群馬大学, ウ)がん研有明病院.

用は約20数万円であり、ファルコバイオシステムズが受託している。HBOCをはじめ遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングやサーベイランス、さらに、リスク低減両側卵巣卵管切除術(risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy: RRSO)やリスク低減乳房切除術(risk reducing mastectomy:

RRM)も現時点では施設ごとに実施の形態、費用は異なっている。たとえば、当院ではRRSOは臨床試験として自費診療で実施しているが、術前検査や入院を含めて腹腔鏡手術で110万円程度の費用を要している。また、リスク低減手術は遺伝学的検査の結果を根拠に、臨床的に病変のない臓器を切除することになるので、現在では各医療機関の倫理審査委員会で承認を受けた後に実施するのが一般的である。

昨年、アメリカの女優が自らHBOCであることを公表して予防的乳房切除を受けたことで、日本でもHBOCに対する関心が急速に高まった。昨年まで臨床遺伝専門医取得の経過措置もあり、多くの医療機関でHBOCに対する遺伝カウンセリングが行われるようになった。今後、さらに乳癌や婦人科癌の担当医療者全体のHBOCに対する認識の普及をはかる必要がある。

家族性乳癌の研究では、1990年代にわが国でも野水らの定義を用いて乳癌多発家系に関するアンケート調査が実施されている。その結果、家族性乳癌は乳癌手術症例の1.1%程度と低率であった(当院でも2.0%)²⁾。その後、大阪大学の野口、三好らによる乳癌あるいは卵巣癌の家族歴を有する乳癌患者113例を解析した詳細な臨床病理学的特徴の研究がある³⁾。また、家族性卵巣癌について、新潟大学の田中らによるデータがある⁴⁾。さらに、栃木県立がんセンターの菅野らによる日本人135人の研究があり、日本人を対象としたprevalence tableを作成し、日本人の*BRCA1/2*変異保有リスクは欧米よりもむしろ高いことを示している⁵⁾。

サイド
メモ

癌の遺伝医療の特徴

癌の遺伝あるいは遺伝性の癌体質を考える場合、他の領域の遺伝性疾患と異なった特徴がある。

ひとつは癌はだれでも罹患するリスクがあることである。個々の癌をみても一般には遺伝性の腫瘍か否か診断はできない。生活習慣病一般にいえることだが、癌が発症した場合、どの程度遺伝的な要因が関与しているかは不明である。また、単一遺伝性疾患だけではなく、癌の易罹患性に関与する1塩基多型(SNP)の関与や環境要因の複合的な影響も予想される。しかし、オッズ比が2以上の癌の易罹患性にかかわるSNPはごく少数である。

2つ目は一般に個々の癌には日常診療のなかで治療法(対策)があることである。また、早期発見が難しい癌に対しては予防的な外科治療の余地がある場合もある。現時点では、わが国では遺伝性腫瘍は出生前診断の対象にはなっていない。

遺伝子情報を用いて癌のハイリスク者を診断して医療が介入することにより、生命予後を改善するという考えから、海外では癌の遺伝外来が癌予防センターのなかにある病院もある。癌の遺伝医療は公衆衛生に近い意義があるともいえる。

図 1 日本HBOCコンソーシアムの登録フォーマット

これらのデータはわが国の HBOC の遺伝カウンセリングの際の基本的なデータとなっている。2011 年度には日本乳癌学会の班研究として、独自の臨床基準を用いて拾いあげた乳癌患者 260 名のうち 81 名 (31.2%) に *BRCA1/2* の変異を認めている⁶⁾。これによると *BRCA1* 変異保有者の乳癌では 62.2% が triple negative type であり、一方、*BRCA2* 変異保有者では luminal type が 82.9% を占めている。この後、2012 年 11 月に日本 HBOC コンソーシアムが発足した (理事長：昭和大学医学部・中村清吾教授)。日本 HBOC コンソーシアムは、わが国における HBOC データベースの構築、HBOC 診療ガイドラインの策定のための基礎データ作成、HBOC の認識普及のための啓発活動、の 3 つをおもな活動として掲げており、毎年 1 月に学術総会が開かれている⁷⁾。このコンソーシアムの登録委員会では前述の中村班の登録用フォーマットをベースにしてさらに検討を重ねて

全国登録を行う準備を整えている (図 1)。この事業は平成 26 年度より厚生労働省の科学研究費の支援を受けることができた⁸⁾。今後、HBOC の実態のさらなる解明と診療基盤の整備に取り組む予定である。

◆ Lynch 症候群および FAP

現在、FAP に関しては臨床診断により大腸全摘術などが行われるが、確定診断は *APC* 遺伝子の遺伝学的検査である。臨床的に FAP であっても *APC* の遺伝子変異が確認できない症例は意外に多い。Lynch 症候群は大腸癌研究会の診療ガイドラインでは、まず改訂ベセスダガイドラインやアムステルダム基準 II を満たす症例にマイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査やミスマッチ修復蛋白に対する免疫組織化学を実施して、異常が認められた症例に対して遺伝学的検査により確定診断を実施するという手順が提案されている⁹⁾。Lynch

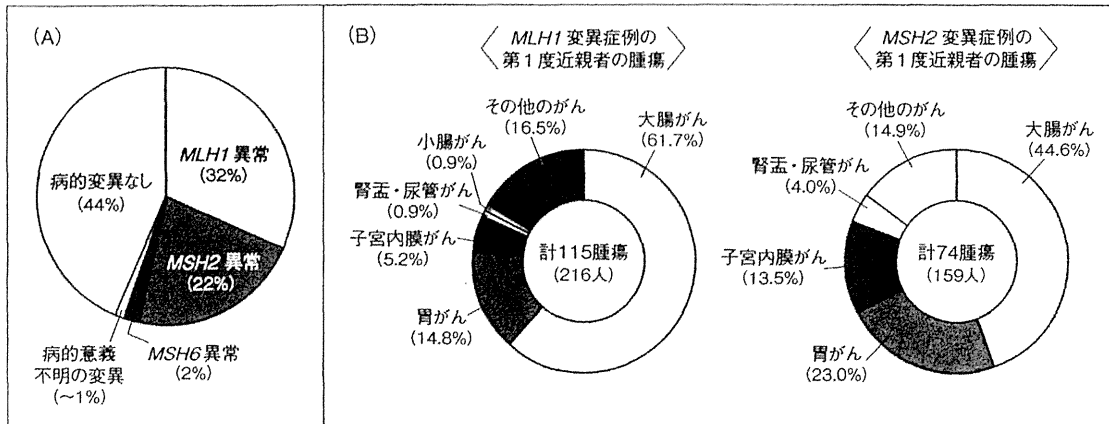


図 2 HNPCC (Lynch症候群と同義) の登録と遺伝子解析プロジェクトの検討

A : 登録症例の遺伝子解析結果¹⁵⁾.
 B : 第1度近親者に発症した腫瘍¹⁶⁾.

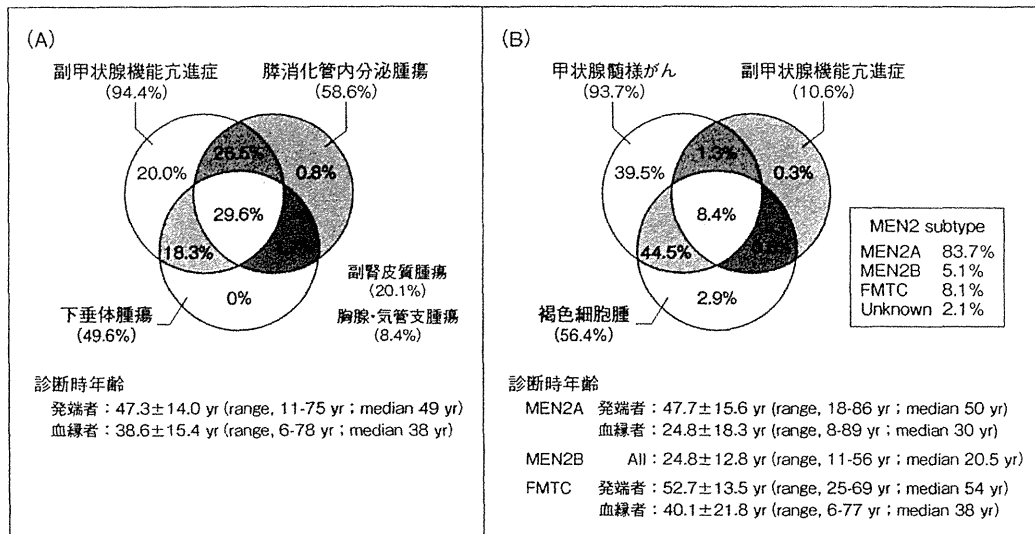


図 3 MEN1型 (A) およびMEN2型 (B) における主要3病変の頻度 (札幌医科大学・櫻井晃洋教授の私信より) 発症前診断例を除いて算出。

症候群のスクリーニング検査である MSI 検査は遺伝性腫瘍に関する遺伝子検査のなかで唯一保険適用になっている (D004-2 悪性腫瘍組織検査 2,100 点, 症状詳記が必要)。

Lynch 症候群の大腸癌は生命予後が良好であり, 定期的な癌検診時に大腸腺腫を摘除することにより大腸癌の発症リスクが 60% 下げられたという報告がある¹⁰⁾。かつては Lynch 症候群でも大腸全摘が考慮されたこともあったが, 現在では 1~2 年に一度の大腸内視鏡によりほとんどの大

腸癌が内視鏡治療で完治しており, polysurgery を避ける, という観点からも Lynch 症候群の患者に対するサーベイランスの意義は大きい¹¹⁾。

FAP はわが国でももっとも早くから取り組まれてきた遺伝性腫瘍である。1980 年代は患者の平均寿命は 40 歳代であったが, 術式の進歩, APC 遺伝子検査の活用により未発症者への医療介入が容易になったこと, 登録などの症例の集積によって疾患の自然史が明らかになってきたことから, 生命予後は著しく改善している¹²⁾。

わが国では1976年に家族性ポリポーシス解析センターが世界で3番目に開設され、900家系が登録された¹³⁾。その後、FAPデータベースは岩間毅先生の尽力で杏雲堂病院で継続されてきたが、現在では中止されている。1994年には大腸癌研究会の遺伝性大腸癌委員会を母体として日本家族性腫瘍研究会が発足した(2005年に学会となった)¹⁴⁾。

2002年には大腸癌研究会のなかに“HNPCC(Lynch症候群と同義)の登録と遺伝子解析プロジェクト”ができた。この検討では、改訂アムステルダム基準に胃癌を加えた独自の基準を採用し、この基準を満たしている症例は大腸癌患者の2.1%であった。また、101例中56例(55%)で*MLH1*、*MSH2*または*MSH6*遺伝子に病的変異が認められた(図2-A)。それぞれの変異を有する家系の癌には特徴も認められる(図2-B)。変異を認めた56例中16例は、遺伝子のエクソンレベルの欠失や重複を検出できるMLPA(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)法で発見された変異であり、わが国のLynch症候群の遺伝子解析においてもMLPA法は従来の塩基配列解析と併行して実施する必要があることが明らかになった^{15,16)}。

2012年には『遺伝性大腸癌診療ガイドライン』が大腸癌研究会より発刊された⁹⁾。現在、大腸癌研究会では“FAPの後方視的多施設共同研究”が臨床的特徴の解明を目的とした登録が実施されている(家族性大腸癌委員会：埼玉医科大学総合医療センター・石田秀行教授)¹⁷⁾。また、日本家族性大腸腺腫症研究会が2013年12月に発足している(世話人代表：京都府立医科大学・石川秀樹先生)。

MEN

甲状腺髄様癌は甲状腺癌の1.3%を占め、そのうち約3割は遺伝性であるとされている。現在では手術前に甲状腺髄様癌の診断が得られた場合には術前に*RET*遺伝子検査を行い、変異が認められれば甲状腺全摘術が推奨される¹⁸⁾。*RET*遺伝子検査は先進医療として全国3施設で実施している。また、*MEN1*遺伝子検査も別府市の野口病院で先進医療として実施している。ただ、多くの施設

では研究として検査会社などに依頼して検査が行われている。

*MEN1*型および*MEN2*型については原因遺伝子が1990年代に同定されて、わが国でも2001年に*MEN2*型の遺伝子診断および診療のガイドラインが提案されている¹⁹⁾。その後、2008年には櫻井らによりMENコンソーシアムが設立され、わが国の*MEN1*型約600例、*MEN2*型約500例の全国登録が行われ、データベースが作成された²⁰⁾。臨床所見も詳細に検討されており、主要な臨床所見は従来からの報告と大きな相違はないが(図3)、*MEN1*型で膵インスリン産生腫瘍は日本人では若年発症が多いこと(34.8歳)、胸腺カルチノイドは海外では男性に発症するとされているが、日本では発症例の35%が女性であることなど、わが国のMENの特徴が明らかになっている²⁰⁾。

おわりに

遺伝性腫瘍のなかでも頻度の高いHBOC、Lynch症候群やFAP、MENについて現在の診療の現状や臨床研究の動向を概説した。これらの診療には共通点がある。ひとつは担当する医療者にそれぞれの遺伝性腫瘍の認識がなければそのまま放置されることになる。MENでも診断がつくまでに長期間を要している症例が少なくない。遺伝医療の支援を受けるかどうかは最終的には当事者が決めることであるが、その機会を提供できるシステムは構築する必要がある。また、遺伝性腫瘍は頻度が高くないので、個々の施設で診療する症例数は限られている。そこで第2の共通点として、わが国の遺伝性腫瘍の臨床的あるいは遺伝学的特徴を明らかにするためには、症例を集積して全体像を明らかにすることがきわめて重要であるという点である。そして、これらのエビデンスに基づいた対策を提案することの意義は大きい。そのため、全国登録などの地道な活動が公的な支援を受けて継続して行われることが必要と思われる。

謝辞：本稿を作成するにあたり、昭和大学医学部・中村清吾教授、東京大学医科学研究所・古川洋一教授、札幌医科大学・櫻井晃洋教授には貴重な助言をい

ただし、またデータを引用させていただいた。また、日本 HBOC コンソーシアムの登録事業は以下の登録委員会委員が中心となり準備を進めている。登録委員会：新井正美(委員長)、中村清吾・榎本隆之(副委員長)、野水 整、櫻井晃洋、関根正幸、大川 恵、四元淳子、渡邊知映(データセンター)、横山士郎(事務局)(順不同、敬称略)。

文献/URL

- 1) Kauff, N. D. : Hereditary Breast Cancer. Isascs. C, Informa healthcare. New York, London, 2008. pp.311-318.
- 2) 上屋敦雄・他：家族性乳癌(阿部力哉監)。篠原出版新社, 1996, pp.17-34.
- 3) 池田真子・他：外科治療, **82** : 1097-1103, 2000.
- 4) Sekine, M. et al. : *Clin. Cancer Res.*, **7** : 3144-3150, 2001.
- 5) Sugano, K. et al. : *Cancer Sci.*, **99** : 1967-1976, 2008.
- 6) Nakamura, S. et al. : *Breast Cancer*, 2013.[Epub ahead of print]
- 7) 日本 HBOC コンソーシアム URL : <http://hboc.jp/>
- 8) 厚生労働科学研究費(がん政策研究事業)。わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究。
- 9) 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2012 版(大腸癌研究会編)。金原出版, 2012.
- 10) Järvinen, H. J. et al. : *Gastroenterology*, **118** : 829-834, 2000.
- 11) Vasen, H. F. et al. : *Gut*, **62** : 812-823, 2013.
- 12) 田村和朗：家族性腫瘍-基礎と臨床の接点(辻 省次, 田村和朗監)。トータルマップ, 2008, pp.35-36.
- 13) 宇都宮譲二・他：医療, **57** : 367-375, 2003.
- 14) 日本家族性腫瘍学会 URL : <http://jsft.umin.jp/>
- 15) 古川洋一：大腸癌 *Frontier*, **3** : 120-124, 2010.
- 16) 古川洋一・他：Intestine, **17** : 489-496, 2013.
- 17) 石田秀行：家族性腫瘍, **14** : 35-39, 2014.
- 18) 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック(多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会編)。金原出版, 2013, pp.117-118.
- 19) 厚生省がん克服戦略事業「難治がん治療のための新技術開発」研究班：多内分泌腫瘍症 2 型(Multiple Endocrine Neoplasia type 2, MEN2)の遺伝子診断およびそれを用いた診療のガイドライン(案)。2001.
- 20) 櫻井晃洋：家族性腫瘍, **14** : 2-6, 2014.

* * *