

Table 1. Association between single-nucleotide polymorphisms and keloid susceptibility in the Japanese population keloid patients (all) versus HapMap controls

SNP	Allele (risk)	Mode	Odds ratio (95% CI)	P-value	Power
rs873549	T/C (C)	Dominant	2.09 (1.19–3.65)	5.42×10^{-3}	0.79
		Recessive	4.8 (1.942–14.19)	1.82×10^{-4}	0.99
		Allele	2.14 (1.45–3.19)	6.00×10^{-5}	0.98
rs1511412	G/A (A)	Dominant	1.01 (0.53–2.00)	9.77×10^{-1}	0.05
		Recessive	Inf (0.61–Inf)	8.20×10^{-2}	NaN
		Allele	1.20 (0.66–2.25)	5.41×10^{-1}	0.09
rs940187	C/T (T)	Dominant	0.85 (0.42–1.8)	6.33×10^{-1}	0.08
		Recessive	Inf (0.50–Inf)	1.08×10^{-1}	NaN
		Allele	1.04 (0.54–2.11)	8.94×10^{-1}	0.05
rs8032158	T/C (C)	Dominant	3.020 (1.71–5.31)	3.19×10^{-5}	0.98
		Recessive	2.09 (1.06–4.33)	2.35×10^{-2}	0.63
		Allele	2.17 (1.47–3.21)	3.65×10^{-5}	0.99

Abbreviations: CI, confidence interval; Inf, infinity; NaN, not a number; SNP, single-nucleotide polymorphism.

study (GWAS) identified four single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in Japanese patients with keloids (Nakashima *et al.*, 2010), namely, rs873549, rs1511412, rs940187, and rs8032158 in three chromosomal regions (1q41, 3q22.3-23, and 15q21.3). However, whether these SNPs associate with keloid severity has not yet been studied. Thus, in the present study, the relationships between keloid severity and these four SNPs were assessed in 204 Japanese patients. In this study, SNPs were found to associate with the clinical severity of keloids. This prospective study was approved by the ethics committee of Nippon Medical School. The tenets of the Declaration of Helsinki were followed and written informed consent was given by the patients.

Comparison of the patients with keloids and the HapMap Japanese controls (Tokyo, Japan) revealed that the patients differed from the controls in terms of rs873549 and rs8032158 allele frequencies. Differences between the cases and controls in terms of genotype frequency were tested by using the chi-squared test and by calculating odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) (Table 1). With regard to rs873549, the ORs were large, especially in the recessive mode of inheritance,

where the odds of the homozygous risk allele (C/C) were compared with the odds of T/T + C/T (OR: 4.8, 95% CI: 1.94–14.19; *P*-value by Fisher's exact probability test 1.81×10^{-4}). This result suggested that there is a significant relationship between inherited pattern C/C and keloid susceptibility. The rs8032158 SNP also had large ORs, especially in the dominant mode of inheritance, where the odds of C/T + C/C (containing the risk allele) were compared with the odds of T/T (without the risk allele) (OR: 3.02, 95% CI: 1.71–5.31; *P*-value 3.19×10^{-5}). These differences were maintained after Bonferroni's correction. The results with rs873549 and rs8032158 are consistent with those of the previously described GWAS study. However, the rs1511412 and rs940187 SNPs did not associate significantly with keloid susceptibility. In this study, the power of the rs1511412 and rs940187 analyses was poor, whereas that of the rs873549 and rs8032158 was much higher (Table 1). This may explain why only rs873549 and rs8032158 associated strongly with keloid susceptibility in our study.

The 204 cases were then divided according to keloid severity (severe vs. mild) or keloid number (multiple vs. single) (see Supplementary Informa-

tion online). Keloid severity was classified on the basis of the Japan Scar Workshop Scar Scale (Ogawa *et al.*, 2012b) as mild (0–15 points) or severe (16–25 points). Assessment of rs8032158 revealed that in the dominant mode of inheritance (where C/T + C/C is compared with T/T), the severe keloid group had significant ORs compared with both the controls (see Table 2) and the mild keloid group (Table 2). The ORs were maintained after Bonferroni's correction (OR: 4.73, 95% CI: 2.38–9.48, *P*-value 8.34×10^{-7} , respectively). The ratio of the severe:mild OR for rs8032158 (dominant model) leads directly to that presented in Table 2 (i.e. $4.73/1.84 = 2.57$) (Supplementary Information online). Thus, rs8032158 associated strongly with severe keloids. Similar associations were not seen for mild, single, or multiple keloids compared with the control group. Associations between keloid number or severity relative to the controls were not observed for the other three SNPs (see Table 2 and Supplementary Information online). However, different relationships may emerge if 'severe keloid occurrence' is defined as the presence of more than three keloids.

The rs8032158 SNP is located in intron 5 of the neuronal precursor cell-expressed developmentally down-regulated 4 (*NEDD4*) gene on chromosome 15 (Nakashima *et al.*, 2010). *NEDD4* expresses an E3 ubiquitin ligase with a HECT domain that is involved in ubiquitin-mediated protein degradation (Chung *et al.*, 2011). *NEDD4* activation is reported to affect the subcellular localization and protein stability of p27, which suggests that it has a critical role in contact inhibition. It also induces the accumulation of β -catenin in the cytoplasm and activates TGF β -catenin transcriptional activity. Furthermore, *NEDD4* activation upregulates the expression of fibronectin and type 1 collagen and may thereby contribute to the excessive accumulation of extracellular matrix. Thus, the rs8032158 SNP may have a role in the aberrant cell proliferation and matrix accumulation seen in keloids, although further studies are needed to test this notion.

Table 2. Associations between single-nucleotide polymorphisms and keloid susceptibility in the Japanese population relative to the HapMap controls

SNP	Allele (risk)	Mode	Odds ratio (95% CI)	P-value	Power
1) Mild keloids vs. HapMap					
rs873549	T/C (C)	Dominant	2.01 (1.02–4.00)	3.01×10^{-2}	0.58
		Recessive	4.66 (1.66–14.777)	8.37×10^{-4}	0.92
		Allele	2.09 (1.31–3.32)	1.01×10^{-3}	0.91
rs1511412	G/A (A)	Dominant	1.02 (0.46–2.27)	9.69×10^{-1}	0.05
		Recessive	Inf (0.19–Inf)	1.53×10^{-1}	NaN
		Allele	1.14 (0.55–2.29)	7.02×10^{-1}	0.07
rs940187	C/T (T)	Dominant	1.01 (0.43–2.41)	9.72×10^{-1}	0.05
		Recessive	Inf (0.42–Inf)	7.88×10^{-2}	NaN
		Allele	1.24 (0.57–2.75)	5.59×10^{-1}	0.09
rs8032158	T/C (C)	Dominant	1.84 (0.95–3.58)	5.08×10^{-2}	0.50
		Recessive	1.38 (0.60–3.25)	4.12×10^{-1}	0.13
		Allele	1.52 (0.96–2.41)	6.25×10^{-2}	0.46
2) Severe keloids vs. HapMap					
rs873549	T/C (C)	Dominant	2.15 (1.15–4.04)	9.97×10^{-3}	0.73
		Recessive	4.90 (1.88–15.01)	2.94×10^{-4}	0.97
		Allele	2.19 (1.449–3.187)	1.67×10^{-4}	0.97
rs1511412	G/A (A)	Dominant	1.01 (0.48–2.12)	9.89×10^{-1}	0.05
		Recessive	Inf (0.67–Inf)	5.43×10^{-2}	NaN
		Allele	1.23 (0.64–2.44)	5.06×10^{-1}	0.10
rs940187	C/T (T)	Dominant	0.74 (0.32–1.71)	4.31×10^{-1}	0.13
		Recessive	Inf (0.30–Inf)	1.38×10^{-1}	NaN
		Allele	0.91 (0.42–1.99)	7.89×10^{-1}	0.06
rs8032158	T/C (C)	Dominant	4.73 (2.38–9.48)	8.34×10^{-7}	0.99
		Recessive	2.70 (1.30–5.81)	3.75×10^{-3}	0.84
		Allele	2.81 (1.83–4.32)	5.18×10^{-7}	0.99

Abbreviations: CI, confidence interval; Inf, infinity; NaN, not a number; SNP, single-nucleotide polymorphism.

As keloid scars may be the result of abnormal and pathological wound healing, it is important to manage the wound carefully, especially in patients who are genetically predisposed to keloid development. For example, if a genetic analysis shows that a patient bears genetic markers of susceptibility to severe keloids, certain actions can be taken to prevent the development of keloids after surgery. These actions include administering adjuvant therapies (Ogawa, 2010) such as

corticosteroids or radiation therapy immediately after surgery.

In summary, although systemic and local factors may promote keloid severity, our study shows that genetic factors, specifically the rs8032158 SNP, may also influence keloid severity. To the best of our knowledge, it is previously unreported that an association between SNPs and keloid clinical severity has been detected. This SNP may be a biomarker for the prevention of keloids in clinical situations.

CONFLICT OF INTEREST

The authors state no conflict of interest.

Rei Ogawa^{1,4}, Atsushi Watanabe^{2,3,4}, Banyar Than Naing², Motoko Sasaki³, Atsushi Fujita³, Satoshi Akaishi¹, Hiko Hyakusoku¹ and Takashi Shimada^{2,3}

¹Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; ²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan and ³Division of Personalized Genetic Medicine, Nippon Medical School Hospital, Tokyo, Japan
E-mail: r.ogawa@nms.ac.jp

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is linked to the online version of the paper at <http://www.nature.com/jid>

REFERENCES

- Arima J, Ogawa R, Iimura T et al. (2012) Relationship between keloid and hypertension. *J Nippon Med Sch* 79:494–5
- Chung S, Nakashima M, Zembutsu H et al. (2011) Possible involvement of NEDD4 in keloid formation; its critical role in fibroblast proliferation and collagen production. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 87:563–73
- Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y et al. (2008) Wound repair and regeneration. *Nature* 453:314–21
- Marneros AG, Norris JE, Watanabe S et al. (2004) Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11. *J Invest Dermatol* 122:1126–32
- Nakashima M, Chung S, Takahashi A et al. (2010) A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. *Nat Genet* 42:768–71
- Ogawa R (2010) The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids. *Plast Reconstr Surg* 125:557–68
- Ogawa R, Akaishi S, Akita S et al. (2012a) Japan Scar Workshop (JSW) Scar Scale. *Scar Manage* 6:19–22
- Ogawa R, Okai K, Tokumura F et al. (2012b) The relationship between skin stretching/contraction and pathologic scarring: the important role of mechanical forces in keloid generation. *Wound Repair Regen* 20:149–57
- Park TH, Chang CH (2012) Keloid recurrence in pregnancy. *Aesthetic Plast Surg* 36:1271–2
- Tredget EE (1994) The molecular biology of fibroproliferative disorders of the skin: potential cytokine therapeutics. *Ann Plast Surg* 33:152–4

CDC73 変異で診断された副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群の一例

信州大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌代謝内科¹⁾ 同 乳腺・内分泌外科²⁾ 同 臨床検査部³⁾
 信州大学医学部 創薬科学⁴⁾ 野口病院 外科⁵⁾ 札幌医科大学 遺伝医学⁶⁾

柴田 有亮¹⁾ 石井 宏明¹⁾ 武井 真大¹⁾ 大岩 亜子¹⁾ 熊谷美恵子¹⁾
 山崎 雅則^{1), 4)} 佐藤 吉彦¹⁾ 伊藤 研一²⁾ 吉澤 明彦³⁾ 内野 真也⁵⁾
 櫻井 晃洋⁶⁾ 駒津 光久¹⁾

はじめに

副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群(Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT)は原発性副甲状腺機能亢進症(PHPT)を主症状とする常染色体優性遺伝性疾患であり、下顎または上顎の骨化性線維腫(約30%)、両側性腎嚢胞(約10%)、腎腫瘍、Wilms 腫瘍、子宮腫瘍などを併発することが知られている¹⁾。CDC73 が本症候群の原因遺伝子と考えられている。

今回我々は、若年で PHPT の再発を認め CDC73 変異を同定することで HPT-JT の診断に至った症例を経験したので報告する。

1. 症 例

【症 例】30歳、男性

【主 訴】口渇感、多飲

【現病歴】初診2年前から口渇感、多飲が出現した。近医で行った腰椎椎間板ヘルニアの術前検査で高Ca血症(補正Ca 15.1 mg/dL)を認めたため、精査加療目的に当科入院となった。

【既往歴】29歳時に尿路結石症に対し体外衝撃波結石破砕術施行

【家族歴】兄に尿路結石症(図1)

【現 症】身長168 cm、体重47 kg、BMI 16.6 kg/m²、血圧121/85 mmHg、脈拍61回/min整、体温37.0°C。他に身体所見に特記すべきことなし。

【検査所見】補正Ca 15.0 mg/dLと著明高値であり、血清P 2.1 mg/dLと低値であった。インタクトPTH(i-PTH) 1370 pg/mL、ホールPTH 1500 pg/mL以上と著明高値であること、FECaが4.1%と上昇し%TRPが58.6%と低値を示すことからPHPTと診断した。併せて骨密度低下も認めた(表1)。甲状腺超音波検査では甲状腺左葉下極背側に19.0×16.8×29.3 mm大の内部に血流を伴う腫瘤を認めた。^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィでも同部位に集積を認めたため、左下副甲状腺腫瘍が責任病変であると考えられた(図2)。また、甲状腺超音波検査で甲状腺左葉に10.7×8.7 mm大の腫瘤を認めており、穿刺吸引細胞診で甲状腺乳頭癌と診断された。

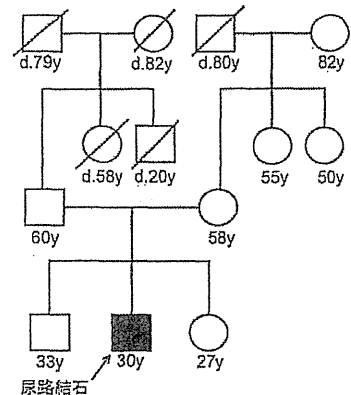


図1. 家系図

表1. 初発時検査所見

【生化学】	【内分泌】	【尿化学】
AST 17 IU/L	f-T3 3.43 IU/L	FECa 4.1 %
ALT 10 IU/L	f-T4 0.77 IU/L	%TRP 58.6 %
ALP 3179 IU/L	TSH 1.470 μ U/mL	【骨密度 (T-score)】
LDH 119 IU/L	i-PTH 1370 pg/mL	L3-L4 -3.1
γ -GTP 15 IU/L	ホールPTH \geq 1500 pg/mL	大腿骨頭部 -3.0
BUN 22 mg/dL	PTHrP \leq 1.0 pmol/L	腰椎 過位端 -4.1
Cre 1.49 mg/dL	サイログロリン 18.6 ng/mL	
UA 7.2 mg/dL	カルシニン 24 pg/mL	
Na 140 mmol/L	CEA 1.3 ng/mL	
K 3.9 mmol/L	下垂体関連ホルモン	
Cl 107 mmol/L	副甲状腺関連ホルモン	
Ca(補正) 15.0 mg/dL	副甲状腺関連ホルモン	
iP 2.1 mg/dL	副甲状腺関連ホルモン	
Mg 1.0 mg/dL	副甲状腺関連ホルモン	

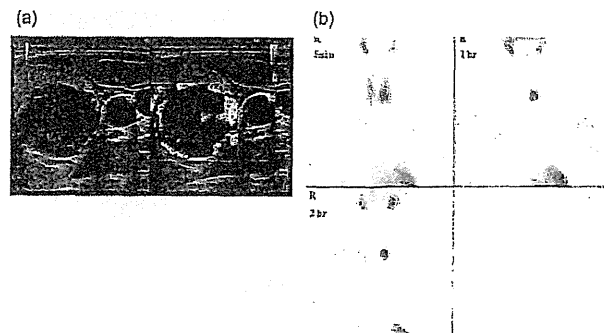


図2. 初発時画像検査

- (a) 甲状腺超音波検査：甲状腺左葉下極背側に19.0×16.8×29.3 mm大の内部に血流を伴う低エコー腫瘤を認める。
 (b) ^{99m}Tc-MIBIシンチグラフィ：甲状腺左葉下極背側の腫瘤に一致した部位に集積を認める。

【臨床経過】若年発症であること、明らかな家族歴はないが血縁者に尿路結石症の既往があることから遺伝性 PHPT が疑われた。多発性内分泌腫瘍症候群 1 型 (MEN1) の原因遺伝子である *MEN1* 変異解析を実施したが変異は認められなかった。生理食塩水およびビスホスホネート製剤投与で高 Ca 血症を是正し、当科初診から 6 週間後に副甲状腺摘出術および甲状腺左葉摘出術が施行された。術後低 Ca 血症に対し Ca 製剤および活性型ビタミン D 製剤内服を開始し退院となった。病理組織では主として好酸性の細胞が充実に増殖しており腺腫と診断された。被膜外への浸潤や明らかな脈管浸潤は認めなかった(図 3)。甲状腺左葉内の腫瘤は病理学的乳頭癌に矛盾しない所見であった。近医にてフォローされていたが、術後 12 か月の時点で通院および服薬を自己中断した。約 24 か月後に再度近医を受診し、補正 Ca 値は 9.9 mg/dL と基準値内であるものの、低 P 血症(2.1 mg/dL)、i-PTH 高値(176.2 pg/mL)を認め、PHPT の再発と考えられ当院へ紹介となった。甲状腺超音波検査では甲状腺右葉やや上極より背側に 7.0 × 6.3 × 12.7 mm 大の内部に血流を伴う低エコー腫瘤を認めた。^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィでも同部位に軽度集積を認め、右副甲状腺腫瘍の存在が示唆された(図 4)。初回手術後 2 年と比較的早期に再発していることから再度遺伝性 PHPT の存在を疑った。MEN1、MEN2 ともに PHPT 以外の関連病変を認めないことや初発時に高 Ca 血症が高度であったこと、組織型が腺腫であったことも考慮し、HPT-JT 診断のため *CDC73* 変異解析を行った。PCR 法を用いたダイレクトシーケンスで Exon 3 Codon 91 にナンセンス変異 p. Arg91X を認めた(図 5)。HPT-JT に併発し得る下顎や上顎の骨化性線維腫や腎病変は認めなかったが、遺伝学的に HPT-JT と診断した。本症候群は単腺であることも多く必ずしも初発時の全腺摘出は推奨されていないが²⁾、残された副甲状腺における癌腫発生のリスクを考慮し、副甲状腺残腺摘出術を施行することとした。術後は Ca 製剤および活性型ビタミン D 製剤内服により病状は安定した。病理組織では主として好酸性の細胞が充実に増殖しており、初発時と同様、腺腫と診断された。また、明らかな被膜浸潤は認めなかった(図 6)。

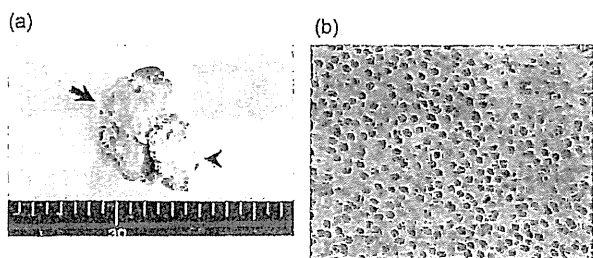


図 3. 初発時摘出標本および病理所見
(a) 摘出標本：甲状腺左葉(左)および副甲状腺腫瘍(右)を一塊として摘出している。
(b) 副甲状腺腫瘍病理組織：主として好酸性の細胞が充実に増殖している。腺腫と診断される。

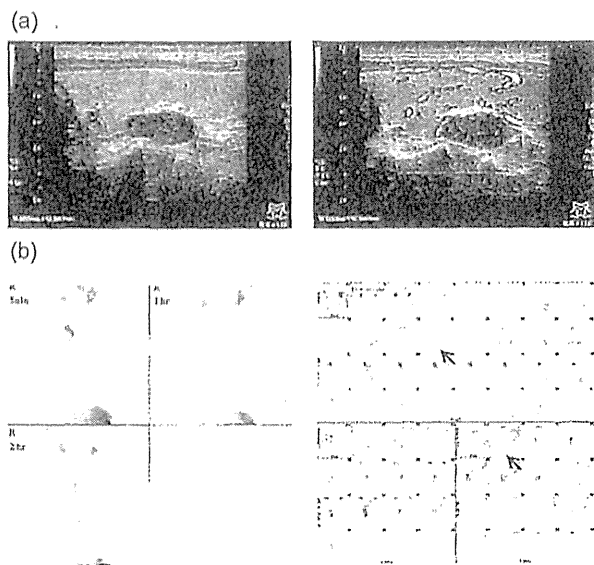


図 4. 再発時画像検査
(a) 甲状腺超音波検査：甲状腺右葉やや上極より背側に 7.0 × 6.3 × 12.7 mm 大の内部に血流を伴う低エコー腫瘤を認める。
(b) ^{99m}Tc-MIBI シンチグラフィ：超音波検査で認めた腫瘤に一致した部位に軽度集積を認める。

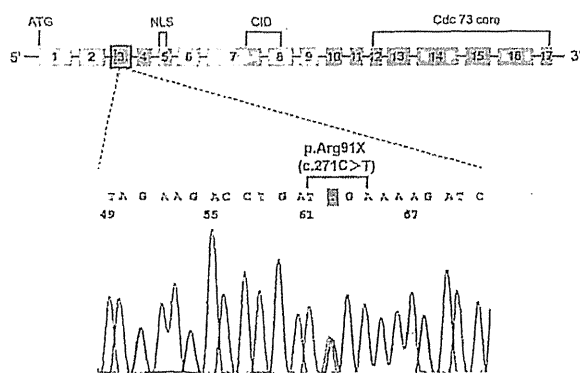


図 5. *CDC73* 変異解析
Exon 3 Codon 91 にナンセンス変異を認める。

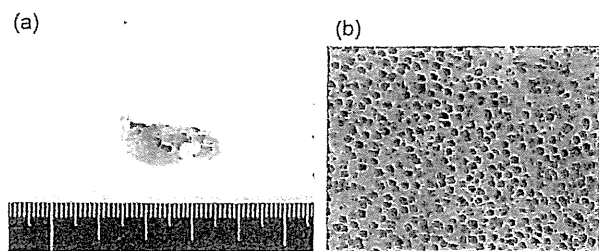


図 6. 再発時摘出標本および病理所見
(a) 摘出標本：右副甲状腺上腺、下腺を摘出。
(b) 副甲状腺腫瘍病理組織：主として好酸性の細胞が充実に増殖している。腺腫と診断される。

2. 考 察

HPT-JT の約 50～75%で CDC73 変異を認めるとされ³⁾、2013年4月までに72種の変異が報告されている。CDC73は常染色体1q31, 2に位置する遺伝子で、17のエクソンからなり531アミノ酸で構成されるパラフィロミンをコードしている。血液細胞、甲状腺、前立腺、気管支上皮などでの発現が多いがどの細胞にも発現が認められる⁴⁾。癌抑制遺伝子として作用しており、副甲状腺癌の67～100%で変異を認める^{5), 6)}。パラフィロミンはPaf1複合体の構成要素のひとつであり、Paf1複合体はRNAポリメラーゼIIを介しmRNAの転写開始や転写伸長を調整する役割を有する⁷⁾。本症例と同じCDC73変異を認めた唯一の症例報告⁸⁾によれば、21歳女性に発症し、総Ca値は11.8 mg/dL、副甲状腺腫瘍の組織型は腺腫でHPT-JTに特徴的な併存疾患は認められなかった。これと比較すると、本症例では総Ca値の程度がより高度であった。CDC73変異部位と表現型との相関は明らかでないとされているが⁹⁾、さらに同様の変異を有する症例を蓄積し検討することが必要と考えられる。

臨床的に非家族性PHPTとされても、45歳以下の患者の23.5%がMEN1もしくはMEN2、HPT-JTの何れかの原因遺伝子の変異を有していたとの報告⁹⁾があり、若年のPHPT患者においては遺伝的要因を強く疑う必要がある。特にHPT-JTの副甲状腺腫瘍は多腺性で腺腫のことが多いとされるが、癌腫の発生頻度も約15%と高く、発端者やその血縁者についても早期診断や治療が重要となる¹⁾。本症例では、若年発症であることや血縁者にPHPT関連症候を認めたことから遺伝性PHPTの存在を予測できたにも関わらず、初発の段階でHPT-JTの診断に至らなかった。併発病変の異時性もしくは同時性発生を考えると、本症例のようにPHPT以外に併発病変を認めない症例もあり臨床的診断に苦慮することがある。CDC73変異解析の実施対象として、PHPTに骨化性線維腫が合併している症例、散発性の副甲状腺癌、家族性PHPT、35歳未満のPHPT、散発性の顎腫瘍(骨化性線維腫)、PHPTに若年性の腎病変または腎嚢胞、腎腫瘍、脾腫瘍、甲状腺腫瘍が合併した症例を挙げる報告がある³⁾。この基準を本症例に当てはめた場合、35歳未満の発症である点、PHPTに甲状腺腫瘍が合併している点で変異解析の対象になり得たと考えられ、より早期の診断も可能であったと考えられる。

3. 結 語

CDC73変異を認めたことで診断に至ったHPT-JTの1例を経験した。若年発症のPHPTでは多発性内分泌腫瘍症(MEN)に加え、本疾患も十二分に念頭においた検索を行う必要がある。

文 献

- 1) Bradley KJ, Hobbs MR, Buley ID, Carpten JD, Cavaco BM, Fares JE, Laidler P, Manek S, Robbins cm, Salti IS, Thompson NW, Jackson CE, Thakker RV. Uterine tumors are a phenotypic manifestation of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Intern Med.* 2005; 257: 18-26.
- 2) Simonds WF, James-Newton LA, Aqarwal SK, Yanq B, Skarulis M, Henty GN, Marx SJ. Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. *Medicine (Baltimore).* 2002; 81: 1-26.
- 3) Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, Thakker RV. Cell Division Cycle Protein 73 Homolog (CDC73) Mutations in the Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome (HPT-JT) and Parathyroid Tumors. *Hum Mutat.* 2010; 31: 295-307.
- 4) 水澤典子, 岩田武男, 吉本勝彦, 家族性副甲状腺機能亢進症の基礎と臨床, ホルモンと臨床, 2009; 57: 53-59.
- 5) Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, Khoo SK, Petillo D, Chen J, Fleuren GJ, Robinson BG, Delbridge LW, Philips J, Nelson AE, Krause U, Hammie K, Dralle H, Hoang-Vu C, Gimm O, Marsh DJ, Morreau H, Teh BT. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *J Med Genet.* 2003; 40: 657-663.
- 6) Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, Wierman ME, Tojo K, Robbins cm, Carpten JD, Farnebo LO, Larsson C, Arnold A. Somatic and Germ-Line Mutations of the HRPT2 Gene in Sporadic Parathyroid Carcinoma. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1722-1729.
- 7) Newey PJ, Bowl MR, Thakker RV. Parafibromin - functional insights. *J Intern Med.* 2009; 266: 84-98.
- 8) Bricaire L, Odou MF, Cardot-Bauters C, Delemaer B, North MO, Salenave S, Vezzosi D, Kuhn JM, Murat A, Caron P, Sadoul JL, Silve C, Chanson P, Barlier A, Clauser E, Porchet N, Groussin L, GTE Group. Frequent Large Germline HRPT2 Deletions in a French National Cohort of Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: E403-E408.
- 9) Starker LF, Akerstrom T, Long WD, Delgado-Verdugo A, Donovan P, Udelsman R, Lifton RP, Carling T. Frequent germ-line mutations of the MEN1, CaSR, and HRPT2/CDC73 genes in young patients with clinically non-familial primary hyperparathyroidism. *Horm Cancer.* 2012; 3: 44-51.

7 多発性内分泌腫瘍症と 遺伝子異常

さくらい あきひろ
櫻井 晃洋

札幌医科大学医学部 遺伝医学



櫻井 晃洋
1984年 新潟大学医学部医学科 卒業
1987年 シカゴ大学医学部 研究員
1994年 信州大学医学部附属病院
老年科(内分泌代謝内科) 助手
2003年 信州大学医学部社会予防医学講座
遺伝医学分野
助教授
2013年 札幌医科大学医学部
遺伝医学 教授

Key words : MEN1, RET, 腫瘍抑制遺伝子, 癌遺伝子

Abstract

多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia) の主要な原因遺伝子としては *MEN1* と *RET* が知られている。これらの遺伝子の同定により、臨床における MEN の診断はこの 20 年間で大きな進歩をとげた。本稿ではあらためて *MEN1* と *RET* の機能について現在の知見を概括する。

はじめに

多発性内分泌腫瘍症 (Multiple Endocrine Neoplasia, MEN) は、遺伝性内分泌腫瘍のうちでは最も頻度が高い疾患ではあるが、それでも *MEN1*, *MEN2* のそれぞれの罹病率は数万人にひとり程度であり、多くの臨床医にとって頻繁に遭遇する疾患ではない。しかしながら、MEN の原因遺伝子 (*MEN1* および *RET*) の体細胞変異は散発性内分泌腫瘍においても一定の頻度で認められており、MEN の病態や原因遺伝子の機能の解明は、より多くの患者が罹患する散発性内分泌腫瘍の理解や診療の向上に貢献できるものである。本稿では *MEN1* および *MEN2* について、その原因遺伝子の構造と機能、遺伝子変異と臨床像、散発

性腫瘍における変異について解説する。MEN の臨床像については本誌の前号で述べたので合わせて参考にしていただきたい。

1. MEN1

1) MEN1 の臨床

MEN1 は原発性副甲状腺機能亢進症、膵消化管神経内分泌腫瘍、下垂体腺腫を 3 主徴とし、その他に副腎皮質腫瘍、胸腺・気管支神経内分泌腫瘍、皮膚腫瘍 (脂肪腫、結合組織母斑、血管線維腫など) を発症する浸透率の高い常染色体優性遺伝性疾患である¹⁾。頻度は人口 3 万人あたりひとり程度と推測されている。発端者の診断の契機となる臨床症状としては、副甲状腺機能亢進症に関連した尿路結石や消化性潰瘍、インスリノーマに伴う低血糖関連症状、プロラクチノーマによる無月経などが多く、これらの症状の検索の過程で複数の内分泌腫瘍が見つかって診断に至るが、無症状で健診やドックを受診した際に偶然異常を指摘される例も多い。また若年で臨床症状を呈して内分泌腫瘍が診断された例では、まだ 2 つ目の腫瘍が発症していないため、*MEN1* を疑われることなく治療が行われ、のちに新たな腫瘍の発症によって診断に至る場合が少なくない。

表 Menin との結合が報告されているタンパク (文献2より引用)

機能	結合タンパク
転写促進	c-Myb, MLL1, SMAD 1, 3, 5, Pem, Runx2, Hlx9, ER, PPAR γ , VDR
転写抑制	JunD, Sin3A, HDAC, EZH2, PRMT5, NF κ B, Sirt1, CHES1
シグナル伝達	AKT, SOS1/GEF, β -catenin, SMAD 1, 3, 5, NF κ B, ER, PPAR, VDR
その他	細胞周期調節: RPA2, ASK DNA 修復: FANCD2 細胞構築: GFAP, vimentin, NMMHC1A, IQGAP1 その他: HSP70, CHIP

2) MEN1 遺伝子の構造と機能

MEN1 の原因遺伝子として 1997 年に同定された MEN1 遺伝子は 11 番染色体短腕に位置し、10 個のエクソンからなる約 9 kb の遺伝子である。エクソン 2-10 は 610 アミノ酸からなる menin とよばれるタンパク質をコードしている。Menin には核移行シグナルが存在し、主に核内タンパクとして機能しているが、一部は細胞質や細胞膜にも存在している。構造的相同性が認められる既知タンパクは知られていない。Menin は DNA 安定化や細胞増殖抑制機能を介して腫瘍抑制作用を発揮するが、その生理機能の発現において数多くの関連タンパクとの相互作用が明らかにされており (表)、現在に至ってもその機能の全貌は不明な点が多い²⁾。

MEN1 遺伝子は内分泌臓器・非内分泌臓器を問わず広く分布しており、細胞増殖の盛んな部位では強い発現が認められる。培養細胞を用いた検討でも MEN1 遺伝子発現は G1 期には低いですが S 期に入ると増大してくる。マウスにおいて Men1 遺伝子は胎生早期から発現しているが、胎生後期になると強い発現は胸腺、骨格筋、脳脊髄などに限局してくる。ここでも発現分布と臨床的な腫瘍好発臓器との関連は見出せない。胎生期のダイナミックな

発現変動はこの遺伝子が胎児発育に重要な役割を担っていることを想定させる。実際 Men1 遺伝子をノックアウトしたマウスは多臓器の形成不全を伴い、胎生 11.5-12.5 日に死亡する³⁾。

3) MEN1 遺伝子の機能喪失と腫瘍発生

MEN1 を含む腫瘍抑制遺伝子の腫瘍発生機構は Knudson による two hit theory によって理解されている。すなわち腫瘍抑制遺伝子は 2 つのアレルのうちひとつが機能していれば、その生理作用を維持でき、2 つのアレルの両方が失われることによって腫瘍抑制機構が作動しなくなり、腫瘍発生に至るというものである。このモデルは遺伝性・非遺伝性の網膜芽細胞腫をモデルとして提唱され、理論と臨床とがよく一致することで広く受け入れられた。実際 MEN1 においても患者の腫瘍細胞においては、変異のないアレルが体細胞変異や欠失によって失われ、結果として機能する menin タンパクを喪失している。

一方で、MEN1 においては野生型アレルが残存している腫瘍が見られることが以前から知られていた。また、剖検例での検索では患者の隣ランゲルハンス島では腫瘍化していないラ氏島でも過形成性病変が見られ、そこでも野生型アレルが保たれていることが観察さ

れている。最近 Lejonklou らは *Men1* 遺伝子の 1 アレルに欠失変異を有する MEN1 モデルマウスを用いて、まだセカンドヒットは受けていない膵島細胞でも、すでに野生型マウスの膵島細胞と比べて Ki-67 インデックスは高く、細胞増殖が亢進していることを報告した。またマイクロアレイや定量的 PCR を用いた検索では数多くの遺伝子の発現が亢進もしくは減少していたが、ヒストンメチル化、クロマチン構成、シグナル伝達など、細胞増殖に関与する遺伝子発現の亢進が認められた⁴⁾。特に p85 など、mTOR シグナル経路に関する遺伝子発現の亢進が確認されたことは、分子標的薬の効果を期待させる点で重要である。

コンディショナルノックアウトの手法を用いた研究でも、*Men1* 遺伝子のホモ欠失は下垂体や膵ランゲルハンス島の発生には必須ではないこと、また *Men1* 遺伝子の欠失はインスリノーマ発生の必要十分条件であるが、下垂体プロラクチノーマ発生の十分条件ではないことが明らかにされている⁵⁾。

4) MEN1 患者における *MEN1* 遺伝子変異

家族歴のある MEN1 患者では約 90% に *MEN1* 遺伝子変異が認められる。変異は遺伝子全体に広く分布し、変異と臨床像との間に相関はないとされているが、MEN1 家系においては変異全体に占めるミスセンス変異の割合が 20% であるのに対し、家族性副甲状腺機能亢進症家系においては 38% と有意に比率が高く、機能の一部残存がより軽度の臨床像を反映している可能性がある⁶⁾。変異を生じたドメインと臨床像との相関を検討した報告も過去にあるが、臨床的に有用な知見を得たものはない。これまでに約 500 種類の異なる変異が報告されており、特定の人種に多発する変異も知られていない。また通常のシーケンズ解析で変異が見つからない症例の中には大規模な欠失を生じている場合があり、MLPA 法な

どによる検索を追加する必要がある。

5) 散発性腫瘍における *MEN1* 遺伝子変異

MEN1 遺伝子の体細胞変異と野生型アレルの喪失は非遺伝性の内分泌腫瘍においても認められている。原発性副甲状腺機能亢進症では 35-50% に変異や遺伝子内欠失が認められる⁷⁾。膵内分泌腫瘍においても *MEN1* 遺伝子は最も高頻度に変異を生じている遺伝子であり、44% に変異が認められている⁸⁾。興味深いことに、*MEN1* および *DAXX/ATRX* に遺伝子変異を有する膵内分泌腫瘍を有する患者は生命予後が良好である傾向にあった。これらの知見は、*MEN1* 遺伝子変異による腫瘍発生機構の解明は、MEN1 患者における腫瘍のみならず、多くの非遺伝性内分泌腫瘍の病態解明や治療開発に有用な情報を提供しうることを示している。

2. MEN2

1) MEN2 の臨床像

MEN2 は臨床像によって MEN2A、MEN2B、家族性甲状腺髄様癌 (Familial Medullary Thyroid Carcinoma, FMTC) の 3 亜型に分類される⁹⁾。全体の 85% を占める MEN2A では甲状腺髄様癌、副腎褐色細胞腫、原発性副甲状腺機能亢進症を 3 徴とするが、副甲状腺機能亢進症は発症率も低くかつ臨床的にも軽度であることが多いため、問題となるのはもっぱら前 2 者である。約 5% を占める MEN2B では副甲状腺機能亢進症は発症しないが眼瞼、口唇、絶の粘膜神経腫、巨大結腸症、マルファン様体型などを合併する。巨大結腸症は MEN2A でも高頻度に認め、患者はしばしば頑固な便秘に悩まされる。FMTC は家系内に甲状腺髄様癌以外の MEN2 関連病変を発症していない場合に診断されるが、甲状腺髄様癌以外の病変は不完全浸透であることや、家系

内の罹患者が少なかったり情報が限られたりする場合もあり、MEN2Aとの厳密な区別はできない。MEN2発端者の約70%は甲状腺の無痛性腫瘍を自覚もしくは指摘されたのを契機に甲状腺髄様癌が見つかり、その後本症と診断されている。健診等で血中CEAの高値を指摘され、消化管の検索ののちに甲状腺髄様癌が原因と判明する例も少なくない。褐色細胞腫に伴う持続性もしくは発作型高血圧も診断の契機となるが、最近では副腎偶発腫として発見される例が増えている。

2) RET 遺伝子の構造と機能

MEN2の唯一の原因遺伝子であるRETは21エクソンからなり、10番染色体短腕に位置している。コードされるRETタンパクは細胞内ドメインにチロシンキナーゼ領域を持つ1回膜貫通型の受容体タンパクであり、C末端部のスプライシングの違いで1072アミノ酸のRET9と1114アミノ酸のRET51が翻訳される。RETはTGF β スーパーファミリーに属するGDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor) をリガンドとするが、GDNFはRETに直接結合せず、アンカータンパクであるGFR α 1 (GDNF Family Receptor α 1) を必要とする。2量体を形成したGDNFがGFR α 1を介してRETに結合することにより、RETのチロシンキナーゼが活性化し、細胞内にシグナルが伝達される⁹⁾。GDNFの他にもGDNFファミリーと呼ばれるneurturin, artemin, phersepimもそれぞれGFR α 2, GFR α 3, GFR α 4を介してRETを活性化する。

RETは胎生期には中枢神経、脊髄、交感神経節、副腎髄質細胞、甲状腺C細胞、腎尿路系組織に発現し、これらの組織の正常な発生、発達に重要な役割をはたしている。RETやGDNF, GFR α 1のノックアウトマウスでは腎の低形成、腸管神経の欠失、尿管の膀胱への接続異常、神経軸索伸長の異常などの所見を

呈し、生後まもなく死亡する。

3) RET 遺伝子変異と腫瘍発生

MEN2患者ではほぼ100%にRET遺伝子の機能獲得型変異が同定される。すなわち、特定のコドンにミスセンス変異を生じることにより、リガンドの結合がない状態でもチロシンキナーゼが活性化し、下流のシグナル伝達系がオンになる。変異は細胞外のシステインリッチドメインか細胞内のチロシンキナーゼ領域に生じており、システインリッチドメインに機能獲得型変異を生じた変異RETはリガンド非存在下でも二量体を形成することによってチロシンキナーゼが活性化し、一方チロシンキナーゼ領域に変異を生じた場合にはキナーゼの立体構造の変化によって単量体のままで異常な活性化が起きる。

変異を生じているコドンと臨床型(甲状腺髄様癌の悪性度)との間には強い相関がある¹⁰⁾。この相関はそれぞれの変異によるトランスフォーミング活性とも相関する。すなわちMEN2Bでみられる変異が最もチロシンキナーゼ活性が高く、FMTC変異ではより低い。こうした明瞭な遺伝型-表現型相関を根拠に、米国甲状腺学会は家系内の変異に基づいた小児の発症前診断および陽性者に対する予防的甲状腺全摘術の施行時期についてガイドラインを公表している¹¹⁾。

RETの機能喪失型変異を生殖細胞系列変異として持つと、ヒルシュスプルング病を発症する。これはRETの機能喪失のために胎生期に神経が正常に腸管に到達しないためである。家系列の約50%、散发例の約10-30%でRET変異が同定され、機能喪失型変異であるため、MEN2に関与する病原性変異とは異なり、遺伝子全体に変異が分布し、変異の種類も多彩である。ただし一部の機能獲得型変異(コドン609, 611, 618, 620の変異)ではMEN2Aとヒルシュスプルング病を併発する

ことがあるが、これは変異 RET タンパクがリガンド非存在下でもチロシンキナーゼ活性を有する一方で、変異タンパクの細胞膜表面への移送が障害されるためと理解されている。

4) 散発性腫瘍における RET 遺伝子変異

散発性甲状腺髄様癌では約 50% で RET 遺伝子の体細胞変異が認められ、変異陰性例に比べると再発率が高いことが報告されている¹²⁾。これに対し、散発性褐色細胞腫では、RET 遺伝子変異はほとんど認められない¹³⁾。

おわりに

MEN1 および MEN2 の原因遺伝子が同定されてから約 20 年が経過し、これらの遺伝子解析は MEN が疑われる症例の診断確定に不可欠な検査となった。原因遺伝子の機能と腫瘍発生機序が明らかになるのに伴って、分子標的薬も開発から臨床利用の段階に移り、治療の選択肢も増えつつある。今後は網羅的な遺伝子解析の普及が、MEN1 や RET の機能に関与する他の多数の遺伝子も同時に解析することを可能にし、よりの確な個別の臨床経過予測や治療選択が実現すると考えられる。またこうした進歩は散発性内分泌腫瘍の悪性度診断や治療選択にも活用することが可能であり、内分泌腫瘍診療全体の向上にも貢献すると期待される。

文献

- 1) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症. *BIO Clinica* 29(10): 33(961)-37(965), 2014.
- 2) Matkara S, Thiel A, Hua X: Menin: a scaffold protein that controls gene expression and cell signaling. *Trends Biochem Sci* 38 (8) : 394-402, 2013.
- 3) Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM *et al.*: A mouse model of multiple endocrine neoplasia type 1 develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (3) : 1118-1123, 2001.
- 4) Lejonklou MH, Barbu A, Stålberg P *et al.*: Accelerated proliferation and differential global gene expression in pancreatic islets of five-week-old heterozygous

- Men1 mice: Men1 is a haploinsufficient suppressor. *Endocrinology* 153: 2588-2598, 2012.
- 5) Biondi CA, Gartside MG, Waring P *et al.*: Conditional inactivation of the MEN1 gene leads to pancreatic and pituitary tumorigenesis but does not affect normal development of these tissues. *Mol Cell Biol* 24 (8) : 3125-3131, 2004.
- 6) Lemos MC, Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) : Analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 29 (1) : 22-32, 2009.
- 7) Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ *et al.*: Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 97 (10) : E1995-2005, 2012.
- 8) Jiao Y, Shi C, Edil BH *et al.*: DAXX/ATRAX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 331 (6021) : 1199-1203, 2011.
- 9) Wang X: Structural studies of GDNF family ligands with their receptors – insights into ligand recognition and activation of receptor tyrosine kinase RET. *Biochim Biophys Acta* 1834 (10) 2205-2212, 2013.
- 10) Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, Santoro M: Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (8) : 3149-3164, 2013.
- 11) Kloos RT, Eng C, Evans DB *et al.*: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 19 (6) : 565-612, 2009.
- 12) Agarwal N, Jiao Y, Sausen M *et al.*: Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (2) : E364-369, 2013.
- 13) Weber A1, Hoffmann MM, Neumann HP, Erlic Z: Somatic mutation analysis of the SDHB, SDHC, SDHD, and RET genes in the clinical assessment of sporadic and hereditary pheochromocytoma. *Horm Cancer* 3 (4) : 187-192, 2012.
- 14) Marotta V, Guerra A, Sapio MR, Vitale M: RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid diseases: a clinical standpoint. *Eur J Endocrinol* 165 (4) : 499-507, 2011.

TOPICS

◇第76回日本血液学会学術集会のお知らせ

開催年月日：2014年10月31日(金)～11月2日(日)
 代表者：金倉 諷(大阪大学) 開催地：大阪市北区
 会場：大阪国際会議場(グランキューブ大阪)
 事務局連絡先：大阪大学大学院医学系研究科
 血液・腫瘍内科学

TEL：06-6879-3871 FAX：06-6879-3879
 常設事務局 URL：http://www.jschem.or.jp/
 開催案内 URL：http://www2.convention.co.jp/76jsh/
 テーマ：「伝統の継承と未来への挑戦」
 運営事務局：日本コンベンションサービス関西支社
 TEL：06-6221-5933 FAX：06-6221-5938
 E-mail：76jsh@convention.co.jp

RAPID COMMUNICATION

A newly identified missense mutation in *RET* codon 666 is associated with the development of medullary thyroid carcinoma

Masanori Yamazaki^{1), 2)}, Toru Hanamura³⁾, Ken-ichi Ito³⁾, Shinya Uchino⁴⁾, Akihiro Sakurai⁵⁾ and Mitsuhsa Komatsu¹⁾

¹⁾ Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, Japan

²⁾ Department of Drug Discovery Science, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, Japan

³⁾ Division of Breast and Endocrine Surgery, Department of Surgery (II), Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, Japan

⁴⁾ Department of Surgery, Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation, Beppu 874-0902, Japan

⁵⁾ Department of Medical Genetics, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo 060-8556, Japan

Abstract. A 38-year-old woman with a thyroid nodule measuring approximately 2 cm was suspected to have medullary thyroid carcinoma (MTC) because of markedly elevated serum calcitonin and carcinoembryonic antigen levels. There were no signs of pheochromocytoma, whereas primary hyperparathyroidism was suspected based on the findings of inappropriate hypersecretion of parathyroid hormone although no parathyroid tumor was detected with imaging studies. *RET* mutation analysis revealed a novel germline missense mutation in codon 666, c.1997A>G (p.K666R). She underwent total thyroidectomy with lymphadenectomy and simultaneous total parathyroidectomy with autotransplantation of parathyroid tissue. She was given calcium lactate and alfacalcidol to prevent postoperative hypocalcemia. Pathological findings of the thyroid tumor were compatible with MTC, but the resected parathyroid glands were intact. To our knowledge, c.1997A>G (p.K666R) is a new *RET* mutation. This is a minor variant, but it is significant because of the possible pathogenicity in tumor formation. It is often difficult to determine whether MTC is generated as part of MEN2-related disease or familial MTC when it is a unique manifestation. In addition, it is still unclear whether all missense mutations in this codon reported previously will lead to the same clinical course and prognosis. Further careful observations of clinical presentation are required to determine the clinical features associated with this variant.

Key words: Medullary thyroid carcinoma, *RET* mutation, Multiple endocrine neoplasia type 2

MEDULLARY THYROID CARCINOMA (MTC) is a thyroid C cell-derived malignancy accounting for 1.4% – 4% of all thyroid cancers and is characterized by hypersecretion of calcitonin and carcinoembryonic antigen (CEA) [1, 2]. Most cases of MTC show slow progress, but sometime aggressiveness of the tumor can lead to persistent, recurrent, or metastatic disease. The majority of MTCs are found as sporadic tumors, whereas around 20% – 40% are hereditary, such as multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2)

and familial MTC (FMTC) [2-4]. MEN2 (MEN2A and 2B) is an autosomal dominant endocrine tumor syndrome defined as the presence of MTC, seen mostly in affected individuals, and pheochromocytoma, hypersecreting catecholamine from unilateral or bilateral adrenal medullary tumors, in about 50% – 70% of patients. Primary hyperparathyroidism (PHPT), caused by parathyroid tumors with excessive parathyroid hormone (PTH) secretion can develop in 10% – 20% of MTC 2A patients. Meanwhile, mucosal neuromas of the lips and tongue, intestinal ganglioneuroma and marfanoid habitus appear characteristically in MEN2B [5]. FMTC, characterized by the presence of MTC alone, has a late age of onset and a less aggressive clinical course compared with MEN2, but it is difficult to distinguish between FMTC and MEN2 in the early stages

Submitted Jul. 24, 2014; Accepted Sep. 19, 2014 as EJ14-0334
Released online in J-STAGE as advance publication Oct. 15, 2014

Correspondence to: Masanori Yamazaki, M.D., Ph.D., Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Division of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan. E-mail: macha@shinshu-u.ac.jp

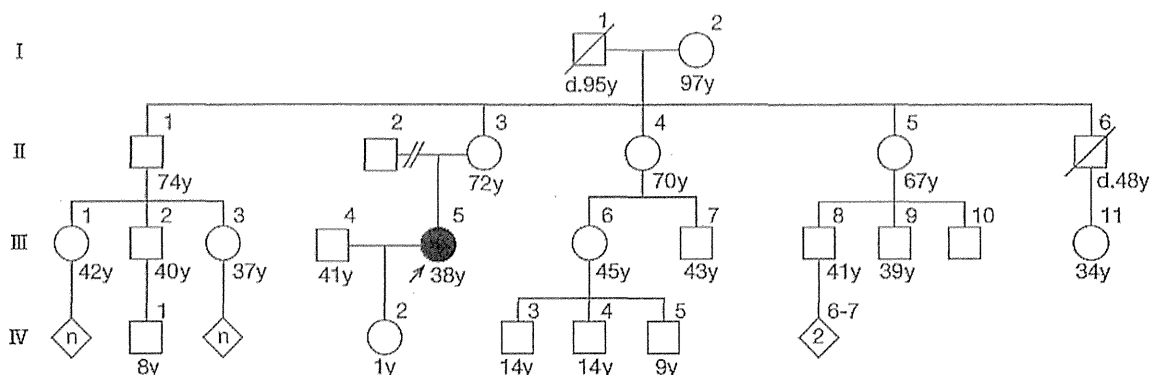


Fig. 1 Pedigree of the patient's family
The proband is indicated by the black arrow.

of the disease or when insufficient data are available regarding family members with MEN2 [2, 5].

RET oncogene located on chromosome 10 consists of 21 exons and encodes a tyrosine kinase receptor related to the growth and differentiation of neural crest-derived tissues. Mutations of the gene are identified in more than 90% of index cases of MEN2 and FMTC, and in about 4%–12% of apparent sporadic cases [5–9].

Here, we report a novel mutation of codon 666 in exon 11 of *RET* newly identified in a patients with MTC.

Case Report

A 38-year-old woman with a thyroid nodule found during routine health screening was referred to the department of endocrine surgery for further examination. There was no history of thyroid, adrenal or parathyroid disease in the maternal family members. Information on the paternal family members was not obtained (Fig. 1). Ultrasonographic study revealed irregularly shaped nodule was localized in the left lobe of the thyroid. Serum calcitonin levels were markedly elevated to 590 pg/mL (reference range at age of 30–49: 27.5–48.3 pg/mL) and serum CEA concentration was also increased to 3.7 ng/mL (reference range: <3.4 pg/mL). These findings strongly suggested the development of MTC. Urine metanephrine and normetanephrine levels were 0.18 mg/gCr and 0.34 mg/gCr respectively. Furthermore, abdominal MRI imaging revealed no tumors in the adrenal glands or paraganglia. Based on these results, the likelihood of pheochromocytoma was low. An increase in plasma intact PTH (iPTH) concentration was detected (86 pg/mL) although serum corrected calcium concentration was within the normal limits (9.0 mg/dL). There were no other fac-

tors that could have secondarily boosted plasma intact PTH level, such as impaired renal function. Based on these data, the presence of a syndrome of inappropriate secretion of PTH (SIPHT) linked to primary hyperparathyroidism (PHPT) could not be denied although no apparent parathyroid tumors were identified on cervical ultrasonography and ^{99m}Tc -MIBI imaging. Germline *RET* mutation analysis was made after providing genetic counseling for the patient. This genetic testing revealed a missense mutation of codon 666 in exon 11 (c.1997A>G, p.K666R) (Fig. 2). Moreover, it also demonstrated that there was no G691S polymorphism. In consideration of possible hereditary MTC and PHPT, total thyroidectomy with lymphadenectomy and total parathyroidectomy with autotransplantation of the parathyroid tissue were conducted simultaneously. Pathologically, the solid thyroid tumor was 18 × 13 × 13 mm in size and fusiform-shaped atypical cells were proliferated with stromal deposition of amyloid. Immunostaining analysis confirmed that the tumor produced calcitonin and CEA. Although all four parathyroid glands were surgically resected, none of them had pathological changes. After surgery, serum calcitonin concentration fell to 39 pg/mL. Plasma iPTH level also dropped to 5.5 pg/mL. However, administration of calcium lactate and alfacalcidol prevented postoperative hypocalcemia. Germline *RET* mutation analysis in family members of the patient will be considered.

Discussion

RET mutation analysis is recommended in all cases of MTC as the mutations are frequently detected in cases of hereditary MTC, such as MEN2A [10]. It is also helpful to predict the disease prognosis because

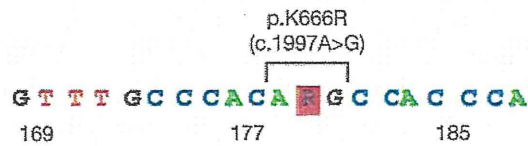


Fig. 2 *RET* mutation analysis

A missense mutation was identified in codon 666 (c.1997A>G, p.K666R).

the genotype-phenotype correlation is identified [2-3, 10]. To date, more than 200 *RET* mutations have been reported. In patients with MEN2A, the mutations occur mainly in codons 609, 611, 618, and 620 in exon 10 or in codon 634 in exon 11, whereas in those with MEN2B the mutations are seen in exon 16 (M918T) and less often in exon 15 (A883F). The mutations in individuals with FMTC affect extracellular cysteine codons in exon 10 or intracellular codons other than A883 and M918 [5]. Codon 666 is known to be related to intracellular juxtamembrane domain of RET and is a highly conserved residue among species [11]. Some missense mutations in this codon have been reported, as shown in Table 1. Ahmed *et al.* [12] identified a variant c.1996A>G (p.K666E) in a total of 15 individuals in three unrelated families. Among these, eight had clinical manifestations of either MEN2A or FMTC, such as pheochromocytoma, MTC, C cell hyperplasia, and positive pentagastrin stimulation test. Barrello *et al.* [13] found the same germ-line transition in heterozygosity in a 48-year-old woman and her sisters.

In vitro transfection study to confirm the NIH3T3-transforming ability revealed that the variant had oncogenic potential, enhanced by the presence of the functional non-oncogenic polymorphism G691S. Romei *et al.* [14] reported a different variant, p.K666M, in 250 families with hereditary MTC followed up in 20 different Italian centers, with an overall prevalence of 0.4% (1/250). Muzza *et al.* [11] demonstrated a mutation, c.1998G>T (p.K666N), in a 65-year-old MTC patient without MEN2A features. *In vitro* assay using HEK-293 cells transfected with a plasmid carrying the *RET* variant p.K666N showed high kinase and transforming activities. Moreover, a significant alteration of the transmembrane α -helix was predicted by mapping of the mutant in the intracellular juxtamembrane domain related to codon 666. Mastroianno *et al.* [15] reported two germline mutations, K666M of *RET* and IVS4+1G>T, located in the splice donor site of *MEN1* Exon 4 in a 45-year-old proband. Four relatives carried the same *RET* mutation, eight had the same *MEN1* mutation, and four had both mutations. Three individuals with *RET* mutation alone developed C cell hyperplasia and one was asymptomatic. Among those with MEN1 mutation alone, six had PHPT, three had insulinoma, one had Zollinger–Ellison syndrome, one had glucagonoma, one had pituitary tumor, and two had skin tumors. In cases with both mutations, the following manifestations appeared: MTC (n=2), PHPT (n=3), gastrinoma (n=1), pituitary tumor (n=2), Cushing syndrome (n=1), carcinoid (n=2), papillary thyroid carcinoma (n=2), and skin tumors (n=1). Therefore, missense mutations in codon 666 are in the minority, but play a pivotal role in tumor development. To our knowledge, c.1997A>G (p.K666R) is a new novel mutation that is pathogenic in C cell transformation. While total thyroidectomy is strongly recommended in

Table 1 Missense mutation in *RET* codon 666

Mutation	Age/gender	C cell status	Comorbidity	Reference
c.1996A>G (p. K666E)	35y/M and 4 relatives	MTC	Pheochromocytoma, hypertension	[12]
c.1996A>G (p. K666E)	12 family members	MTC, C cell hyperplasia, positive pentagastrin test		[12]
c.1996A>G (p. K666E)	64y/M and 1 relative	MTC		[12]
c.1996A>G (p. K666E)	48y/F	MTC, C cell hyperplasia		[13]
c.1996A>T (p. K666M)				[14]
c.1998G>T (p. K666N)	65y/F	MTC		[11]
c.1996A>T (p.K666M)	45y/M and relatives	C cell hyperplasia, MTC	8 relatives: positive <i>MEN1</i> mutation 4 relatives: positive <i>RET</i> mutation	[15]
c.1997A>G (p.K666R)	38y/F	MTC	Proband and 3 relatives: positive both mutations	Present case

patients harboring *RET* mutations, simultaneous parathyroidectomy with autotransplantation at the primary surgery of MTC is controversial. There were two reasons for the choice of total parathyroidectomy with autotransplantation in the present case. One is that the possibility of having MEN2A could not be excluded in the presence of SIPTH. Another is that identification of the parathyroid glands was anticipated to be difficult during operation for PHPT occurring after thyroid surgery for MTC or reoperation for locally recurrent MTC. Further discussion on whether this approach is proper or not may be required.

In the management guidelines, missense mutations in codon 666, which lead to the development of MEN2A

or FMTC, are positioned at risk level A, or lowest risk of aggressive MTC [3]. However, it is often difficult to determine whether MTC is generated as part of MEN2-related disease or FMTC when it is a unique manifestation. In addition, it is still not clear whether all missense mutations in this codon will lead to the same clinical course and prognosis. Further careful observation of the patient's clinical presentation is absolutely required to elucidate the clinical behavior of this variant.

Disclosure

None of the authors have any potential conflicts of interest associated with this research.

References

1. Ezaki H, Ebihara S, Fujimoto Y, Iida F, Ito K, et al. (1992) Analysis of thyroid carcinoma based on material registered in Japan during 1977-1986 with special reference to predominance of papillary type. *Cancer* 70: 808-814.
2. Roy M, Chen H, Sippel RS (2013) Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 18: 1093-1100.
3. American Thyroid Association Guidelines Task F, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, et al. (2009) Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 19: 565-612.
4. Kameyama K, Takami H (2004) Medullary thyroid carcinoma: nationwide Japanese survey of 634 cases in 1996 and 271 cases in 2002. *Endocr J* 51: 453-456.
5. Wells SA, Jr., Pacini F, Robinson BG, Santoro M (2013) Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 3149-3164.
6. Wiench M, Wygoda Z, Gubala E, Wloch J, Lisowska K, et al. (2001) Estimation of risk of inherited medullary thyroid carcinoma in apparent sporadic patients. *J Clin Oncol* 19: 1374-1380.
7. Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, et al. (2007) RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4725-4729.
8. Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, Goldgar D, Conte-Devolx B, et al. (1998) Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. Groupe D'étude des Tumeurs a Calcitonine. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 487-491.
9. Uchino S, Noguchi S, Adachi M, Sato M, Yamashita H, et al. (1998) Novel point mutations and allele loss at the RET locus in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 89: 411-418.
10. Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolx B, Frank-Raue K, Leite V, et al. (2013) 2012 European thyroid association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 1: 216-231.
11. Muzza M, Cordella D, Bombled J, Bressac-de Paillerets B, Guizzardi F, et al. (2010) Four novel RET germline variants in exons 8 and 11 display an oncogenic potential in vitro. *Eur J Endocrinol* 162: 771-777.
12. Ahmed SA, Snow-Bailey K, Highsmith WE, Sun W, Fenwick RG, et al. (2005) Nine novel germline gene variants in the RET proto-oncogene identified in twelve unrelated cases. *J Mol Diagn* 7: 283-288.
13. Borrello MG, Aiello A, Peissel B, Rizzetti MG, Mondellini P, et al. (2011) Functional characterization of the MTC-associated germline RET-K666E mutation: evidence of oncogenic potential enhanced by the G691S polymorphism. *Endocr Relat Cancer* 18: 519-527.
14. Romei C, Mariotti S, Fugazzola L, Taccaliti A, Pacini F, et al. (2010) Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes (MEN 2): results from the ItaMEN network analysis on the prevalence of different genotypes and phenotypes. *Eur J Endocrinol* 163: 301-308.
15. Mastroianno S, Torlontano M, Scillitani A, D'Aloiso L, Verrienti A, et al. (2011) Coexistence of multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2 in a large Italian family. *Endocrine* 40: 481-485.

遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)への対応

増田健太 阪埜浩司 植木有紗 平沢 晃 青木大輔

遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)への対応

増田健太* 阪埜浩司* 植木有紗* 平沢 晃* 青木大輔*

遺伝性乳がん卵巣がん (hereditary breast and ovarian cancer ; HBOC) は *BRCA1/2* 生殖細胞変異が原因の遺伝性疾患であり, HBOC の家系には乳がんや卵巣がんが高率に発症する。産婦人科の診療においても, 遺伝的リスクを評価し, 本疾患を疑う場合には遺伝カウンセリングを勧めることが求められている。*BRCA1/2* 変異保持者に対しては, リスク低減卵巣卵管摘出術 (risk-reducing salpingo-oophorectomy ; RRSO) が推奨されている。RRSO を行う際には, あらかじめ生殖に関する希望, 発がんリスクの程度, 乳がんおよび卵巣がんに関するリスク低減効果, 外科的閉経に対する対応, ホルモン補充療法の可能性などについて十分なカウンセリングを行う必要がある。

はじめに

卵巣がんの発症リスクのうち, 遺伝的要因は重要な因子の1つである。遺伝性乳がん卵巣がん (hereditary breast and ovarian cancer ; HBOC) は, 卵巣がんの発症に関連する代表的な遺伝性疾患である。主な原因遺伝子として *BRCA1* および *BRCA2* が同定されており¹⁾, 生殖細胞系列において *BRCA1* もしくは *BRCA2* の病的な変異が存在する場合, HBOC と判定される。*BRCA1/2* 遺伝子変異は, 他の遺伝性腫瘍と同様に常染色体優性遺伝の形式をとるため, 子供には男女関係なく 50% の確立で遺伝する。変異を受け継いだ場合には乳がん, 卵巣がんなどを発症するリスクが高まる。

卵巣がん全体では, 10~15% に *BRCA1/2* の変異があると考えられている²⁾³⁾。つまり通常の産婦人科診療を行うなかにも HBOC の患者が存在している可能性があり, 産婦人科診療をする上で, 遺伝的リスクを評価することは必要

不可欠である。遺伝的リスクを正確に評価するためには, 詳細な家族歴の聴取が極めて重要である。日常の産婦人科外来で詳細な家族歴を聴取することが困難な場合には, いくつかのツールを用いることで, 簡易的に遺伝的リスクを評価することが可能である。

HBOC と診断されたクライアントに対しては, カウンセリングを通して, クライアント自身が遺伝的リスクを正しく認識し, 将来のがんのリスクを減らすための行動をとることができるようにサポートする必要がある。特に, がんの未発症者に対する遺伝性腫瘍の診断は, がんの一次予防という意味において重要であるとされている。がんを予防する手段としては, 生活習慣の見直し, 適切なスクリーニング, 化学予防などの他に, リスク低減手術がある。卵巣がん未発症の *BRCA1/2* 変異保持者に対しては, 現時点では卵巣がんに対するスクリーニング法として確実な方法が存在しないため, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) が

* Kenta Masuda, Kouji Banno, Arisa Ueki, Akira Hirasawa, Daisuke Aoki 慶應義塾大学医学部産婦人科

イドラインでは、出産を終えた *BRCA1/2* 変異保持者に対してはリスク低減卵巣卵管摘出術 (risk-reducing salpingo-oophorectomy ; RRSO) が推奨されている⁴⁾。RRSO による卵巣がんのリスク低減効果は多くの研究により証明され、確実であると考えられている。RRSO を行う際には、関連する様々な問題についての十分な話し合いができるような環境を整える必要がある。また家系構成員への影響や心理社会的側面への配慮も必要であり、継続的なカウンセリングも重要である。国内において、HBOC に対する RRSO は一部の施設で行われているが、現時点では保険適用ではなく、各医療機関での倫理委員会の承認を得た上で実施することが望ましい。

本稿では、実際の産婦人科診療で HBOC 患者に対応する際に必要と思われる情報を記載した。

1. 遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)

1.1 *BRCA1/2* 遺伝子変異と発がん

HBOC は、家系内に乳がんや卵巣がんの集積を認める常染色体優性遺伝疾患である。その主な原因遺伝子として、*BRCA1* および *BRCA2* が同定されている。これらの遺伝子は DNA 修復やゲノムの安定性に寄与しているとされており、*BRCA1/2* に生殖細胞系列変異が存在すると、ゲノムの不安定性から発がんを引き起こすと考えられている¹⁾。

BRCA1 遺伝子変異を有する場合、70 歳までに乳がん罹患するリスクは 57~60%、卵巣がん罹患するリスクは 40~59% と報告されている。一方、*BRCA2* 遺伝子変異を有する場合には乳がんが 49~55%、卵巣がんが 16.5~18% と報告されており、*BRCA1* 遺伝子異常による発がんのリスクは *BRCA2* の異常による発がんリスクよりも高い⁵⁾⁶⁾。一般集団の卵巣がん生涯発症リスクを 1% として比較すると、*BRCA1* 変異を有する患者では 40 倍もの卵巣がんリスクを有することになる。その他、*BRCA1/2* 遺伝子変異保持者では、膵臓がん、前立腺がん、男性乳がんのリスクも高いとされている(表 1)⁷⁾。一方、他の多くの遺伝性腫瘍と同様であ

表 1 *BRCA1/2* 変異保持者の HBOC 関連腫瘍発症リスク

がんの種類	生涯リスク
乳がん	40~80%
卵巣がん	11~40%
男性乳がん	1~10%
前立腺がん	最大 39%
膵がん	1~7%

るが、*BRCA1/2* 遺伝子変異を有していても、がんが発症する確率(浸透率)は 100% ではない。

2. HBOC における卵巣がん

一般的にがんの約 10% に遺伝的要素が存在していると考えられているが、卵巣がん全体では 10~15% に *BRCA1* もしくは *BRCA2* の変異があるとの報告がある²⁾³⁾。一方で遺伝性と思われる卵巣がん家系においても、半数は *BRCA1/2* の変異を認めないという報告もあり、その場合はミスマッチ修復遺伝子の異常による Lynch 症候群やその他の遺伝子の変異の可能性も考慮する必要がある⁸⁾。

BRCA1/2 遺伝子変異保持者に発症する卵巣がんは、組織型では漿液性腺癌の割合が多く、Ⅲ期以上の進行例が多いという特徴があり、日本国内の報告でも同様であった⁹⁾。欧米では *BRCA1* 変異保持者の平均発症年齢が 52 歳であり、変異のない患者の平均発症年齢 58 歳と比較して若年である¹⁰⁾。近年、*BRCA1/2* 変異保持者に発症する卵巣がんは、一般の卵巣がんと比較して生命予後が良いとの報告が増えている。特に *BRCA2* 変異保持者の卵巣がんでは化学療法に対する感受性が高いとされている¹¹⁾¹²⁾。

2. HBOC の診断

遺伝性腫瘍のリスク評価を行い、診断することは、その後のスクリーニング法や予防法の選択肢を提供できるという臨床的利点があると考えられており、欧米を中心に、乳がん発症者に対する遺伝的リスク評価、遺伝カウンセリングが広く行われてきた。産婦人科領域において

も、米国産婦人科学会(American Congress of Obstetricians and Gynecologists ; ACOG)の診療指針では、HBOC のリスクを評価することは産婦人科の日常診療の1つとするべきであると記載されている¹³⁾。日本国内でも、遺伝的リスク評価の重要性が認識されつつあり、乳癌診療ガイドラインにおいては、「癌の二次予防の観点から、遺伝的な乳癌発症リスクを評価し、リスクが高い人に対して早期の医療介入を実施して、生命予後を改善することができればその意義は大きい」と記載されるようになった¹⁴⁾。

1 HBOC のリスク評価

ACOG, 米国婦人科腫瘍学会(Society of Gynecologic Oncology ; SGO)は表2のような基準を満たす場合、BRCA1/2 遺伝子変異を有する可能性が20~25%と高リスクであるため、遺伝カウンセリングを推奨するとしている¹³⁾¹⁵⁾。NCCNガイドラインによる検査基準も参考になる⁴⁾。その他、リスク評価モデルとして一般的に使用されているものは、BRCAPRO, Myriad社提供のリスク評価モデルなどがあり、無償で利用できる¹⁶⁾¹⁷⁾。

検査前の遺伝カウンセリングでは、少なくとも3世代にわたる完全な家系図を作成することで、家族歴による正確なリスク評価だけでなく、家系内構成員のどの範囲まで検査結果を利用できるのかを情報提供できる。しかし実際の臨床現場で詳細な家族歴を聴取することは困難な場合が多い。米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology ; ASCO)は、少なくとも聴取すべき家族歴として、第一度近親と第二度近親の範囲で、1)がんの種類、2)がんを発症した年齢、3)母方の家系か父方の家系か、を記載すべきとしている¹⁸⁾(第一度近親とは、両親、子、同胞、第二度近親とは、祖父母、孫、叔父・叔母、甥・姪、半同胞のことである)。

現在では、より簡易的に遺伝的リスクを評価するツールが開発されている。米国予防医療サービス専門作業部会(the U.S. Preventive Services Task Force ; USPSTF)は、がんの未発症者に対して、プライマリケア医が遺伝カウ

表2 ACOG, SGO による HBOC 高リスク群

*下記のいずれかは、BRCA1/2変異を有するリスクが20~25%であり、遺伝カウンセリングを推奨する。

- ・乳がんと卵巣がんの病歴がある女性
- ・卵巣がんを発症し、第2度近親者以内に卵巣がんもしくは閉経前の乳がん家族歴がある女性
- ・卵巣がんを発症したアッシュケナージ系ユダヤ人の女性
- ・50歳以下で乳がんを発症し、第2度近親以内に卵巣がんもしくは男性乳がんの家族歴がある女性
- ・40歳以下で乳がんを発症したアッシュケナージ系ユダヤ人の女性
- ・第2度近親者以内にBRCA1/2変異を有する家族歴がある女性

ンセリングへ紹介する前に、それらのツールを使用してHBOCのリスクを評価することを推奨している¹⁹⁾。これらの補助ツールを使用することにより、がんの未発症者に対して、一般の外來でのHBOCのリスク評価が可能となる。一方、BRCA 関連がんの家族歴のない女性に対して、ルーチンに遺伝カウンセリングや遺伝子検査を行うことは、推奨しないとしている。

わが国では2008年に、日本人を対象とするBRCA1/2 遺伝子検査の有用性を評価する多施設共同研究が行われ、患者の既往歴と家族歴から推定される変異陽性率が解析された。これにより日本人においても、欧米と同等もしくはそれ以上にBRCA1/2変異保持者が存在することが示唆された²⁰⁾。

2 遺伝子検査の実際

BRCA1/2 遺伝子検査は、生殖細胞系列の遺伝子の変異を調べる検査であり、末梢血からDNAを抽出して行う。日本人にはアッシュケナージ系ユダヤ人で同定されている創始者変異のような特定の変異がないため、BRCA1/2 遺伝子のコーディング領域の全塩基配列を解析する。わが国では、(株)ファルコバイオシステムズが受託解析を行っている²¹⁾。シークエンスにより変異を同定することができなかつた場合に

は、MLPA法で解析を行い、エクソンの欠失や重複など大きな変異を検出することも考慮する。

遺伝子検査の結果は、1) deleterious(病的変異)、2) suspected deleterious(病的変異疑い)、3) uncertain(病的かどうか未確定) 学術的には「variant of uncertain significance: VUS」、4) favor polymorphism(遺伝子多型と思われる)、5) 変異を認めず、の5種類存在する。Myriad社の報告では、VUSは2%程度で検出されると発表されている。検査を行う前には、VUSが検出される可能性など検査の限界について説明しておく必要がある²²⁾。

なお、遺伝情報はその特性として、生涯変化しないこと、血縁者間で一部共有されていること、がんの発症を予測することができる場合があること、不適切に扱われた場合には被検者および被検者の血縁者に社会的不利益をもたらされる可能性があること、などの留意点がある。2011年に日本医学会から「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が公開された。遺伝情報を扱う医療関係者はこれらを十分考慮して診療に臨む必要がある²³⁾。

③ 遺伝カウンセリングと遺伝子検査の心理的側面

遺伝カウンセリングに際しては、遺伝子検査の結果はがんの予防や早期発見において有力な情報になりうるが、患者側に結果を利用する意思があり、検査自体を自発的に望んでいることが遺伝子検査を実施する際の必須条件である。そして検査の結果に応じて患者と家系構成員にはどのような医学的管理が勧められるかを、あらかじめ説明すべきである。また検査結果を知った後の感情の変化、遺伝子による差別に対する不安、リスクのある家系構成員に検査結果を伝える方策といった倫理的あるいは心理社会的な問題についてもサポートする必要がある。

BRCA1/2検査後に生じる心理的苦悩は、変異保持者で増加するという報告と変異の有無では差がないとする報告とに分かれる。しかし、心配や抑うつは1~5年で増加し、特に、変異保持者で幼い子どもがいる場合や乳がんか卵巣が

んで親族を失った場合で長期に継続するという報告もある²⁴⁾²⁵⁾。また、非保持者が変異を持つ家系員に対して申し訳なく思う“survivor's guilt”といった感情を抱く場合もある。いずれの場合にも、心理社会的側面への配慮が重要であり、必要に応じて適切な時期に遺伝カウンセリングを行う必要がある。当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者が協力し、チーム医療として実施することが望ましい²³⁾。

3. BRCA1/2 遺伝子変異保持者への対応

■ 卵巣がん未発症者への対応

1. リスク低減卵巣卵管摘出術(RRSO)

卵巣がんを早期に発見する方法が確立されていないこと、進行卵巣がんの予後が悪いことなどから、出産を終えたHBOC患者に対してはRRSOが推奨されている⁴⁾。RRSOを行うことで得られる卵巣がんのリスク低減効果は、メタアナリシスや大規模前向き研究による多くの報告がある。それらによると、卵巣がん・卵管がんのリスクを80~85%低減するとされている。また、RRSOを行うことでHBOC患者の乳がんのリスクも50%低減する。これには卵巣摘出によるホルモン値の低下が影響すると考えられている。また6年の観察期間ではあるが、がんの発症リスクの低下のみならず総死亡率も60%減少したとの報告もある^{26)~28)}。しかしながらRRSOを行っても、1~4.3%の腹膜がんのリスクは残存するとされている²⁹⁾。

一方でRRSOによる外科的早発閉経が、骨粗鬆症や心血管疾患のリスクの上昇、血管運動障害、性欲、気分への影響をもたらす可能性があることについては、RRSOを行う前に説明する必要がある³⁰⁾³¹⁾。乳がん歴のない女性に対してRRSO後のホルモン補充療法(hormone replacement therapy; HRT)は選択肢の1つである。一般的に、長期的なHRTは乳がん発症リスクが上昇すると考えられているが、短期的なHRTを行っても、RRSOによってもたらされる乳がん発症リスクの低減効果は打ち消され

ないという報告や³²⁾、さらには *BRCA1* 変異保持者に対する HRT は乳がんの発症リスクを低下させる Odds ratios 0.58(95% CI 0.35~0.96)という報告もあり³³⁾、考慮してもよいと考える。

RRSO の際に子宮摘出を行うべきかどうかはエビデンスに乏しく、個々の判断が必要である。しかし *BRCA1* 変異保持者では子宮体がんを発症するリスクが高いとする報告があること、タモキシフェン内服により子宮体がんのリスクが上昇することは認識しておくべきである。子宮摘出によりそれらのリスクを低減することができる可能性については情報提供する必要があると考える³⁴⁾。

RRSO 施行時には、術前には診断できなかったがん(オカルトがん)が発見されることがあるため、腹腔洗浄細胞診の細胞病理学的評価を行い、卵巣、卵管を詳細に評価する必要がある³⁵⁾。国内の RRSO 施行例でもオカルトがんが報告されている³⁶⁾³⁷⁾。

RRSO を推奨する年齢は、NCCN ガイドラインによると、*BRCA1/2* 遺伝子変異保持者に対して理想的には 35~40 歳の出産終了時もしくは家系内の卵巣がん発症年齢に基づいて個別に判断するとされている。RRSO を行う前には、十分なカウンセリングを行い、生殖に関する希望、発がんリスクの程度、乳がんおよび卵巣がんに関するリスク低減効果、更年期障害の管理と短期的 HRT の可能性、関連する医学的問題を話し合うことが望まれる⁴⁾。また RRSO 後には卵巣機能低下に伴う諸症状や心理的側面への影響を配慮することが必要となってくる。

現時点で、*BRCA1/2* 遺伝子変異保持者に対して推奨される方法は RRSO であるが、RRSO による外科的閉経のリスクが受け入れられない女性に対しては、まず 40 歳時に両側卵管摘出術を行ったのちに 50 歳時で両側卵巣摘出術を行う方法(Prophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy; PSDO)も選択肢の 1 つとして考えられ始めている³⁸⁾³⁹⁾。

2. スクリーニング法

現在、卵巣がんに対するスクリーニングとしては経膈超音波検査及び血清 CA125 測定が行われているが、これまで死亡率の低下は示されておらず、米国で行われた前方視的な臨床研究(PLCO screening trial)においても、一般閉経女性に対するスクリーニングの有効性は示されなかった⁴⁰⁾。一方で、卵巣がん発症リスクの高い女性を対象とした場合には、スクリーニングの有用性が期待されており、現在、英国と米国においてそれぞれ *BRCA1/2* 変異陽性もしくは変異陽性の可能性が高い女性を対象にした卵巣がんスクリーニングの前方視的な臨床研究(UK FOCSS Phase II, GOG 199)が行われている。先に英国で行われた UK FOCSS Phase I の結果では 1 年ごとに行われたサーベイランスの有効性を示唆する結果であった⁴¹⁾。NCCN ガイドラインでは、妊娠希望などの理由により RRSO までの期間が長い患者や RRSO を希望しない患者に対する管理として、30 歳もしくは家系の最も早い卵巣がん発症年齢の 5~10 年前から、6 カ月ごとの経膈超音波検査および血清 CA-125 を考慮するとしている⁴⁾。

3. 化学予防

卵巣がんの発症リスクを低下させる方法の 1 つとして、経口避妊薬の内服も考慮される。症例対象研究やメタアナリシスにより、経口避妊薬の内服は *BRCA1/2* 変異保持者の卵巣がん発症リスクを低下させると報告され、内服期間が長いほど化学予防の効果が期待できるとされている⁴²⁾⁴³⁾。一方で、経口避妊薬の内服は、乳がん発症リスクを上昇させる可能性も指摘されているため、慎重な対応が必要である¹⁴⁾。

また、*BRCA1/2* 変異保持者の乳がん発症に対する化学予防として selective estrogen receptor modulators(SERM)であるタモキシフェンが用いられる場合があるが、子宮内膜がんのリスクが増加することに注意が必要である¹⁴⁾。

2 卵巣がん発症者への対応

現在のところ、*BRCA1/2* 遺伝子変異保持者