

カレントレビュー

4. 腫瘍

b. 家族性発癌について—婦人科癌と家族性腫瘍—

Familial Cancer in Gynecologic Malignancies

関根 正幸 田中 憲一

Masayuki SEKINE and Kenichi TANAKA

はじめに

癌は複数の遺伝子の変化によって細胞の正常な増殖機構に異常をきたした結果起こる遺伝子の病気である。細胞の癌化には、複数の癌関連遺伝子に変異が生じることが必要であることから、そのメカニズムは一般に多段階発癌といわれる。

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み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あり、若年性腫瘍のかなりの部分を占める。家族性腫瘍のなかで特に遺伝的背景が強い場合、遺伝性腫瘍又は高発癌性遺伝病と呼ばれる。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いて、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¹⁾。

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、家族性発癌に対する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、家族性腫瘍の原因遺伝子に関する最近の知見と、その研究、臨床応用における今後の展望を卵巣癌など婦人科癌との関連を中心に述べてみたい。

家族性腫瘍と原因遺伝子

家族性腫瘍は偶発性、環境性、多因子性のものを除くと、癌関連遺伝子の異常を遺伝的に受け継いだために発生する遺伝性腫瘍症候群と、癌そのものは遺伝しないが癌を多発する高発癌性遺伝病に大別され(表1)、通常、遺伝性腫瘍症候群は常染色体優性遺伝、高発癌性遺伝病は常染色体劣性遺伝を示す。

1) 遺伝性腫瘍症候群(表2)

現在までに遺伝性腫瘍の原因遺伝子として判

新潟大学医学部産科婦人科学教室

〒951-8510 新潟市旭町通1—757

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University School of Medicine, Niigata

Key words : Familial cancer · Ovarian cancer · BRCA1 · Genetic testing

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 conditions	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)	

(宇都宮譲二他 家族性腫瘍：1998 より, 一部改変)

表2 遺伝性腫瘍と原因遺伝子

1. 癌遺伝子		3. DNA ミスマッチ修復遺伝子	
多発性内分泌腫瘍2型 (MEN2)	10q11.2 RET	遺伝性非腺腫症性大腸癌 (HNPCC: Lynch 症候群Ⅱ型)	2p21-22 MSH2 3p21 MLH1 2q31-33 PMS1 7p22 PMS2 2p16 GTBP(MSH6)
2. 癌抑制遺伝子			
網膜芽細胞腫	13q14 RB		
Li-Fraumeni 症候群	17p13.1 p53		
家族性乳癌・卵巣癌	17q21 BRCA1		
家族性乳癌	13q12-13 BRCA2		
家族性大腸腺腫症	5q21-22 APC		
神経線維腫症1	17q11.2 NF1		
神経線維腫症2	22q12 NF2		
Wilms 腫瘍	11p13 WT1		
von-Hippel-Lindau 病	3p25-26 VHL		
家族性悪性黒色腫	9p21 p16		

(宇都宮譲二他 家族性腫瘍：1998 より, 一部改変)

明しているのは、①癌遺伝子、②癌抑制遺伝子、③DNA ミスマッチ修復遺伝子の3種類である。

① 癌遺伝子の異常

癌遺伝子は細胞の増殖・分化を制御する働きをしており、突然変異・遺伝子増幅などにより活性化すると、異常な増殖・分化をきたし細胞を癌化へ導く。これらの原因遺伝子として、k-ras, c-myc などが知られているが、そのなかで生殖細胞の変異が受け継がれたために起こる遺伝性腫瘍の原因となっているのは、RET 遺伝子の多発性内分泌腫瘍症(multiple endocrine neoplasia: MEN)2型しか知られておらず、癌遺伝子の遺伝性腫瘍における婦人科癌への関与は今

のところ不明である。

② 癌抑制遺伝子の異常

本来は細胞周期の制御(gatekeeper), DNAの安定性の維持(caretaker)など細胞の癌化を防ぐ機能をもっているが、突然変異や欠失などによりその機能が失われると癌が発生するような遺伝子を癌抑制遺伝子と呼ぶ。細胞の常染色体は父親由来と、母親由来の2本の相同染色体を有し、癌抑制遺伝子も対立遺伝子として二つもっている。このため二つの対立遺伝子のうち一方が異常でも、他方が正常であればその機能は維持され細胞は癌化しない。これは Knudson et al. が唱えた Two-hit theory²⁾と呼ばれ、癌抑

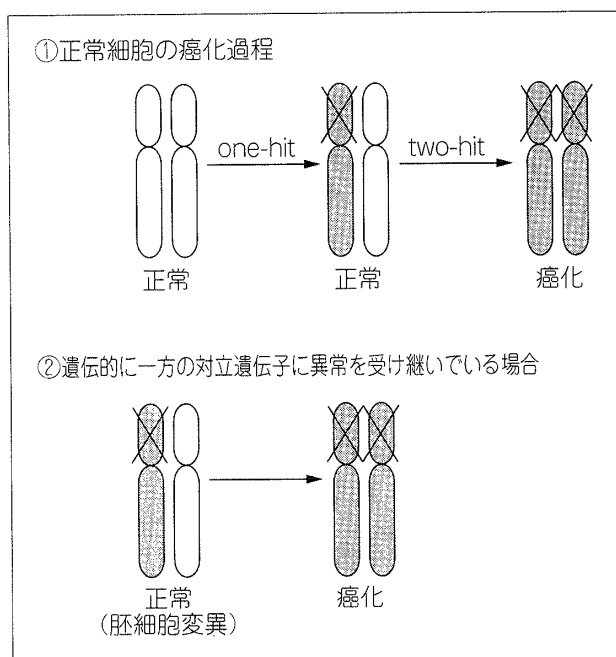


図1 癌抑制遺伝子の異常による癌化過程

①正常細胞の癌化には2段階の異常が起きている (two-hit theory). ②先天的に胚細胞変異を有する場合は、後天的な1回の異常のみで癌化が起こる

制遺伝子の異常により細胞の癌化が起こる場合には、両方の遺伝子の不活性化が必要になる(図1). しかし、ある癌抑制遺伝子の一方に生まれつき異常をもっている場合(胚細胞変異: germline mutation), すべての細胞で正常な遺伝子が一つしかないことになり、その一つに異常が起これば癌が発生する. 癌抑制遺伝子の正常対立遺伝子が欠失などによりその機能を失う場合、これをヘテロ接合性の消失(loss of heterozygosity: LOH)と呼ぶ. 逆にいえば、癌細胞でLOHを高頻度を起こしている染色体部位に、癌抑制遺伝子の存在する可能性が高いともいえる. 家族性腫瘍の原因遺伝子として同定されているものは、ほとんどが癌抑制遺伝子であり、表現型としては優性遺伝形式をとり、複数の臓器に癌が多発したり、若年で発症する傾向がある.

③ DNA ミスマッチ修復遺伝子の異常

遺伝性非腺腫症性大腸癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer: HNPCC)は、ミス

マッチ修復遺伝子である hMLH1, hMSH2 などの異常によって起こる疾患である. これらの遺伝子に異常をきたすと、複製の際に繰り返し配列の欠損又は挿入が頻繁に起こり、腫瘍組織においてその異常がマイクロサテライトマーカーで検出されることから、マイクロサテライトの不安定性(microsatellite instability: MSI)又は replication error(RER)と呼ばれる. これらの遺伝子の機能喪失には、癌抑制遺伝子と同様に、両方の対立遺伝子の異常(two-hit)が必要であると考えられている. HNPCCはDNA修復酵素の異常であることより、多重癌を合併することが特徴で、男性では胃癌、女性では子宮内膜癌が多い. 腫瘍組織におけるMSIの検索は、本症における第二、第三次癌予知のためのスクリーニングとしても利用されている. 本症の子宮内膜癌の浸透率は64%とされ、生殖年齢を過ぎた症例に対しては、予防的子宮(卵巣)摘出術が行われることがある.

2) 高発癌性遺伝病(表3)

癌そのものの形質は遺伝しないが、一般集団に比べ発癌頻度の高い遺伝性疾患である. 色素性乾皮症に代表される表3に示すような疾患がこれに含まれるが、その原因遺伝子はいずれもDNAの修復に関連するもので、その異常により癌関連遺伝子に変異が起こりやすく、癌が高い頻度で発生すると考えられている. これらの患者では、全身の細胞が原因遺伝子に関して変異対立遺伝子のホモ接合となっていることが、癌抑制遺伝子の場合と根本的に異なる. これらの変異対立遺伝子のヘテロ保因者は相当数存在することになるが、その発癌の危険度については、現在検討がなされている.

婦人科腫瘍と家族性発癌

1) 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

表3 高発癌性遺伝病と原因遺伝子

疾 患	染色体座位	原因遺伝子	悪性腫瘍
色素性乾皮症	9q34	XPA	皮膚癌
	2q21	XPB	
	3p25.1	XPC	
	19q13.2	XPD	
	11p11-12	XPE	
	16p13.1-13.2	XPF	
	13q32.3-33.1	XPG	
末梢血管拡張性運動失調症	11q22-23	ATM	リンパ腫, 白血病
Fanconi 貧血	16q24.3	FAA	白血病
	9q22.3	FAC	
	3p22-26	FAD	
Bloom 症候群	15q26.1	BLM	白血病
Werner 症候群	8p11-12	WRN	骨肉腫, 甲状腺癌
Bruton 型無 γ グロブリン血症	Xq21-22	BTK	リンパ腫, 白血病
Wiscott-Aldrich 症候群	Xp11	WAS	リンパ腫, 白血病
Chediak-Higashi 症候群	1q42	CHSI	悪性リンパ腫

(宇都宮讓二他, 家族性腫瘍: 1998 より, 一部改変)

族歴があるといわれている³¹⁾。

家族性卵巣癌症例をその特徴から分類すると表4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、HNPCC (Lynch 症候群 II 型)、Li-Fraumeni 症候群を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、若年発症例等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BRCA1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、BRCA1, BRCA2に異常の認められない家系にて、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

表4 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

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BRCA1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 BRCA1

家族性乳癌に関連する遺伝子として、1994年、Miki et al.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100kbにわたる大きな遺伝子であり、転写産物の大きさは7.8kb

表5 家族性卵巣癌家系における家系内患者数とBRCA1, 2の関与

家系内卵巣癌患者数(人)	家系数		
	BRCA1	BRCA2	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)

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。

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BRCA1の異常が関与するものといわれている⁸⁾。本邦でのInoue et al.の報告によると20家系の乳癌家系中で胚細胞変異が確認されたのは2家系のみで、欧米との相違が示唆された⁹⁾。

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BRCA1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(66.6%)にBRCA1の異常を認めた¹⁰⁾。

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BRCA1領域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¹¹⁾。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BRCA1の異常を認めた。

Pharoah et al.¹²⁾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BRCA1, BRCA2の関与について、表5のように

表6 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)
BRCA1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 et al. ¹⁴⁾)	363	0.297	

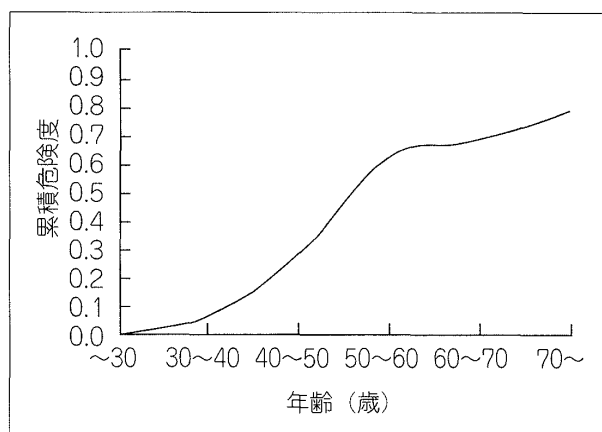
^aKaplan-Meier 法による ^bp < 0.05 ^cp < 0.025

図2 BRCA1変異保因者の発症危険度

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BRCA1, BRCA2の関与する可能性が高い傾向にある。

当科では、BRCA1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BRCA1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¹³⁾(表6)。5年生存率ではコントロール群で30.3%であるのに対しBRCA1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BRCA1陽性群では115.5カ月であった。いずれも有意差をもってBRCA1陽性群で予後良好であった。また、これらの家系でBRCA1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2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厳

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、浸透率に関しては今後より幅広く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⁸⁾、James et al.によって報告された¹⁵⁾。シンクロトロン放射光装置による乳癌患者の毛髪X線解析パターンには、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BRCA1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 OVCA1, OVCA2

1996年にPhillips et al.は、散発性の卵巣癌においてLOHを調べ、17番染色体短腕(17p13.3)に共通した欠損部位を同定し、OVCA1, OVCA2を単離した¹⁶⁾。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。

散発性の乳癌、卵巣癌の原因遺伝子としてYu et al.によって報告された癌抑制遺伝子で、1番染色体短腕(1p31)に位置する¹⁷⁾。乳癌および卵巣癌細胞の40%で欠損が認められ、in vitroで癌細胞に導入したところ90%が増殖を停止したとされる。母親から受け継いだ遺伝子はインプリティングにより発現が停止し、父性発現(paternal expression)する遺伝子であると考えられている。

2) その他の癌関連遺伝子と婦人科腫瘍

① BRCA2

BRCA2は13番染色体(13q12-13)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BRCA1に続き、1995年Wooster et al.によって分離同定された¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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²⁰⁾、その頻度は10～25%と近く²¹⁾、家族性卵巣癌への関与はBRCA1ほど高くないとの見方が強い。

② p53

p53は癌抑制遺伝子の代表であり、アポトーシスの制御、細胞周期の制御などに関連し細胞内において重要な働きをする。先天的に一方の対立遺伝子に異常がある場合にはLi-Fraumeni症候群の原因となり、あらゆる悪性腫瘍が若年のうちに発症してくる。婦人科領域においても卵巣癌をはじめ子宮内膜癌、子宮頸癌等でp53の体細胞性の異常が報告されている。p53の研究は広い分野で行われているが、婦人科領域ではヒト乳頭腫ウイルス(human papilloma virus: HPV)の産生するE6などのタンパクがp53を不活化することが報告されており、子宮頸癌の発症機序を説明するうえで非常に興味深い²²⁾²³⁾。さらに最近、Storey et al.²⁴⁾は、コドン72の遺伝子多型によりE6タンパクによるp53タンパクの変性が異なり、アルギニン/アルギニンのホモ接合はアルギニン/プロリンのヘテロ接合よりも7倍の頻度でHPVに起因した子宮頸癌に罹りやすいと報告したが、その後の追試では有意差を認めていない²⁵⁾。

③ PTEN

Cowden病の原因遺伝子として、10番染色体長腕(10q23)に位置する。近年、卵巣の類内膜腺癌や子宮内膜癌との関連が注目されている²⁶⁾²⁷⁾。PTEN遺伝子産物の機能についてはいまだ十分には解明されていないが、細胞間の接着、相互作用に関連していると考えられている。

上記以外にも各種の悪性腫瘍で報告されているRbやp16等の遺伝子異常が卵巣癌においても報告されている。また卵巣癌においてk-ras遺伝子の異常やc-mycの過剰発現等の報告もあるが、これらの遺伝子異常と家系内集積との関係は明らかになっていない。

また、hMLH1やhMSH2等のミスマッチ修復

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認められる。

遺伝子診断

現在、家族性腫瘍の原因遺伝子は20種類以上が単離され、一部では遺伝子診断の臨床応用が行われている。臨床応用にあたっては、その遺伝子産物に関する研究的解明だけでなく、倫理的、社会的、法的問題に対する十分な議論が必要となる。ここでは家族性発癌に関する遺伝子診断法の技術、特に未知の変異に対する検出法について簡単に解説する。

1) シークエンシング法

目的領域の一つ一つの塩基配列を直接決定する方法で、原因遺伝子上の構造異常を検出するために信頼性の高い検査方法である。翻訳領域、エクソン-イントロン境界、プロモーター領域の変異は原理的にすべて検出可能であり、以下に述べるスクリーニング法で検出された異常を確認するために必要な方法でもある。近年、自動シーケンサーが普及し泳動と解読の高速自動化が可能になったが、コストが高い、ヘテロ接合性変異を見落としやすいという欠点がある。一度に解析できる DNA 断片長は500bp 程度である。翻訳領域が1kb までの原因遺伝子についてはスクリーニングを行わず、最初からシーケンシング法を行う方が効率がよいが、翻訳領域が大きい遺伝子の場合かなりのコストを要する。米国では BRCA1, BRCA2 のシーケンシングを有料で行っている企業がある。

2) single strand conformation polymorphism (SSCP) 法

polymerase chain reaction (PCR) 法で増幅した PCR 産物を 1 本鎖 DNA に変性後の未変性ゲルで電気泳動することにより、遺伝子断片内の構造異常を電気泳動上の移動度の違いにより検出する方法である。シーケンシング法に比

べ安価ではあるが、変異の部位や変異の種類の検出が不可能で、遺伝子多型をも検出してしまいうという欠点がある。一般的に一度に解析できる DNA 断片長は300bp 程度である。

3) ナンセンス・フレームシフト変異特異的検索法

病的変異であるナンセンス変異、フレームシフト変異によるタンパク翻訳の中断を検出する方法である。遺伝子多型を検出しないという利点があるが、ミスセンス変異を検出しないため、ミスセンス変異の頻度が高い原因遺伝子のスクリーニングには不向きである。RT-PCR 法を用いるため操作がやや煩雑であるが、1~3kb までの比較的大きな DNA 断片を一度に解析できる。電気泳動上の切断タンパクとして検出する protein truncation test (PTT) 法と、出芽酵母の発現系を利用する stop codon assay 法などがある。

4) ミスマッチ部位酵素切断法

核酸分解酵素によりヘテロ2本鎖核酸のミスマッチ部位を認識・切断し、ゲル電気泳動で確認する方法である。1kb 程度までの比較的大きな DNA 断片を検索し、変異の部位を推定できる利点があるが、SSCP と同様、変異の種類の検出が不可能で遺伝子多型をも検出してしまいうという欠点がある。

5) DNA チップ

最近米国で開発された最新技術で、半導体チップ技術の応用により、1cm²の基盤上に目的遺伝子全翻訳領域をカバーする数百~数十万種類のプローブ DNA を配置・固定化し、あらかじめ蛍光標識した目的遺伝子翻訳領域の PCR 産物とハイブリダイズさせ、専用のスキャナーで変異の有無を解析する。スキャナーでの解析に要する時間はわずか5分で、ヘテロ接合性の1塩基置換をも検出可能であり、操作が単純で極めて高感度の超高速 DNA スクリーニングシステムである。一度に解析できる DNA 断片長

は4kb程度といわれる。現時点でDNAチップが開発、販売されているのはBRCA1, p53など一部の遺伝子であり、専用機器だけでなくチップ自体も非常に高価であるが、次世代のシーケンシング法として今後の改良・普及が期待される。

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うえで非常に重要な分野であり、また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、研究各機関の積極的な相互協力、継続的な研究の継承、カウンセリング制度の確立とともに、今後我が国において見直さなければならない問題である。

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、我々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。

謝 辞

本研究に多大なる御協力を頂いた諸先生方に厚く感謝いたします。

協力者一覧および協力機関（敬称略、五十音順）

荒川敦史（名古屋市立大）、荒木勤（日本医大）、飯田俊彦（済生会宇都宮病院）、小林巖（名古屋第二赤十字病

院）、石丸忠之（長崎大）、市川尚（赤心堂病院）、牛嶋公生（久留米大）、榎本隆之（大阪大）、大嶋一也（南丹病院）、金澤浩二（琉球大）、鎌田裕之（栃木県立がんセンター）、北井啓勝（社会保険埼玉中央病院）、木寺義郎（佐世保共済病院）、葛谷和夫（愛知県立がんセンター）、小林浩（浜松医大）、佐々木茂（日医大多摩永山病院）、佐治文隆（大阪府立成人病センター）、佐藤和雄（日本大）、佐藤信二（東北大）、上坊敏子（北里大）、神保恒雄（東京労災病院）、鈴木健治（けいゆう病院）、鈴木光明（自治医大）、須藤真人（山本総合病院）、園田隆彦（国立がんセンター中央病院）、高野敦（青森厚生病院）、高橋美智子（埼玉県立がんセンター）、田崎民和（社会保険久留米第一病院）、田中忠夫（東京慈恵医大）、玉舎輝彦（岐阜大）、豊田長康（三重大）、永田一郎（防衛医大）、中野仁雄（九州大）、野田恒夫（聖隷三方原病院）、長谷川和男（兵庫県立成人病センター）、畑俊夫（埼玉医大）、波多江正紀（鹿児島市立病院）、半藤保（香川医大）、平井康夫（癌研究会附属病院）、藤井恒夫（国立呉病院）、藤本征一郎（北海道大）、星合晃（近畿大）、丸尾猛（神戸大）、水沼秀樹（群馬大）、村上誠（佐世保市立病院）、矢島正純（東京女子医大）、山本勉（越谷市立病院）、吉永光裕（鹿児島大）、和田裕一（国立仙台病院）

本研究は厚生省「新対がん10カ年計画」からの助成によった。

文 献

1. 家族性腫瘍研究会倫理委員会。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)。1998年改訂版
2. Knudson A, et al. Mutation and cancer : statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971 ; 63 : 820—823
3. Lewis A, et al. Familial ovarian cancer. Lancet 1969 ; ii : 235—237
4. Lynch H, et al. Familial excess of cancer of the ovary and other anatomic sites. JAMA 1981 ; 245 : 261—264
5. Raffel R, et al. Genetic counseling and genetec testing for cancer risk assesment. Clinical Obst and Gynecol 1998 ; 41 : 141—156
6. Hentz A, et al. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. Obstet Gynecol 1985 ; 66 : 127—135

7. *Miki Y, et al.* A string candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994 ; 266 : 66—71
8. *Easton DF, et al.* Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer : results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993 ; 52 : 678—701
9. *Inoue R, et al.* Germline mutation of BRCA1 in Japanese breast cancer families. *Jpn J Cancer Res* 1994 ; 85 : 1233—1239
10. *Takano M, et al.* Mutation analysis of BRCA1 gene in ovarian and breast-ovarian cancer families in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1997 ; 88 : 407—413
11. *Steuchen-Gersdorf E, et al.* Familial site-specific ovarian cancer is linked to BRCA1 on 17q12-21. *Am J Hum Genet* 1994 ; 55 : 870—875
12. *Pharoah PDP, et al.* Survival in Familial, BRCA1-associated, and BRCA2-associated epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1999 ; 59 : 868—871
13. *Aida H, et al.* Clinical feature of ovarian cancer in Japanese women with germ-line mutations of BRCA1. *Clinical Cancer Res* 1998 ; 4 : 235—240
14. *Ochiai K, et al.* Prognostic factor analysis and treatment results of ovarian cancer in Japan. *Int J Technol Assesment Health Care* 1996 ; 10 : 406—425
15. *James V, et al.* Using hair to screen for breast cancer. *Nature* 1999 ; 398 : 33—34
16. *Phillips N, et al.* Allelic deletion on chromosome 17p13.3 in early ovarian cancer. *Cancer Res* 1996 ; 56 : 606—611
17. *Yu Y, et al.* NOEY2 (ARHI), an imprinted putative tumor suppressor gene in ovarian and breast carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 214—219
18. *Wooster R, et al.* Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA 2. *Nature* 1995 ; 363 : 264—268
19. *Wooster R, et al.* Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994 ; 265 : 2088—2090
20. *Gayther SA, et al.* Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nature Genet* 1997 ; 15 : 103—105
21. *Boyd J.* Molecular genetics of hereditary ovarian cancer. *Oncology* 1998 ; 12 : 399—406
22. *Scheffner M, et al.* The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus type 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990 ; 63 : 1129—1136
23. *Werness B, et al.* Association of human papillomavirus type 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 1990 ; 248 : 76—79
24. *Storey A, et al.* Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature* 1998 ; 393 : 229—234
25. *Helland A, et al.* p53 polymorphism and risk of cervical cancer. *Nature* 1998 ; 396 : 530—532
26. *Obata K, et al.* Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res* 1998 ; 58 : 2095—2097
27. *Kong D, et al.* PTEN1 is frequently mutated in primary endometrial carcinomas. *Nature Genet* 1997 ; 17 : 143—144

推薦図書

1. 宇都宮譲二, 他. 家族性腫瘍(新しい研究動向と診療指針). *Molecular Medicine 別冊*. 東京 : 中山書店, 1998
2. 特集 知っておきたい産婦人科医としての遺伝子診断の知識. 産婦人科の実際 東京 : 金原出版, 1998 ; 47巻 5号
3. 特集 癌多発家系の解析. *Molecular Medicine* 東京 : 中山書店, 1995 ; 32巻 3号