

巻頭言

富田 尚裕*

遺伝要因によって家系内に多くのがんの発症をみることがあり、遺伝性腫瘍あるいは家族性腫瘍と総称される。そのなかで頻度的に多く临床上もよく話題となるのが、遺伝性大腸がんと遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)である。遺伝性大腸がんは、従来から、ポリープが多発する特徴的な表現型である“ポリポース”を伴うものと伴わないものに大別して整理分類されることが多い。

前者の代表は、大腸全体に通常数百～数千個以上の腺腫性ポリープの発生をみる家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis ; FAP)であり、後者の代表がリンチ症候群(Lynch syndrome ; LS)で、いずれも常染色体優性遺伝形式をとる典型的な遺伝性腫瘍症候群である。しかしながら、FAPについては腺腫数が100個に満たない亜型も含めていくつかのサブタイプがあり、常染色体劣性遺伝形式をとる MYH 関連ポリポースといった類縁疾患や腺腫以外の組織型のポリープを多発する消化管ポリポースがいくつか知られている。また、LSにおいても多発性大腸腺腫を伴う場合があり、これらの遺伝性消化管疾患やポリポース症例における鑑別診断は临床上必ずしも容易ではない。

これらの遺伝性疾患の多くは近年その原因遺伝子が確認同定されており、その生殖細胞系列変異(germline mutation)を検索する遺伝学的検査による確定診断が理論上は可能である。ただ、わが国における遺伝性腫瘍疾患の遺伝学的検査は諸外国に比べて非常に遅れており、保険医療として行えるのは、2017年4月に保険承認された網膜芽細胞腫(retinoblastoma)に対する *RB* 遺伝子、甲状腺髄様がん(medullary thyroid carcinoma)に対する *RET* 遺伝子の二つのみである。もっと頻度も高く临床上の有用性も高い LS に対する遺伝学的検査は、間接的な検査としてのマイクロサテライト不安定性(MSI)検査は別として、保険診療上は実施不可である。現在、公的・準公的研究費による研究レベルでの解析が複数のラボで行われているが、これには明らかに限界があり、公的医療費による遺伝学的検査の確立は喫緊の課題でもある。

Naohiro Tomita

*兵庫医科大学外科学講座下部消化管外科(〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1)

一方、ゲノム医療の進展に伴って、とくにがんの領域では、個々人のゲノム異常、とくにがん組織における異常を網羅的に調べて、治療薬の選択や予後の予測につなげるような臨床応用が飛躍的に進んでおり(クリニカルシーケンス)、マルチ遺伝子パネルなどの臨床検査が実臨床で使用可能な状況となってきた。これらの網羅的遺伝子検査において遺伝性腫瘍の原因遺伝子変異がたまたま二次的所見(secondary findings)・偶発的所見(incidental findings)として検出され、その個人が遺伝性腫瘍の発症高リスク者であることが判明するという状況が想定される。大腸がんを例にとれば、わが国における年間の大腸がん罹患者数約11万人のうちLSは約3%と考えると、約3千人の年間新規LS症例があると推定されるわけだが、大腸癌研究会での全国アンケート調査を含めた諸報告からの推計では、LSの最終診断に至っているのは10%にも満たず、大多数のLS症例は診断されぬままとなっている。これらの未診断LS症例がクリニカルシーケンスに伴って拾い上げられてくる可能性がある。また、これはがんのクリニカルシーケンスに限らず、健常人の全ゲノム解読を行って種々の疾患の易罹患性を検索するというビジネスモデルが将来実施されるようになれば、日常で頻繁に遭遇する事態も想定される。ゲノム医療時代のがん診療の臨床現場、あるいは日常生活においても、今後、LSやFAPに代表される種々の遺伝性消化管ポリポーシスなどの遺伝子変異保有者が診断される頻度は確実に増えてくると予想され、それに対する適切な診療体制の構築と保険医療の整備が急務であると考えられる。

本特集においては、リンチ症候群と遺伝性消化管ポリポーシスに関連して、遺伝性腫瘍の総論・遺伝カウンセリングに始まって種々の疾患の概要まで、最新の知見を含めて詳細に述べられている。また、がんゲノム医療時代におけるこれら遺伝性腫瘍疾患の遺伝学的検査の現状と問題点についても多くの紙数が充てられており、消化器内科の臨床医諸氏の日常診療に資するところ大であると思う。是非ともご一読・ご高覧いただきたいと願うものである。