

論 文 内 容 要 旨

題目 Cancer risk and genotype-phenotype correlation in Japanese patients with Cowden syndrome

(カウデン症候群の日本人症例における発癌リスクと遺伝子型-表現型との関連について)

著者 Satoshi Teramae, Naoki Muguruma, Koichi Okamoto, Kumiko Oseto, Ryutaro Nishikawa, Takayuki Tanoue, Keiji Hirata, Shunichi Yanai, Takayuki Matsumoto, Seiji Shimizu, Jun Miwa, Yu Sasaki, Kazuo Yashima, Hiroyuki Ohnuma, Yasushi Sato, Yoshitaka Kitayama, Yoshio Ohda, Atsushi Yamauchi, Yoji Sanomura, Kumiko Tanaka, Yoshiaki Kubo, Hideki Ishikawa, Yoshimi Bando, Tomoko Sonoda, Tetsuji Takayama

令和4年発行 International Journal of Clinical Oncology に掲載予定

内容要旨

Cowden 症候群は消化管、皮膚粘膜、乳腺、甲状腺、泌尿生殖器などの全身臓器に過誤腫性病変を多発する常染色体優性遺伝性疾患である。本症候群は、しばしば全消化管にポリープを多発する消化管ポリポージスを呈することが知られている。また、乳癌、甲状腺癌、大腸癌、腎細胞癌などの悪性腫瘍を発症するリスクが高く、適切なサーベイランスが必要である。発生頻度は10万人あたり0.5人と推定されているが、これらの報告はいずれも欧米からの報告であり、本邦をはじめとするアジアにおける頻度は不明である。また、原因遺伝子は癌抑制遺伝子 *PTEN* であるが、これまでに genotype-phenotype 関連は報告されていない。そこで本研究では、Cowden 症候群に関する全国アンケート調査を行い、本邦におけるその表現形、発癌頻度、genotype-phenotype 関連などを検討した。

まず初めに全国の日本消化器病学会評議員を対象に予備アンケートを行い、本症候群を診療している施設に詳細なアンケート調査を行った。最終的に、30施設49症例を解析した。内訳は男性23人、女性26人、年齢中央値48歳

様式(8)

であった。悪性腫瘍の発生率は全体で 46.9% (23/49) であり、欧米からの既報に比べて高く、特に女性患者 (73.1%、19/26) で発生率が高かった。臓器別には乳癌 32.7%、甲状腺癌 12.2%、子宮内膜癌 19.2% (女性のみ)、大腸癌 6.1% であった。消化管ポリープの発生率は、食道 85.1%、胃 91.7%、十二指腸 70.2%、空腸/回腸 94.7%、大腸 97.7% であり、いずれも欧米からの既報に比べて高い傾向にあった。*PTEN* 遺伝子の病的バリエントは 23 例中 22 例 (95.6%) に認められた。N 末端側に病的バリエントを認める症例が 12 例 (フォスファターゼドメイン 11 例)、C 末端側 (C2 ドメイン) にバリエントを認める症例が 10 例あり、C2 ドメイン群は N 末端群 (フォスファターゼドメイン群) に比べて有意に悪性腫瘍の発生率が高かった ($p < 0.05$)。特に C2 ドメインにバリエントを認める女性患者は全例乳癌を発症し、N 末端群の女性患者に比べて乳癌発生率が高い傾向にあった ($p = 0.051$)。

以上より、本邦における Cowden 症候群、特に女性の Cowden 症候群症例、また *PTEN* 遺伝子の C2 ドメインに病的バリエントを有する症例は、悪性腫瘍の発症リスクが高いことが示唆された。