

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 <b>1534</b> 号	氏 名	寺前 智史
審査委員	主査 片桐 豊雅 副査 上原 久典 副査 滝沢 宏光		

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 第27巻4号639ページから647ページに発表済  
(主任教授 高山 哲治)

要旨 Cowden 症候群は、消化管、皮膚粘膜、乳腺、甲状腺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ポージスを発症するとともに、乳癌、甲状腺癌、大腸癌などの悪性腫瘍を高率に合併することから、適切なサーベイランスが必要である。しかし、これまでの研究はいずれも欧米からの報告であり、本邦を含むアジアに

における実態は不明である。また、本疾患の原因遺伝子は癌抑制遺伝子である *PTEN* 遺伝子であるが、遺伝子型-表現型関連は明らかにされていない。そこで本研究では、本症候群の全国アンケート調査を行い、30施設49症例を対象に臨床病理学的特徴、発癌頻度、及び遺伝子型-表現型関連を検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. 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、特に女性患者では 73.1% (19/26) と高かった。
2. 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、欧米からの既報に比べて高い傾向にあった。
3. *PTEN* 遺伝子の病的バリエーションは 95.6% (22/23) に認められ、N 末端側に病的バリエーションを認める症例が 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)にバリエーションを認める症例が 10 例あり、C2 ドメイン群は N 末端群に比べて悪性腫瘍の発生率が有意に高かった ( $p < 0.05$ )。
4. C2 ドメインにバリエーション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、特に女性症例、及び *PTEN* 遺伝子 C2 ドメインに病的バリエーションを有する症例は、悪性腫瘍の発症リスクが高いことが示唆された。本研究は、今後の Cowden 症候群の診療内容に大きく寄与すると考えられ、学位授与に値すると判定した。