

DICER1 症候群について

2022年10月作成

目次

1.	はじめに	3
2.	DICER1 症候群とは.....	3
3.	DICER1 遺伝子について.....	3
4.	腫瘍が発生するメカニズム	4
5.	関連する腫瘍.....	5
6.	診断と遺伝学的検査	5
7.	DICER1 症候群と遺伝	6
8.	サーベイランス	7
9.	おわりに	7

この文章は一般の方に向けた“DICER1 症候群”についての説明文です。
DICER1 症候群について初めてご理解いただくために、また医療関係者の方が患者さんやご家族
に説明する際の補助としてお役にたてれば幸いです。

作成：

小児遺伝性腫瘍レジストリの意義と実行可能性を探索するための前方視的観察研究 検討委員会
日本小児がん研究グループ 遺伝性腫瘍委員会

1. はじめに

体の細胞を作るための設計図は細胞のなかにある DNA に書き込まれています。DNA には細胞の材料になる「遺伝子」の作り方が書かれており、その情報をもとに細胞が作られ、細胞が集まってヒトの体ができています。

細胞は分裂して増えていきますが、その増える量とスピードは体の中で制御されています。細胞が分裂して増える過程で、設計図である DNA をコピーし、新たな設計図を使って新しい細胞を作ります。このコピーの過程で、遺伝子の配列に変化が起こることがあります。遺伝子の変化が積み重なると細胞増殖のコントロールがきかなくなり、過度な増殖により腫瘍になります。

腫瘍に起こっている遺伝子の変化のほとんどは、生まれた後に特定の細胞が遺伝子の変化を獲得したものです。ただし、一部で、変化した遺伝子を生まれつきもっているために遺伝的に腫瘍を発症しやすい状況の人もあります。以前はこのような遺伝的背景を持つ方は稀だと思われていましたが、がんの研究が進歩し、遺伝子検査が発展した結果、がんを発症した方のうち少なくとも 5~10%にがんを発症しやすい遺伝的背景があることが分かりました。DICER1 症候群もそのうちの一つですが、そのほかにもたくさん人の遺伝性腫瘍が知られています。

遺伝的背景がある方は、複数の腫瘍を発症することや、若い年齢でがんを発症することが多くなりますが、「必ずがんになる」のような明確なものではありません。また、遺伝的背景がなくてもがんを発症する方は多くおり、現在、日本では 2 人に 1 人ががんを発症します。タバコや生活習慣など、さまざまな他の要因と同じように、遺伝的な体質は「腫瘍ができる確率（リスク）が相対的に高い」という関与をしています。

腫瘍ができやすい遺伝的背景を「遺伝性腫瘍」と呼びますが、以前までの想像よりもずっと多い割合で遺伝的背景を持つ方がいることが分かってきました。DICER1 症候群に対するサーベイランスのように、どのような遺伝的背景なのかをよく知ることで、健康管理に役立つ情報として活用できるようになっています。

2. DICER1 症候群とは

DICER1 症候群とは、DICER1 遺伝子においてその機能に影響する変化（病的バリエーション）を生まれつき持つことによって、いくつかの腫瘍を発症する確率が高くなる遺伝性腫瘍のひとつです。1990 年頃から、小児から若年成人を中心に胸膜肺芽腫や腎嚢胞、肉腫を発症しやすい家系が知られていましたが、2009 年になってその原因が DICER1 遺伝子であることが明らかにされた疾患です。

※ 1) DICER1 症候群は、かつては「家族性胸膜肺芽腫」とも呼ばれていました。最近では、「*DICER1 cancer predisposition (DICER1-がん易罹患性)*」「*DICER1-associated condition (DICER1 に関連した病状)*」とも呼ばれることも増えていますが、ここでは DICER1 症候群と呼びます。

3. DICER1 遺伝子について

DICER1 遺伝子は、14 番染色体に位置する遺伝子で、“DICER1”というタンパク質の作り方が書かれています。DICER1 は、細胞の中で“マイクロ RNA”を作り出す機能を持ち、さまざまな遺伝子からタンパク質が作られる過程を調整し、細胞の働きや増殖を制御しています。

4. 腫瘍が発生するメカニズム

遺伝子は細胞の設計図である DNA に書き込まれています。ヒトが持つ遺伝子の多くはふたつずつあり、父親と母親からひとつずつ受け継いでいます（参考資料 p.8）。そして、細胞が（正常に）分裂、増殖する場合は、それらがコピー（複製）され、新たな細胞はそのコピーをもとにして作られます。（図 1 A）。

ふたつの DICER1 遺伝子のうち的一方に病的バリエントがあっても機能が低下していても、もう一方の DICER1 遺伝子が通常通り働くことで、細胞への影響はほとんどありません。しかし、細胞が増えるためのコピーの過程で、正常に働いていた方の DICER1 遺伝子にも病的な変化が加わると、その細胞は正常な DICER の働きを失い、腫瘍化につながります（図 1 B）。

コピーの過程で遺伝子に変化が起こるのは偶然ですが、DICER1 症候群の方は、すでに片方の DICER1 遺伝子に変化が生じているため、もう片方の DICER1 遺伝子に変化が加わるだけで腫瘍化につながるため、DICER1 遺伝子に変化を持たない方に比べて、関連する腫瘍を発症する確率が高くなります。

図 1 A 体の細胞（体細胞）には2つのDICER1遺伝子は二つある

体の細胞（体細胞）には、DICER1遺伝子が常に2つ存在します。細胞が正常に分裂して増える場合には、それらと同じものがコピーされます。左はDICER1の病的バリエントを持つ方、右は持たない方の場合を示しています。

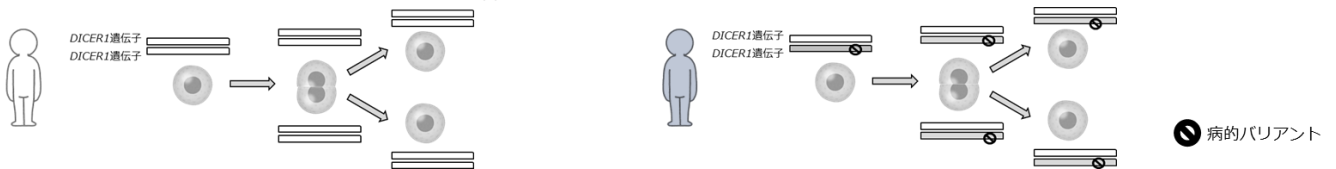
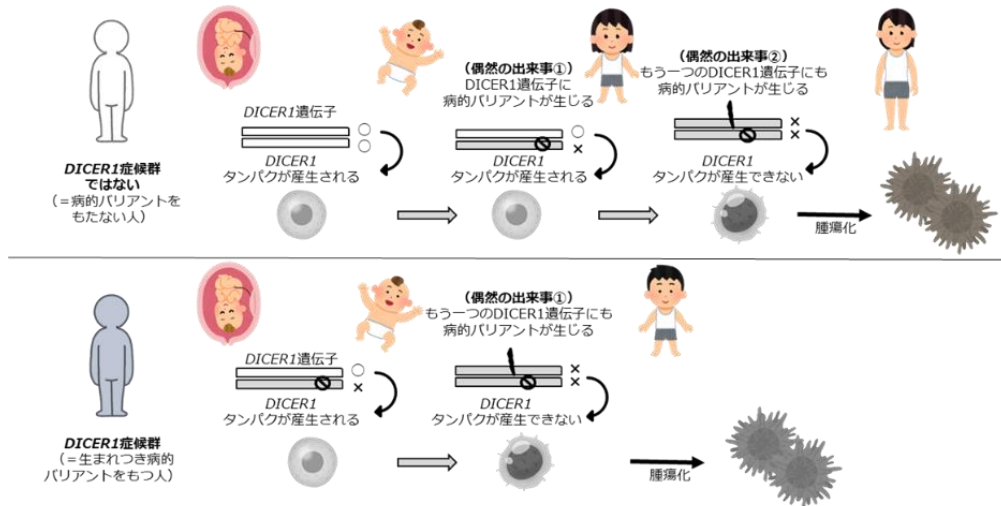


図 1 B DICER1関連の腫瘍が発症するメカニズム

2つのDICER1遺伝子のうち、両方の遺伝子が機能しなくなると、その細胞ではDICER1タンパクが産生されず、細胞が腫瘍になりやすくなります。そのため、DICER1症候群の人は腫瘍を発症しやすい状態にあります。しかし、生涯のうちに「DICER1遺伝子に病的バリエントが入る」ことは、偶然のことで、すべての人に起きるわけでもありません。DICER1症候群でも腫瘍を発症しない人、DICER1症候群でなくても腫瘍を発症する人がいます。



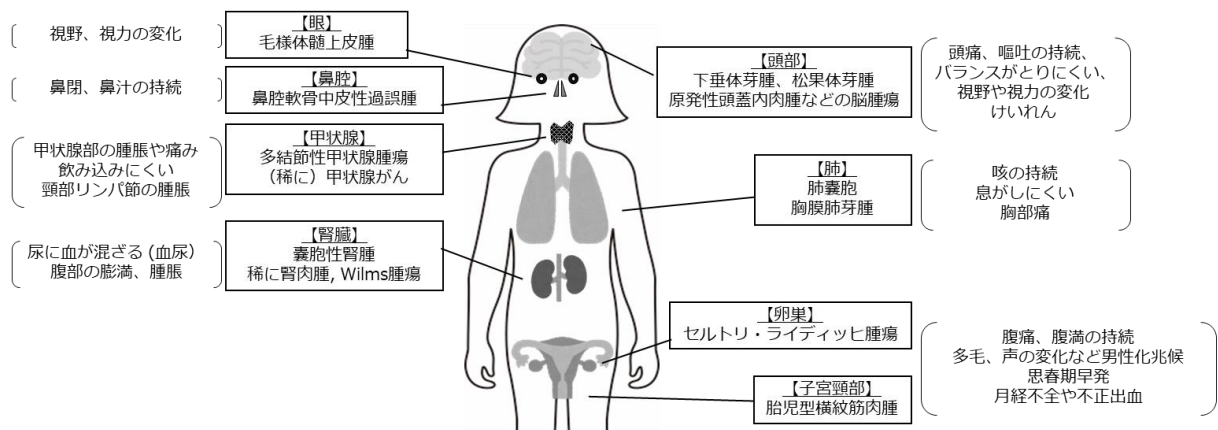
5. 関連する腫瘍

DICER1 症候群の方が発症しやすい腫瘍としては、胸膜肺芽腫、多発甲状腺結節、腎嚢胞などが比較的多く、それ以外にも様々なまれな腫瘍が知られています（図2）。良性の腫瘍、悪性の腫瘍、稀に良性から悪性になる可能性があるものなどが含まれています。最近になって DICER1 との関連が明らかにされた腫瘍もあり、頻度や発症しやすい年齢について詳細がまだわかっていない腫瘍もあります。

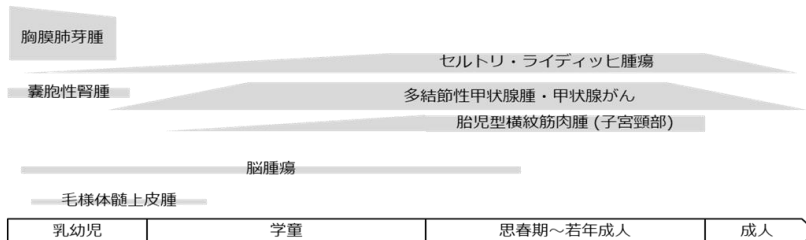
DICER1 の病的バリエーションを持っている方でも、必ず腫瘍を発症するわけではなく、複数回（または、同時に複数の）悪性腫瘍を発症する方もいれば、腫瘍を発症しない方もいます。同じ家系の中でも個々人で異なります。

図2 DICER1症候群に関連する腫瘍

DICER1症候群でおこりやすい腫瘍と、関連する症状を示しています。



DICER1症候群に関連する腫瘍と、好発年齢を示しています。胸膜肺芽腫、甲状腺腫、腎嚢胞に比べると、脳腫瘍や毛様体腫上皮腫の頻度は少ないです。



6. 診断と遺伝学的検査

DICER1 に関連する腫瘍を発症した場合や、血縁の方に DICER1 症候群と診断された方がいる場合に、DICER1 症候群の可能性が考えられます。例えば、胸膜肺芽腫を発症した方などがその対象となります。そして遺伝学的検査により DICER1 遺伝子に病的バリエーションが検出された場合、DICER1 症候群としての診断が確定します。また、がんゲノムプロファイリング検査などの二次的所見として DICER1 遺伝子の病的バリエーションが見つかることもあります。

DICER1 症候群の方の 80~90%以上は、DICER1 遺伝子のうち DICER1 タンパク質の機能に特に重要な部分 (= エクソン領域) にある約 6000 個の DNA 配列を調べることで、病的バリエーションが検出されます。しかし、別の方法で解析を行い始めて DICER1 の病的バリエーションが検出される場合もあります。遺伝子の変化が「ない」ことを確定することは困難なため、経過から DICER1 症候群の可能性が高いと考えられる場合、遺伝子の変化が検出されなくても、DICER1 症候群としてサーベイランス（「7. サーベ

イランス」を参照)を推奨されることがあります。また、遺伝子の変化がみられても DICER1 の機能に影響しないと判断される変化もあります。

遺伝学的検査を受けるかの選択をする際、また受けた後には、その目的や精度、陰性や陽性の可能性について、費用、結果とその解釈などについてもよく説明を聞き、分からない点や、ご心配な点があれば必ず担当医に相談してください。

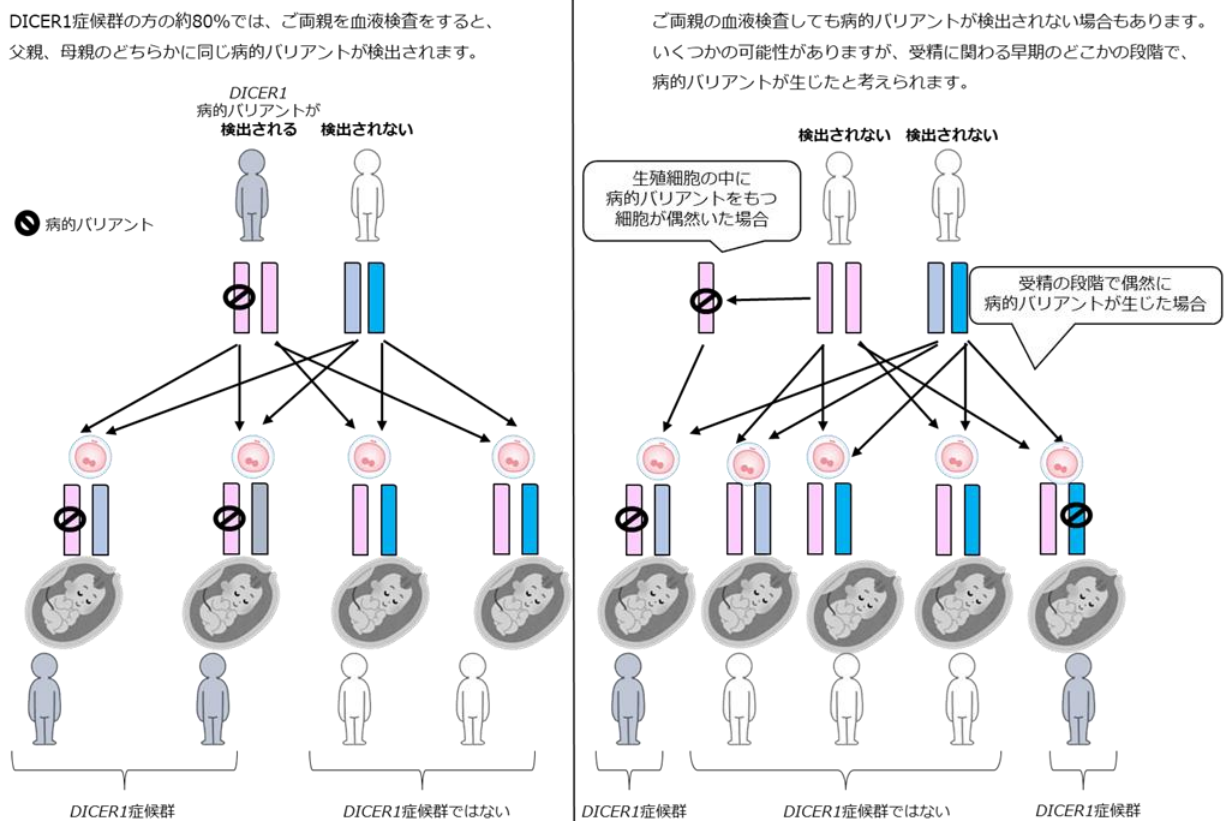
※ 2) 2022 年 9 月現在、本邦では DICER1 の遺伝学的検査は、保険適用ではありません。

7. DICER1 症候群と遺伝

DICER1 症候群と診断された方のうち約 80%の方では、ご両親を検査すると父親または母親のどちらかから同じ病的バリエントが検出されます。これは、そのバリエントをご両親から受け継いでいる(遺伝している)ためです。この場合、DICER1 症候群と診断された方のごきょうだいは、同様に受け継ぐ可能性があり、同じ病的バリエントを持つ確率は 50%になります(☞図 3 左)。

一方、約 20%の患者さんでは、ご両親の血液検査を行っても病的バリエントが検出されません。受精の段階かそれに近い発生の初期の段階で病的バリエントが生じると、その世代から DICER1 症候群になります。さらに稀なケースとして、父親、母親の体全体ではなくて、精子あるいは卵子(の一部)に病的バリエントが生じていて、その一つが受精した場合にも、同様の結果になります。このような場合、DICER1 症候群と診断された患者さんの兄弟が、同じ病的バリエントを持つ可能性は 50%よりも下ると推測されますが 0%ではありません(☞図 3 右)。いずれの場合にも、DICER1 症候群と診断された世代から次の世代(子ども)に遺伝する確率は、通常は 50%と推定されます。

図 3 DICER1 遺伝子の遺伝②



8. サーベイランス

近年、DICER1 症候群のような遺伝性腫瘍の方に対して、発生する確率が高い腫瘍に対して検診を行うこと（サーベイランス）が、特に欧米を中心に推奨されるようになってきました。腫瘍が早期に発見できれば、生命予後、機能的予後が改善する可能性があります。また、強力な化学療法や放射線治療を行わず外科的切除のみで治癒できる可能性が高くなることも期待されます。その一方で、DICER1 症候群に対して、どのような方法で検診を行えば早期発見できるのか、早期発見が本当に予後の改善につながるのかについて、十分に検証されたことはないのが現状です。そのうえで、米国やヨーロッパでは、専門家らの話し合いにより推奨するサーベイランスの方法が提示されています（参考資料 p.9）。検査方法や頻度、対象年齢については、専門家の中でも、まだ意見が一致していない部分もあります。サーベイランスを受けるメリット、デメリットについて、医療者とよく相談し、ご自身（あるいはお子さん）にとって、よりよい選択することが重要になりますので、担当医や臨床遺伝の担当者とよくご相談ください。

また、腫瘍によって生じうる症状を知っておき、そのような症状が続く場合には、医療機関を受診することは、早期発見につながるかもしれません（☞図2）。

※3）2022年9月現在、サーベイランスを目的として行われる検査は、原則として保険適用ではありません。

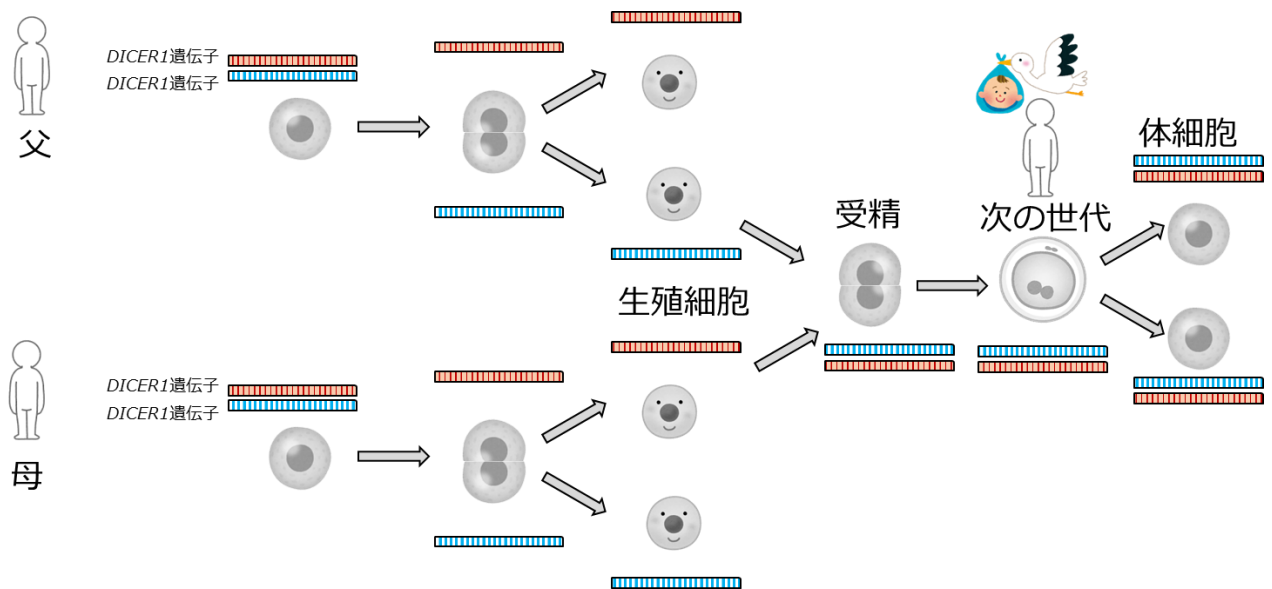
9. おわりに

DICER1 症候群は、まだ臨床データの集積や情報が限られている部分も多い一方で、この数年でも様々な知見が増えている疾患の一つです。それに伴い、本疾患に関する知識、治療法やサーベイランスの方法も改善されることが期待されます。また、DICER1 症候群は、小児期に診断されることも少なくありません。医療機関と継続したつながりを持ち、ご本人の年齢や発達に応じた理解を促し、成人以降も健康管理や必要に応じて遺伝カウンセリングやサポートが受けられる環境につなげることが重要です。

この文書は日本医療研究開発機構「小児がんに対する個別化医療を可能にするゲノム基盤情報の構築」の支援を受けて作成しています。

【参考資料：次の世代への遺伝】

- 1) 生殖細胞（精子または卵子のこと）は、DICER1 遺伝子を一つしかもたないように作られています。
- 2) 受精により新たな世代が生まれるときは、DICER1 遺伝子の一つが父親、もう一つが母親由来になります。
- 3) 受精後の体細胞は、2つの DICER1 遺伝子をもち、図 1 A で示したように遺伝子をコピーして分裂していきます。



【参考資料：DICER1 症候群に対するサーベイランスプログラムの例】

	PPB Registry (2018)	SIOPE HGWG and CanGene-CanVar (2021)
一般診察	○ 受診毎にDICER1関連の症状や所見の有無について確認すること.	○ 0歳～20歳：年に1回の診察、関連する症状の有無について臓器別の問診.
胸部	○ 出生時～8歳：出生時と4～6か月毎にCXR ○ 8歳～12歳：1年毎にCXR △ 生後～6か月時：胸部CTを実施し、異常がなければ、2.5～3歳時に2回目 △ 13歳以上でDICER1症候群と診断された場合にCXRあるいはCT	○ 妊娠第3期にUS ○ 出生時～6歳：6か月毎にCXR △ 生後～1歳までに1回と2.5～3歳時にCT △ 診断時6歳を超えている場合はCXRを1回
甲状腺	○ 8歳から、3年毎に甲状腺USを実施、あるいは何らかの症状や診察所見がある場合に実施する.*1 ○ 化学療法や放射線治療歴に応じ甲状腺USを開始。最初の5年は1年毎、異常がなければ2～3年毎に実施	○ 8歳から40歳：3年毎に甲状腺US ○ 8歳から20歳：年に1回甲状腺の触診*2 ○ 妊娠時に甲状腺機能の検査 △ 40～50歳代でDICER1症候群と診断された場合、診断時に甲状腺USを1回
腎臓	○ 0歳～8歳：6か月毎に腹部US ○ 9歳～12歳：1年毎に腹部US △ 13歳以上でDICER1症候群と診断された場合に腹部US	○ 0歳～6歳：6か月毎に腹部US △ 6歳以降にDICER1症候群と診断された場合は、診断時に腹部US
女性生殖器	○ 8～10歳から、腹部・骨盤部USを6～12か月毎に実施する.*1	△ 8歳から40歳：年に1回卵巣US*3
脳・頭部	○ 3～10歳：年に1回眼科診察を行い散瞳検査. ○ 脳腫瘍を疑う症状や所見がある場合にはMRIを撮影	

○ 必須項目として推奨する事項、△ 症例によって考慮をする事項。
CXR, chest x-ray (胸部レントゲン検査); US, ultrasound(超音波検査)
※1 最低40歳までを推奨するが適切な終了時期についての十分なコンセンサスや根拠がない。
※2 エビデンスやエキスパートコンセンサスが限られている。
※3 症例に応じて経膈USの実施を検討する。(成人例で腹部USで卵巣が観察しにくい場合など)
参考文献
1) Clin Cancer Res.15;24(10):2251-2261, 2018.
2) Fam Cancer. 20(4):337-348, 2021.