

遺伝子班報告

班長 馬場正三

第43回日本大腸癌研究会の際にわが国の HNPCC 症例について全国アンケート調査を行い、109施設より Amsterdam Criteria に合致する症例109家系394例を集積した。

1992年から1993年にかけて、相次いで本症の原因遺伝子がクローニングされた。すなわち hMSH 2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 などであり、1996年度はさらに GT binding protein (GTBP) が hMSH6 として同定され、hMSH2 と共同して、single base pair の変異部位のチェック機構に参与していることが明らかにされた。

このうち癌病態治療研究会施設は56施設であった。

本年度は大腸癌研究会に属さない癌病態治療研究会施設43施設に同様の調査を行い、癌病態治療研究会としての集積症例は合計で99施設、97家系、357例の HNPCC (Amsterdam Criteria) を集積し得たことになる。

HNPCC の原因遺伝子ミスマッチ修復遺伝子がクローニングされ、その mutator phenotype として RER が容易に検出できるようになったので、家族歴聴取と3例全例の病理学所見の確認に基づく Amsterdam Criteria はきびしい基準であり、ときに本当の HNPCC 症例を除外する可能性もあるので、新しい criteria の作成が望まれている。

遺伝子班は浜松医大症例と国立がんセンター症例について Amsterdam Criteria に合致する HNPCC 症例15例、Japanese Criteria に合う症例

表1 Frequency of RER

	A series	B series
HNPCC (Amsterdam criteria)	14/15 93.3%	—
HNPCC borderline cases (Japanese clinical criteria)	5/12 41.7%	5/10 50.0%
Sporadic ca.	17/124 13.7%	7/121 7.4%

22例、sporadic cancer 245例について RER の検索を行った。4カ所のマイクロサテライト領域 (CA repeat) について5'末端を蛍光色素で標識したプライマーを用い、Pharmacia 社製の automated DNA sequencer により RER を解析した。国立がんセンター症例 (Japanese Criteria に合う症例10例、sporadic cancer 121例) に関しては、さらに PolyA の領域1カ所の RER を解析した。結果を表1に示す。

また RER (+) 症例に関してミスマッチ修復遺伝子の解析を行った結果、Amsterdam Criteria 合致家系から hMLH1 exon16 hMSH2 intron5 に変異を検出した。Japanese Criteria に合致するが Amsterdam Criteria には合致しない症例で RER (+) 症例から hMSH2 exon7 hMSH2 exon13 に変異を検出した。

したがって Amsterdam Criteria を見直す必要があることを第8回 International Cooperative Study Group-HNPCC (Buffalo, 1996年8月)

と NCI-HNPCC (Rocksville, 1996年11月) に報告した。

同様の結果がオランダ, 韓国, 米国などより提案がなされ, 現在少なくとも Amsterdam Criteria に合致しない23家系においてミスマッチ修復遺伝子の異常があることが判明した。その内訳は hMSH2 9家系, hMLH1 13家系である。

今後 HNPCC の臨床像を解析し, hMLH1 と hMSH2 遺伝子変異により extracolonic cancer の発生率に差があるか, など今後さらなる解析が必要である。

本疾患は遺伝子がクローニングされたもののお heterogenous な疾患と考えられ, FAP のように発症前診断を容易に行いえない。本疾患の浸透率は約80%ともいわれるが, 各国で調査がはじまっている。

わが国でも浸透率を算出すべく, 集積された症例を Bufill らが開発した Genetic Data System

(Progeny Software) に入力すべく努力中であり, 今年度は第43回大腸癌研究会のアンケート集積例について入力を終了した。

今後これらの集積を続けることにより浸透率の算出, 発症前診断に役立つ資料が得られるものと期待できる。

昨年の p53 の機能解析にひきつづき, 各個研究として小林班員は, 大腸癌において p21Clp1/WAF1 の mRNA の発現レベルで抑制されており, 細胞回転は G₁ arrest を起こしにくく脱制御状態にあると考えられ, p21 発現誘導が wild type p53 のみでないとの所見を得ている。

また, 山名班員らも食道扁平上皮癌の増殖動態において, p53 遺伝子の変異の有無にかかわらず増殖速度の速いヒト扁平上皮癌細胞で p21 の顕著な発現を認めており, 増殖調節は p21 が重要な役割を示しているとの結果を得ている。

(馬場正三)