

## 遺伝性大腸癌の診断と研究： わが国の今後の展望

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 石田 秀行

私は昭和59年に群馬大学医学部を卒業し、東京医科歯科大学第2外科（現大学院腫瘍外科）に入局した。大学6年生の秋、群馬大学第1外科教授中村卓司先生に頂いた推薦状を携え、故三島好雄教授室で友人とともに面接を受けた。「クラブは何？ 東医体の成績は？」これだけが質問の内容であったと記憶している。ちなみに三島教授への回答は「柔道です。団体戦ですが、東医体は優勝1回、全医体は2連覇です。最後の年は僕が投げられて決勝で負けました」だったと思う。「学生時代の学業成績より、仲間と最後までやり遂げる姿勢が大切」というような趣旨を述べられ、ほっと胸をなでおろしたことを覚えている。今は医学生にそんなことはとても言えない時代ではあるのだが。この時、医局長の岩間毅夫先生に教室の案内等をしていただいた。

当初は小児外科を目指していた私だったが、大腸以外に小児外科のチーフをされていた岩間先生には入局当初からお世話になった。初期出張を終えて、大学で研究グループを決める際、専門を何にするか、多少悩んでいた。すでに東京医科歯科大学では小児外科の症例数が少なく、収束気味だったので、お誘いいただいた他大学の小児外科教室に移籍することも脳裏をかすめたものの、結局「肝胆膵外科がいいかなあ」と漠然と考えていた。この時、岩間先生から珍しく(?)大変厳しい口調でお叱りを受けた。当時の東京医科歯科大学第2外科では消化管外科を専攻する医局員が大多数だったので、当然すぎる御指導であった。大腸全摘・直腸粘膜切除、回腸囊肛門吻合術に外科医としてシビレルところがあり、結局素直に(?)下部消化管研究グループに所属した。その後はラットの微小肝転移に関する実験を行ったことは以前本誌に述べた通りである。

前置きが長くなったが、大腸癌研究会の家族性大腸癌委員会（以下、家族性大腸癌委員会）の委員長を岩間先生が勇退された昨年からは拝命している。身に余る

光栄と同時に、責任の重さを考えると身が引き締まる思いである。東京医科歯科大学には1975年にポリポシスセンターが設立され、後に兵庫医科大学第2外科教授に転出された宇都宮讓二先生によって消化管ポリポシスの疾患登録が開始された。その後、平山廉三先生（後に埼玉医科大学一般・消化器外科II教授）、八重樫寛治先生（後に草加市立病院院長、故人）、岩間毅夫先生（現埼玉医科大学総合医療センター客員教授）によって疾患登録・解析が継続され、わが国の家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis、FAP）の特徴を明らかにし、数多くの知見を国内外に発信した。その後ポリポシスセンターは名称を変更しつつ、症例登録の基盤を東京医科歯科大学から大腸癌研究会のポリポシス委員会に移した。さらに大腸癌研究会で行っていた遺伝性非ポリポシス大腸癌（Hereditary non-polyposis colorectal cancer、HNPCC）の第2次プロジェクト研究グループと合体し、2006年には家族性大腸癌委員会となり、今日に至っている。HNPCCの第2次プロジェクト研究の症例集積の終了後、本委員会が主体となって遺伝性大腸癌のガイドラインを作成する機運が高まった。当初はテキスト形式のガイドラインを作成する予定であったが、「大腸癌治療ガイドライン」の体裁にならってCQ（clinical question）形式を取り入れた「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」が、家族性腫瘍学会の協力を得て2012年7月に発刊された。遺伝性大腸癌のガイドラインとしては、国際消化管遺伝性腫瘍学会（InSight）、NCCNのガイドラインなどがある。「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」ほど多くのCQを取り入れ、臨床家の日常診療に役立つガイドラインはないと確信している。W' Wavesの諸先生方にもぜひご一読いただきたい。

私は今回このガイドラインの編集を担当した経験から、わが国の遺伝性大腸癌の研究は基礎・臨床を問わず、停滞傾向にあると感じた。過去にはポリポシス

センターや大腸癌研究会のポリポーシス委員会から、特筆すべきデータが発信されたが、近年では欧米の多施設共同研究に完全に圧倒されている。憂慮すべきは、「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」の引用文献はその大多数が欧米からのものであり、わが国の日常臨床に必ずしも外挿できるものではない。以下に、ガイドライン作成時に感じたことと今後の展望について述べる。

FAPのように、大腸に腺腫が多発する場合の診断は比較的容易である。しかしながら、本疾患に必ずしも精通していない臨床家が、約100個以上の大腸腺腫を認める患者の診療にあたる場合、診断・治療・サーベイランスの進め方について解説した成書はいままでなかったと思う。また、体細胞APCモザイク、*de novo* 発症者についても簡潔に解説した成書も見当たらない。常染色体劣性遺伝形式の *MUTYH* 関連ポリポーシス（わが国における実態は不明）の位置付けも controversial であることが、ガイドライン作成時に浮き彫りとなった。疾患の定義や分類などは新知見により変遷するものだが、最近では *APC* 遺伝子の生殖細胞系列変異あるいは優性遺伝形式をとるものを *APC*-associated polyposis、*MUTYH* 遺伝子のホモ接合体あるいはダブルヘテロ接合体が確認されたものを *MUTYH* 関連ポリポーシスと呼称する傾向がある。臨床的事項に目を向けると、予防的大腸（結腸）全摘後の合併症、腹腔鏡手術の実施率、女性の術後の妊孕性、デスマイド腫瘍の頻度と治療成績、十二指腸腺腫の治療法、などFAP患者の治療に直結する事項について、最近のわが国のデータはあまりに少ない。家族性大腸癌委員会では「家族性大腸腺腫症（FAP）に関する後方視的多施設研究」を開始し（プロトコール責任者：防衛医科大学校、上野秀樹先生）、2000年以降に行われた初回手術症例に絞って短期間に23施設から約300例を集積し、詳細な解析を行う予定である。本研究により、近年のわが国におけるFAPの外科治療の現状が把握できると思われる。FAPでは生殖細胞系列変異の部位と表現型（腺腫密度やデスマイド腫瘍などの随伴病変）について、genotype-phenotype correlation が提唱されている。現在では、*APC* 遺伝子の体細胞変異部との関係も検討されている（just right signaling model）。 $\beta$ -カテニンと結合する20アミノ酸のリピーターの残存数（生殖細胞系列変異と体細胞変異の合計）が、表現型に影響するというものである。腫瘍発生を説明する一端を示したにすぎないが、このような研究も、共同研究を行えば一気に解決する

可能性がある。

リンチ症候群（Lynch syndrome、LS）は、全大腸癌患者の2-5%を占めると推定されているが、わが国における頻度は明らかになっていない。現在では *MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* のいずれかのミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列変異をおもな原因とする疾患と定義されている。近年では *MSH2* 遺伝子の上流に隣接する *EPCAM* 遺伝子の後半部分の欠損により、*MSH2* 遺伝子の機能が不活化する異常なども本疾患の原因であることが明らかになった。臨床的な特徴としては、大腸癌の生涯リスクは男性で54~74%、女性で30~52%と報告されている。大腸癌以外には子宮内膜癌、卵巣癌、腎盂・尿管癌、胃癌、胆道癌、膵癌、脳腫瘍（悪性膠芽腫）、皮脂腺腫瘍などがLSの関連癌として知られているが、近年では乳癌、前立腺癌、膀胱癌などの関与も指摘されている。かつてはFAPに対する意味で、HNPCCと呼称されていた。アムステルダム基準I（1991年）あるいはII（1999年）がHNPCCの国際共同研究の目的で提唱された。この基準はあくまでも clinical criteria、selection criteria、あるいは research criteria であったが、臨床診断基準（clinical diagnostic criteria）と誤解され、わが国でも大きな混乱が生じた。ミスマッチ修復遺伝子異常を認めるか、関連腫瘍のマイクロサテライト不安定性が高頻度（MSI-H）である場合のみをLSとし、アムステルダム基準を満たしてもミスマッチ修復遺伝子の異常が認められない（あるいはMSI-Hではない）場合は広義のHNPCCに含むという考えが、現在でも一部の研究者の間に根強くあるようである。しかしながら、①そもそも現在LSと称されているような疾患を想定して国際的な共同研究が行われたこと、②大腸以外の多臓器に悪性腫瘍が発生する特徴をふまえ、本研究に多大な功績を残したHenry T. Lynch博士にちなんで、名称をLSに統一しようとする国際的な流れがあること、この2点を素直に受け止めれば、現在は「LS=HNPCC」と取り扱うことが妥当と考えられる。ちなみに、アムステルダム基準Iを満たすもののミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列の病的変異を認めない（腫瘍がMSI-Hではない）家系について、家族性大腸癌タイプXの呼称が用いられている。大腸癌研究会のHNPCCに関する第2次研究では50例を超えるLSが同定されたが、わが国のLSの特徴を明らかにするまでは至らなかった。現在家族性大腸癌委員会ではLSを研究するプロジェクトチーム（責任者：国立病院機構岩国医療センター、田中屋宏爾先生）を立ち

上げている。まず15施設から、遺伝子検査によって確定診断された150例を超えるLSについて、臨床病理学的特徴や病的遺伝子変異との関係などを解析し、わが国のLSの特徴を短期間に明らかにする予定である（「リンチ症候群の第3次研究：多施設症例登録・実態調査」）。また、このプロジェクトの延長線上でLSおよび未知の類縁疾患に関する基礎研究に発展させていく予定である。

遺伝性大腸癌に対するわが国の診療レベルの向上と研究の発展のため、基礎・臨床を問わず、オールジャパンで研究体制を構築する必要がある。故三島好雄教授から入局面接の際に頂いた「仲間と最後までやり遂

げる姿勢が大切」が身にしみる今日この頃である。遺伝性大腸癌に興味のある先生方には、ぜひ積極的に参加していただきたい。

最後に誠に勝手ながら、子供の頃からやり続けている趣味の話題で結ばせていただく。私が自ら採集・飼育した蝶の標本箱から“天狗蝶”2頭を提示させていただく。「同じ蝶をどうしてたくさん集めるのですか？」と聞かれることしばしばであるが、いつも答えは「たくさん並べてみないと変異はわからないからね」である。今回提示するのは雌雄で模様や色彩が異なる蝶ならではの自然の（遺伝子の？）生み出した傑作である。



図1 ミヤマシジミ *Lycaeides argyrognomom* と著者



図2 A  
ミヤマシジミのギナンドロモルフ (gynandromorph、雌雄同体)。1994年7月6日（飼育羽化、低温処理）。新潟県十日町市産（信濃川流域）。この当時は終令幼虫が蛹化した直後の低温と斑紋異常の解明（？）に没頭していた。その副産物である。右半分がメス、左半分がオスで、胴体（交尾器を含め）から真二つである。



図2 B  
ミヤマシジミの性モザイク (sex mosaic)。左半分は後翅の基部を除けば完全にメスの翅（茶色）であるが、右側は前翅の大部分はメス、後翅の大部分はオスの翅（青紫色）である。1994年7月18日（飼育羽化）静岡県静岡市産（安倍川流域）。性モザイクも広義には *gynandromorph* に含まれる。