



Genotype -Phenotype Correlation: 遺伝性大腸癌の表現型と チョウの斑紋変異

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

遺伝性大腸癌は全大腸癌の約5%未満といわれ、その代表的疾患には家族性大腸腺腫症 (Familial adenomatous polyposis, FAP) とリンチ症候群 (Lynch syndrome, LS) がある。FAPはAPC遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とする常染色体優性遺伝形式であり、放置すれば60歳ころまでにはほぼ100%大腸癌が発生する。FAPでは、全大腸に通常100個以上の腺腫を認める。大腸腺腫・大腸癌以外に多臓器に非腫瘍性および腫瘍性病変 (随伴病変) を認めることが知られている。FAPの生殖細胞系列変異の大部分はAPC遺伝子のナンセンス変異か1~2塩基の挿入・欠失に伴うフレームシフト変異であり、ストップ・コドンを形成することにより、短いAPCタンパク (truncated protein) が作られる。FAPの大腸腺腫の発生にはKnudsonのtwo-hit theoryと同様に、APC遺伝子の体細胞にも変異 (広義) が生じることが必要とされる。実際大腸腺腫の細胞にはallelic loss (Loss of heterogeneity, LOH) が生じていることが多い。しかしながら、APC遺伝子のtwo-hitが生じてから腺腫が生じるか否かについては必ずしも確定していない。しかしながら、FAP患者の大腸のaberrant crypt fociにはすでにAPC遺伝子のtwo-hitが認められている。FAPの随伴病変とAPC遺伝子変異部位にはある程度関連が認められ、Genotype

-Phenotype Correlationと呼ばれる。APC遺伝子の働きのなかで最も重要視されているのが、 β -カテニンと結合して細胞質内の β -カテニン量を調節し、ひいては細胞核における細胞増殖にかかわる因子の転写を制御することである。したがって、変異によって短くなったAPCタンパクの β -カテニン結合部位の残存の有無がFAPの大腸腺腫やその他の随伴病変の形成に重要なことは想像できる。APC遺伝子のコドン1265以降に20個のアミノ酸の繰り返し (20AA repeats) が7カ所あり、そのうちの上流の2カ所が β -カテニンと結合する部位に相当する。APC遺伝子のtwo-hitにおいて、20AA repeatsの残存数 (生殖細胞系列変異と体細胞変異における残存数の合計) が随伴病変 (あるいは表現型) によって異なり、Just-right signaling theoryと呼称される。例えば、密生型の腺腫 (各々) の残存数は1個の場合が圧倒的に多く、非密生型腺腫 (各々) の残存数は2個が大部分、腺腫数が100個に満たないattenuated型 (AFAP) では4~5個のこともある。大腸腺腫については、表現型 (密生型、非密生型、attenuated型) はAPCタンパクの β -カテニン結合部位の残存状態が密接に関連することを示すものである。この20AA repeatsの残存数は随伴病変の発生臓器や種類によっても異なり、十二指腸腺腫、胃腺腫では3個が圧倒的に多く、デスマイド腫瘍では2~3個である。

LSでもGenotype -Phenotype Correlationについてある程度検討されている。LSでは、

MLH1、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2*の4種類のミスマッチ修復遺伝子のいずれかの生殖細胞系列変異を主な原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。*MLH1*、*MSH2*遺伝子を原因とする場合が全体の約90%を占めるとされる。LSでの腫瘍発生のメカニズムについては解明されていない点が多いが、腺腫（扁平腺腫）は明らかに大腸癌の母地になり、その発育が早いことから rapid adenoma-carcinoma sequence と呼称されている。上記ミスマッチ修復遺伝子の two-hit が腫瘍発生の契機になっていることは十分推察されるものの、実際にミスマッチ修復遺伝子の two-hit が腫瘍発生の初期の段階から直接あるいは間接的に確認されることも極めて少ない。LSに関連するミスマッチ修復タンパクの機能については、構造上の異常からも説明できるため、機能の消失と two-hit は必ずしもイコールではないのかもしれない。いずれにしてもミスマッチ修復機構の異常から、ミスマッチ修復、細胞増殖、アポトーシス、シグナル伝達などにかかわる多くの遺伝子のモノヌクレオチドあるいはジネクレオチド（マイクロサテライト）の配列異常を修復できず、これらの異常がゲノムに蓄積して各種の腫瘍が発生すると考えられている。話を Genotype-Phenotype Correlation に戻せば、*MLH1*の異常は大腸癌のみが多発、*MLH2*の異常は大腸癌以外の関連癌（女性では子宮内膜癌、卵巣癌、男性では腎盂・尿管癌など）が多発する傾向があり、前者はかつての LS タイプ I、後者は LS タイプ II に相当する。また、*MSH6*の異常では、大腸癌の発生年齢が高い、左側大腸癌の相対的頻度が高い、子宮内膜癌多発傾向などの特徴が知られているが、わが国の状況はほとんど知られていない。*MSH6*における表現型が、*MLH1*、*MSH2*に比べて発癌リスクが低いのは、*MSH6*の欠失を他のミスマッチ修

復タンパクが代償するからではないかと推定されている。

FAP は臨床家がそれほど注意深く観察しなくても、随伴病変を含めた大腸腺腫の密度を観察すれば診断が容易であるばかりか、上記に述べた Genotype-Phenotype Correlation についても想起することができよう。一方、LS では若年、右側結腸、粘液癌・印鑑細胞癌様分化、腫瘍内リンパ球浸潤、クローン様リンパ球反応などに注意すれば、ある程度疾患のスクリーニングに役立つが、その疾患の神髄ともいえる家族発症について、核家族化や個人情報保護法の施行などとともに十分な聴取ができないという問題点を抱えている。現在欧米では、免疫染色あるいは腫瘍のマイクロサテライト不安定性検査から網羅的に LS をスクリーニングすることを推奨する見解もある。それでも、若年者（50歳未満）の右側結腸癌では、高度マイクロサテライト不安定性の特徴を有する病理組織像は LS を強く疑うサインとなる。また、腫瘍発生パターンから、genotype も推定できよう。まさしく、LS を疑うことは臨床医の「慧眼」となるろう。

長々と遺伝性大腸癌に関して記させていた。ここからは、子供のころから追いつめていたチョウ、それも翅の模様の「変異」に関する話をさせていただく。もうしばらくご容赦いただきたい。原色図鑑などをひも解くと、チョウには季節変異、地域（地理的）変異、個体変異、突然変異などがある。日本のチョウには年1回の発生よりも、年2～3、4回発生する種類が多い。その多くは、春型・夏型、あるいは夏型・秋型などの2つの季節型をもつ種類が多い。また、春型、夏型、秋型（多くの場合、春型と夏型の中間）に分けられる場合もある。季節型は幼虫期の後半に気温や日長の影響で生じると説明され

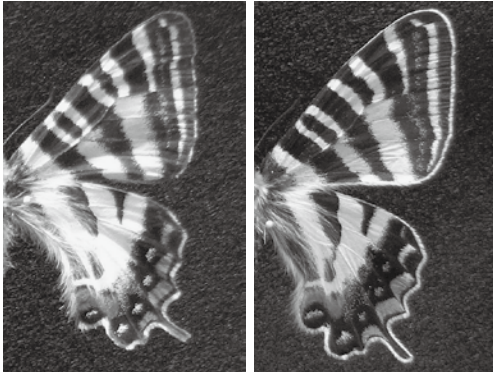


図1 左がノーマルタイプのギフチョウメス、右がイエローバンドメス（外縁の白化が連続している）

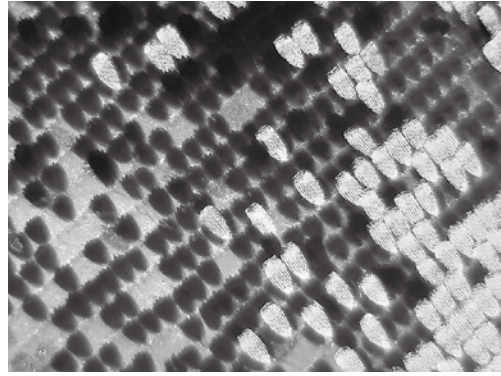


図2 ルリモンアゲハ (*Papilio paris paris*) の後翅表面の実体顕微鏡像

ている。また、地域によって、翅の色彩や模様が微妙に異なり（地域変異）、その変化が連続的であることをクライン現象と称し、マニアであれば誰でも知っている。この連続的なわずかな変異がどうのこうのという話題が尽きず、仲間の集いでは酒が進み、夜も更けて行くのである。例えば年一回早春のみに発生するギフチョウ (*Leudorfia japonica*、日本特産種) の地域変異を求めて、北は秋田から南（西）は山口まで、毎年行脚する猛者がたくさんいる。このギフチョウには地域限局型の遺伝的変異も知られている。とりわけ長野県白馬山麓周辺のみで見られる、翅の縁がすべて白い毛で覆われた続称「イエローバンド」（図1）は有名である。この「イエローバンド」は写真家でナチュラリストでもあった故田淵行男氏が今から40年以上前に季刊誌「アニマ」で最初に紹介したものと考えられる。「イエローバンド」は雌雄同率でおおむね5～10%に出現し、交配を行うと常染色体劣性遺伝形式であることは明らかである。地域の個体群におけるイエローバンド発現遺伝子の比率はハーディー・ワインベルクの法則に従って算出可能である。その希少性とあまりにも清楚な姿がマニアを虜にしてしまうの

である。ちなみに、現在では白馬山麓のギフチョウは「イエローバンド」のみならずすべてが採集禁止であるが、あの長野オリンピックで日本チームが大活躍したあのジャンプ台周辺はかつての大産地であった。なんともやりきれない気持ちである。

チョウの翅の変異においては、白馬山麓の「イエローバンド」のように Genotype-Phenotype Correlation が straightforward に理解できるものはむしろ珍しい。チョウの翅の変異を理解するにはそもそも翅の紋様の構成や発生を理解する必要がある。チョウの翅の紋様は、屋根瓦状に重なった鱗粉（各々は単一色）のモザイク状の配列が作り上げる、いわば自然のおりなす芸術作品である。鱗粉は花弁状の細胞であるが、その先端がソケット細胞にはまり込む構造になっている（図2）。両者は鱗粉母細胞が2回分裂して各々が別々に分化したものである。この鱗粉母細胞の配列パターンは蛹になった直後（2日以内）には前後の翅の基部（合計4ヵ所）にある翅芽（上皮からなる嚢状構造）で決定され、これが羽化後の模様となる。蛹化直後に寒冷ショックを与えると、さまざまなチョウで、斑紋や色彩の変化が認められる。寒冷ホ

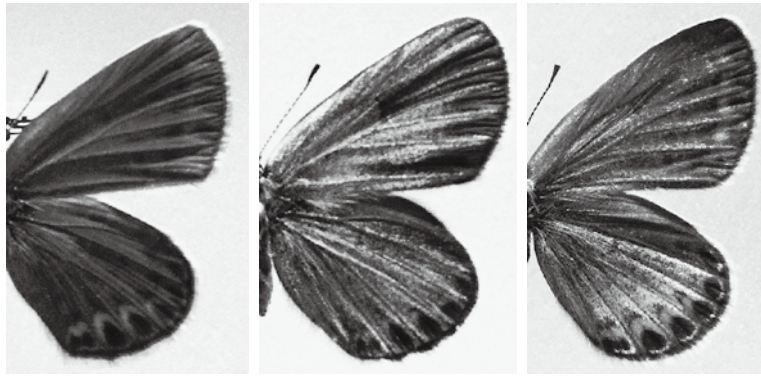


図3 ミヤマシジミメス (左: 非冷却条件、茶褐色の表面。中央、右: 4-6℃ 3週間保存、青紫色の鱗粉が前後に発達)

ルモンの関与がこれまで想定されてきたが、現在はさらなる分子生物学的アプローチが行われている。私は寒冷刺激のタイミングについて十分な知識をもっていなかったが、新潟県の県立病院に3年間勤務していた際、大量のミヤマシジミ *Lycaeides argyrognomom* の幼虫を飼育したことがある (信濃川河川敷はミヤマシジミの多産地)。蛹化からの時間を2時間、6時間、12時間、24時間、48時間と蛹を群分けして冷蔵庫に入れ、その後常温下で羽化させたところ、自然界では全く現れることがない斑紋をもつ雌個体 (自然界では色彩の変化の乏しい茶褐色な表面を有す) が、蛹化6時間以内に冷却したグループから次々に現れて驚いたことがある (統計解析をせずにはほったらかしにしてあり、恥ずかしい限りである) (図3)。いままで、昆虫学においてはゲノム研究は進んでおらず、ホルモン、環境、進化という一言でいろいろな興味ある事象を解決してしまう傾向があった。最近ではカイコのゲノムも解読され、養蚕への応用が期待されている。また擬態 (例: あるチョウの雌が別の毒のあるチョウそっくりな斑紋をもつ変異型を呈すること) の原因が超遺伝子 supergene であることが明らかにされて

いる。今後はエビジェネティックな研究なども期待されると思われる。

ひるがえって、LSの原因のひとつとして *EPCAM* の後半部分の欠失による *MSH2* のプロモーター領域のメチル化が明らかになってきている。“To see is to believe” は「見れば信ずるようになる」と訳せとは、私が一年通った駿台予備校の鈴木長十先生の忘れがたい一言である (鈴木先生は最終講義の直後に肺がんで逝去された)。私は仕事としている遺伝性大腸癌も、趣味のチョウもよく観察してその奥にある遺伝子の変化や異常に少しでも近づきたい (と本能的には思っているであろう)。しかしながら、もっと奥に隠された真実があることを思うと、なんとも無為な時間を過ごしてきたかと残念な気もしないでもない。“To see is a first step to consider differently.” なのかもしれない。

あの世に行く時には捕虫網と三角缶は必ず棺に入れてほしいと子供たちには常々言っているのだが、もうひとつ、次世代シーケンサーも持って行きたくなった。ひとり言にお付き合いいただき、深謝申し上げます。