

○ 遺 伝 す る 癌

広島市南区霞1-2-3 広島大学原医研癌部門
Hiromitsu WATANABE *

Department of Cancer Research, Research Institute for
Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University,
Kasumi 1-2-3, Minami-ku, Hiroshima, 734, Japan

筑 豊 博 物 第 34 号 (平成元年12月) 別 刷

Reprinted from NATURHISTORICA CHIKUHOANA No.34

December 1989

遺 伝 す る 癌

広島市南区霞1-2-3 広島大学原医研癌部門

Hiromitsu WATANABE *

Department of Cancer Research, Research Institute for
Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University,
Kasumi 1-2-3, Minami-ku, Hiroshima, 734, Japan

はじめに

ナポレオンボナパルトは祖父と父が胃癌で死んだので自分も胃癌で死ぬのではないかと悩んでいたそうです。彼は51才でその生涯をセントヘレナ島で終えました。砒素中毒という説もありますが解剖の結果は胃癌であったと言われています。彼の家系は胃癌の多発の家系だったようです。ある1家系は3代29人のうち18人までが癌でした。又、1家系74人の死亡者中20名が腫瘍、30才以上に死んだ女性の10人が乳癌で、その疑いのある人が1名、腹部腫瘍が2名に現れています。G家族というのがありますが25才以上の174人のうち41名に癌、その内訳は男性の19名に胃腸癌が、女性22名のうち子宮腫瘍15名、胃腸腫瘍5名、その他2名でした。母親が乳癌だった場合その娘も乳癌にかかる確率は母親が癌でない人と比べて3倍以上高くなるという報告もあります。このように癌の種類によっては家系的要因の非常に大きいものがあります。別の報告として胃癌患者とその配偶者の親族(父母、兄弟、姉妹)の胃癌発生率を調査した報告があります。

夫婦は一般に年令、社会的条件が似ているが血縁関係にないので患者とその配偶者で比較すれば胃癌が遺伝するかどうか判ります。そこでこの著者は全部で7,000人をも調査しました。その結果、胃癌患者の家族のほうが配偶者の家族よりも1.7倍胃癌が多いことが判明しました。この数字は胃癌が遺伝に関係していると言ってしまうには小さすぎる数字ですし、遺伝でないと言ってしまうには少し

大き過ぎる数字です。最近食生活が癌と関係していると考えられていますが親子の食生活は類似していますのでこの様なことは食事の影響かもしれません。しかし別の考え方として胃癌やその他の癌は遺伝しないが癌になりやすい体質はある程度遺伝するかも知れないことを示唆しているように思えます。12月号のアニメ(頁8、1989、平凡社)に面白い記事がありました。アメリカ合衆国ウイスコンシン大学で地理学を研究しているリチャード・クリークは1975年から1985年までのウイスコンシンの癌の患者の苗字を延べ約4万人も調査しました。もし癌の家系というものが存在するならば、癌患者のなかには特定の苗字の人が集中するはずであると彼は考えました。その結果は白血病と肺癌では患者の苗字が特定であることに気づきました。ちなみに白血病にかかりやすい人はハンソンという姓で、肺癌はムーアさんだったそうです。そこでクリーク博士はこの二つの疾病は発病の素因が遺伝している確率が非常に高いと考えているようです。では本当に癌は遺伝するのでしょうか。前置が長くなりましたが今回は癌の遺伝ではなく遺伝をする癌について述べたいと思います。

1. 遺伝(子)病^{1,2)}

遺伝子病とは遺伝子が病気の発症に関係していると考えられている病気の総称で約50種ぐらいあります。でもこれは全体の癌の約1%程度のものです。この遺伝病の約40%が先天異常です。その発症の原因が遺伝子の突然

変異、又は染色体異常によることが解明されているものから、遺伝子が多少とも関与しているものまでも含みます。ここでは現在はっきり遺伝子病と判っているものをメンデルの遺伝の法則にのっとり優性遺伝をするものと、劣性遺伝をするものに分けて数種述べます。ここでは色々な病気の名前が出てきます。でもこのような病気があるということだけを理解していただき読み進んで下さい。

A. 優性遺伝をするもの

1. 多発性大腸ポリープ症

消化管ポリポシスはポリープ症とも言われポリープ状に限局性隆起を示す腫瘍が多発し、その多くは腺腫から悪性の腺癌になります。腫瘍性ポリープにその危険率が高いのですが、特に家族性大腸腺腫症においては平均40才でほとんど100%の癌化率を示し、又その亜系でガードナー症候群においても十二指腸領域に癌化を見る事が多いようです。この病気はその他に頭蓋骨、下顎骨、長幹骨、上顎骨に多く見られる骨腫と表皮様嚢腫、線維腫、脂肪腫、神経繊維腫等の軟部組織腫瘍とが合併する場合があります。すべての病変を持つものから一種のみしか持たないものがあります。大腸ポリープの癌化率が極めて高く、この病気と確定診断されますと直ちに結腸や直腸が手術的に取り除かれます。又、不幸なことに10才前に出現するようです。ポイツ・ジェガス症候群では十二指腸腺腫に癌化がみられ、若い人のポリープ症においても癌化の増加が指摘されています。又この病気の特徴として唇、口腔粘膜や指等に黒色素沈着があります。更に胃から大腸までの全ての消化管にポリープが生じます。

2. 網膜芽細胞腫

最も高頻度に発生する小児の眼球に見られる悪性腫瘍で30~40%は両側性に出現します。この腫瘍の起源は網膜芽細胞で多くは3才ま

でに発症し、小児の眼が夜に猫の眼のように光ることや斜視、視力不良からこの病気が見つかっています。治療は眼球摘出が行われていて、この子供達は不幸なことに一生盲目で過ごさねばなりません。手術後5年生存率は90%ですが、手術の時期を逸するとこの腫瘍細胞が視神経を伝わって脳内に転移し死亡します。第13染色体の一部が欠失が起こり、この部分に網膜芽細胞腫を起こす遺伝子が乗っている可能性があると考えられています。同じ網膜芽細胞腫でも片眼に出来るものは後天性のものでこれとは無関係です。

3. ウイルムス腫瘍

5才前の乳幼児に発生する悪性の腎腫瘍で結節状を呈し軟骨、骨、筋繊維、脂肪組織など種々の胎児性の組織をその腫瘍の中を含みます。虹彩欠損、肝臓や腎臓などの奇形を伴います。腎臓のみならず副腎や肝臓にも癌が出現します。

4. レックリングハウゼン氏病

神経繊維腫症、神経鞘腫症とも言われていて約3,000人に1人の割合で発生します。全身の皮膚及び皮下に生じる色素斑や末梢神経または交感神経に生じる柔らかい結節軟性繊維腫を特徴とします。時に聴神経、三叉神経、脊髄神経のような中枢神経にも腫瘍が発生します。腫瘍のみならず中枢神経系の異形成や頭蓋骨や脊椎骨の発生異常や発育障害などの病変を伴います。第17染色体の長腕付近にこの病気を起こす遺伝子が存在していると考えられています。

5. 多発性内分泌腺腫

神経外胚葉に由来する一群の細胞が遺伝的に異常分化したもので、腫瘍病変が数種の内分泌器官に出現します。膵臓、膵臓ランゲルハンス島、下垂体前葉、甲状腺、副甲状腺、副腎等に腫瘍が発生します。例えばゾーリン

ガー・エリソン症候群という病気は胃酸分泌作用を持つ消化管ホルモンの1種であるガストリンを産生分泌する腫瘍で通例膵臓に発生します。この病気は胃酸の分泌を促進するように働くガストリンの分泌を高めますので、そのために過酸症となり胃潰瘍となり、治癒が困難です。WDHA症候群は水様下痢、低カリウム血症、無酸症候群と言われ膵臓細胞腫で、この腫瘍から消化管ホルモンであるセクレチンやVIPを異所性に産生する場合があります。インシュリン分泌をしないことにより上記のような病状を呈します。膵腫瘍を摘出しますとこの病気も治癒します。この多発性内分泌腺腫にはその他様々な内分泌腫瘍が出現しますがここではこの2つの病気のみを留めておきます。

B. 劣性遺伝をするもの

1. ブルーム症候群

顔に紅斑ができやすく、日光に対しては過敏で、発育が遅れ、鳥のような顔になる希な遺伝疾患です。この人達は白血病や悪性リンパ腫、消化器の癌が多発します。この病気は染色体切断症候群と呼ばれていて姉妹染色体分体交換が高率に起こるのがこの病気の特徴です。

2. 色素性乾皮症

この病気は生後1～2年以内の小児に見られ、顔面、手足、脊などの皮膚が日光に過敏となり、紅斑を繰り返すうちに次第にそばかす様の色素沈着を生じ、皮膚は乾燥萎縮をします。

更には黒子、皮膚癌や肉腫等がその部に生じます。その原因は細胞が元来持っているDNAの中に存在する修復除去に働く特異的な酵素の一つエンドヌクレアーゼの欠損があるため紫外線損傷の修復が充分出来ない結果と考えられています。この患者は一般に発育も悪く、知能も低いようです。

3. 毛細血管拡張性運動失調

この病気は発育の遅延の他に小脳性運動失調症と皮膚や眼球結膜の末梢血管拡張症を伴います。又、免疫不全を伴い免疫グロブリンの1種IgAの欠損やIgEやリンパ球数の低下も見られます。発癌の頻度も高くリンパ網内系の腫瘍を中心に発生します。染色体分体のギャップ、切断を主とする染色体型の異常の自然発生頻度が高いこと、リンパ球に第14染色体が関与した核型異常を有すクローンを持つことが知られています。

4. フェンコニー貧血

先天性再生不良性貧血の一種ですので当然血球の減少があります。皮膚の色素沈着、指足跡の奇形、小頭症、低身長、性器の発育不全を特徴とします。染色体異常として染色体型のギャップ切断、交換型異常が多発するほか、染色体の核内倍化や染色体の細断現象等が見られます。

このような遺伝的疾患は染色体上の決まった場所に病気を起こす遺伝子の座があり、メンデルの遺伝の法則の通りに次の世代に伝わって行きます。しかし上記の病気の他に父親や母親が受けた配偶子の遺伝子の傷（点突然変異から染色体異常まで色々な段階が含まれますが）は垂直伝搬すなわち傷を受けた遺伝子変化が親から子供に伝わる現象が知られています。そこでまず人の場合から述べます。

II. 人の場合

本当の意味では遺伝ではありませんが妊娠中に薬物や放射線を母親が爆ますと妊娠の時期によって色々と差がありますが、例えば受精の早い時期ですと、着床が旨く行かなかったり、形態形成の時期には時期により異なりますが様々な奇形が生じますし、成長の遅延があります。X線を腹部にあてた場合、生まれて来た子供に白血病が増加する場合もあり

ます。又、妊娠中に合成エストロゲンを母親に与えますと女の子に陰嚢が発生するという有名な報告もあります。

1984年には米国の空軍で枯草作戦に参加した軍人で皮膚癌や肝臓の不調を訴える人が増えています。これらの人とダイオキシンの量との関係は明らかではありませんでした。しかし最近直接遺伝と関係のあるという報告が朝日新聞(平成元年11月6日)に出ています。ベトナム戦争当時、枯れ葉剤に被爆した北ベトナム退役軍人の子供に先天性奇形児の出生率が上がっていることが報告されています。1975年から1978年の間に被爆したグループでは3,147名の子供が生まれ、このうち82名(2.6%)が無脳症やダウン症候群、口蓋破裂などの先天性奇形児、特にベトちゃん、ドクちゃんの2重体児がよく知られています。が生じ、一方被爆していないグループの子供は2,172名でそのうち先天性奇形児は10名(0.46%)と有意の差が認められました。すなわちダイオキシンの毒性が男性から次世代に影響したことを示しています。又アスベストを吸った人の子孫に肺の中皮腫が発生しました。脳腫瘍は化学溶媒にさらされた親から生まれた子供に多いことも知られています。父親が鉛に関係のある仕事に従事している子供に前に述べましたウィルムス腫瘍が多いことや、炭化水素関連物質に関係した仕事に従事している子孫は生後5年以内に悪性の病気で死亡する場合が対照の子供よりも2倍多いという報告もあります。この様にある種の癌ではその原因となる形質が親から子へと生殖細胞を通じて伝わって行く様に思われます。しかしながら父親が仕事場から塵や埃を家庭内に持ち込み、それが原因で子供達に影響したとも考えられます。そこで実験動物でも同様なことが起こるのかについて動物の例を少しお話しします。

Ⅲ. 動物の場合

癌ではありませんが雄親にガンマー線や発癌物質の1種のENU(これは神経を含む多くの臓器に腫瘍を起こす物質ですが)を与え正常な雌と交配させその仔(F₁)を詳しく調べますと、白内障や骨格異常が見られました。エタノールやある種の麻醉薬にさらされた親から産まれたF₁は出産数が少ないとか、出生時の体重の減少や乳児期の生存率の減少を引き起こすことが知られています。リンパ腫や白血病の治療薬のメルファランを人の治療量と同じ割合でラットの雄に与えた後正常な雌と交配しますと着床の減少や、様々な奇形が出現しました。

大阪大学の野村大成教授³⁾は10年の歳月をかけ約2万匹のマウスを使用し親の遺伝子の傷が子孫に伝わるかという膨大な研究を行いました。X線を雄の生殖細胞に照射し、その後すぐに未照射の雌と交配しますと精子の細胞期(交配の1から7日前)に照射したことになります。又、2週間後(交配の15から21日前)に交配させますと精子細胞期に照射したことになります。更に、64日後に交配しますと精原細胞期に照射したことになります。精子期や精子細胞期に照射した雄に正常な雌と交配させますと線量依存性に優性致死が増加しました。しかし精原細胞期に照射しても優性致死はあまり変化しませんでした。更に妊娠後期の動物を調べてみますと精子及び精子細胞期に照射した場合や精原細胞に照射しても奇形は希でした。このようなことはKirkとLyon⁵⁾によっても他の系のマウスを用いて調べられていて同様な結果が認められています。

更に両親にX線や化学物質で処理をし、F₁として産まれた仔を育て8カ月目に屠殺します。すると精子期に照射を受けた雄と正常な雌の交配で産まれたF₁には腫瘍が線量依存性に増加しました。³⁾この腫瘍の80%は肺の腫瘍でしたが、卵巣腫瘍、リンパ球白血

病、腎腫瘍、リポーマ、甲状腺腫瘍、肝腫瘍等も出現しました。精子細胞でも精原細胞でも同様に肺腫瘍が増加しました。一方雌に照射しますと或時期から不妊になりますので照射直後から交配する実験が組まれました。優性致死は360ラドまでは直線的に増加しますが504ラドではその発生率は減少しました。奇形の発生率も線量依存性があり精細胞よりも感受性がありました。これら奇形は口蓋破裂、小人症、外脳症、腹壁破裂、横隔膜ヘルニア、尾や眼の奇形が含まれます。更に、腫瘍発生も線量依存性に増加しました。でも分割照射をしますと卵には修復能力がありますので腫瘍の発生は減少しました。

又、ウレタン処理を父親に行いますと優性致死や奇形は増加しませんでした。でも癌の発生率は増加しました。⁴⁾ このことは放射線と化学物質との差であろうと考えられます。

216ラドのX線を受けた親からのF₁にウレタンを与えますと18.0%の仔に肺腫瘍が生じました。即ち癌突然変異だけでは弱い発癌力しか示しません突然変異を持った仔マウスにウレタンやその他の癌発現を増幅するような因子が働くと癌だらけのマウスが出来るようです。³⁾ Tomatis等は⁶⁾ 雄ラットにENUを交配の前に与え雌と交配させました。受精率は低くF₁の死亡率が増大し離乳後の生存率は無処置の動物と同じでしたが、神経腫瘍の発生率はENU処理をして産まれた仔のほうが大でした。又次のような実験があります。DMBAと言う皮膚に癌を起こす化学発癌物質を妊娠17~19日に母親に処理しF₁やF₂に皮膚癌のプロモーターであるTPAを皮膚に塗ります。F₁には37.3%のF₂には19.7%の皮膚癌が生じました。ちなみに対照群のDMBAの処理をしないでTPAのみ与えた群の皮膚癌の発生率は僅か6.6%でした。この実験ではDMBAは胎盤を通り胎児に行きこの遺伝子の傷が遺伝的に伝わって行

くことを示しています。⁷⁾ 更に最近ロシアの学者Vorobtsova等は⁸⁾ マウスに4.2Gy照射し雌と交配させ、F₁にウレタン処理をしますと肺腫瘍の発生が増大することを見出しました。私達も最近雄のマウスに²⁵²Cf中性子を照射し正常な雌と交配しそのF₁に肝腫瘍が親に照射していない対照群に比較し多発するという結果を得ました。

この様に親の受けた遺伝子の傷が子孫に伝わって行く場合もあることが動物実験で証明されました。人でもこのようなことが起こっていることが推察できます。ではその機構はどうなっているのでしょうか？ 結論から言いますと今のところまだ何も判っていません。遺伝子の傷が生じたため突然変異である遺伝子の発現が起こるとか、抑制遺伝子が染色体の欠失のために失われるためある癌遺伝子を含めた遺伝子が発現し易くなると考えられます。致死を引き起こすような大きな遺伝子の変化は考えられませんが多分遺伝子の小さな変化と思われる。どうしてこの様な遺伝子の傷により生じた新しい遺伝子が子孫に伝わるかという考えかたは最近遺伝子工学が盛んとなり色々な遺伝子を受精卵の中に入れ遺伝的に新しいネズミを作る(コンジュニックマウス)研究が行なわれていますが、この際これら導入した短い遺伝子は子孫に伝わる事が知られています。この考え方と同様に親に生じた遺伝子の傷が生殖細胞を通じて仔に伝わることも理解出来るかも知れません。

おわりに

大変恐い事になってしまいました。この文章を書き初めたときには遺伝する癌が少しはあると思っていましたが、これ程調べられているとは思いませんでした。不思議なことに新聞や雑誌等の皆さんが普通に目を通すような読み物にまでも触れられているのにはびっくりしました。

1989年10月7日から10月10日までノーベル賞を受賞した核戦争防止国際医師会議世界大会が広島で開催されました。その中で『放射線の影響に関する最近情報』と言うシンポジウムで被爆者の子供への影響について放影研の吉本等は『胎内被爆児の癌発生率は非被爆者の3.9倍になる』と言う推定データの発表が行われ、併せて被爆2世の遺伝の問題に触れ『今のところ発癌のリスクの目だった増加は見られない』と報告しました。この問題、すなわち被爆者の受けた遺伝子の傷が子孫に伝わるかどうかは大変な問題です。更に研究を進めて行くことにより、どの様な機序で子孫に伝わって行くかについての問題は解決されるでしょう。このようにある特殊な癌もしくは癌になり易い体質は遺伝するかもしれませんが、でもあまり神経質になる必要はありませんが、やはり癌のある家系の人は早期発見の対策をたて定期検診は欠かさずに受けるようにしたほうが良いのかもしれませんが。

謝 辞

御助言を賜わった広島大原医研伊藤明弘教授に深謝します。

文 献

- 1) 最新医学大辞典、医歯薬出版.1987.
- 2) 小林博他：癌と遺伝、講談社サイエンスフィク.1981
- 3) Nomura, T. : Nature, 296, 575-577, 1982.
- 4) Nomura, T. : Cancer Res., 35, 364-266, 1975.
- 5) Kirk, M., Lyon, M. F. : Mut Res, 125, 75-85, 1984.
- 6) Tomatis, L., 他 : Int. J. Cancer, 28, 475-478, 1981.
- 7) Napalkov, A. 他 : Carcinogenesis, 8, 381-385, 1987.
- 8) Vorobtsova, I. E., Kitaev, E. M. : Carcinogenesis, 11, 1931-1934, 1988.