

総	説
---	---

小児がんと遺伝

Pediatric Cancer and Heredity

小川 淳

Atsushi OGAWA

要 旨

近年の分子生物学の発展に伴い遺伝的な背景をもった小児がんの発癌メカニズムについてより深い理解が得られてきている。本稿では各遺伝形式の代表的な高発癌疾患の病態について概説を試み、加えて少数例ながら自験例を紹介することにより理解の一助としたい。

はじめに

小児がんの子供をもつ親の心にこんな疑問が生じたとしてもそれはごく自然なことである。たとえば「この子の病気の原因は私からの遺伝なのだろうか」或いは「兄弟たちが同じ病気になることは無いのかしら」といった疑問である。一般的に遺伝的な高発癌素因が関与した小児がんは希である。しかしある種のがんにおいては遺伝的素因がその発症と密接に関与していることが分子生物学の進歩により解明されている。そこで本稿では現時点で発癌のメカニズムに遺伝的な要因が関わっている小児がんについて概説をこころみ、後半で少数例ながら自験例の紹介をしたい。

小児がんにおける遺伝的高発癌素因

発癌にDNAの多重変化が関わっていることは多くの実証がなされている。しかし多くの小児がん細胞においてDNAの体細胞変異が証明されているにもかかわらず、明らかに遺伝性を示す小児がんの割合はごく少ない。

ここで使用している「遺伝性」とは二つの事柄を意味している。一つは親から子に遺伝的な変化が伝播すること。もう一つは授精前の卵と精子に起こった構造的な変異により生ずる遺伝的な変化である。後者の例としてはダウン症候群のように数的な染色体の異常や、RB1のような癌抑制遺伝子に新規の (de novo) 変異が起こった場合の家族歴を欠いた遺伝的高発癌素因といった病態を上げることが出来る。

小児がんの癌腫により遺伝性を示す患者の割合は

大きく異なっている。副腎癌, optic glioma, 網膜芽細胞腫などでは40%から50%の患者に遺伝性を認めるが, 腎芽腫では3%から5%であり, 白血病においては2.5%から5%されるがその多くはダウン症や neurofibromatosis 1 (NF1) に合併するものである¹⁾。さらに神経芽細胞腫において遺伝性を認めることは極めて希である²⁾。

高発癌素因に関する遺伝形式は大きく分けて三つが知られている。一つには染色体異常である。二つ目はメンデルの遺伝形式をとるもので常染色体優性, 常染色体劣性, X連鎖性などが知られている。三つ目はメンデルの遺伝形式に従わないもので多因子遺伝病, ミトコンドリア異常症, 遺伝子刷り込みによるものなどが上げられる (表1参照)。以下この分類にそって代表的な疾患について概説したい。

染色体異常 (数的異常)

ダウン症候群

ダウン症候群に白血病が合併しやすいことはよく知られており少なくとも一般人口の発症率の20倍の頻度と報告されている³⁾⁴⁾。21トリソミーはde novoの白血病においても認められる染色体異常であることから21染色体の過剰が白血病原性を引き起こしているものと考えられている。

ダウン症候群の患児に発症する白血病は6割がリンパ球系で4割が骨髄球系とされているが, 一般的な小児白血病の発症割合が8割リンパ球系, 2割骨髄球系であるのと対照的である³⁾。また骨髄系の白血病の大半を急性巨核芽球性白血病 (AMKL, FAB分類 M7) が占めることが特徴的である⁵⁾。

表1 小児がんと遺伝

1. 数的な染色体異常 ダウン症候群 性染色体異常 (クラインフェルター症候群等)	Neurofibromatosis 1 (NF1), von Recklinghausen disease Neurofibromatosis 2 (NF2) Von Hippel-Lindau病 Gorlin-Goltz症候群
2. 構造的な染色体異常 WAGR症候群 (Wilms' Tumor, Aniridia, Genital Abnormalities, and Mental Retardation)	4. 常染色体劣性疾患 Xeroderma Pigmentosum Cockayne症候群 Trichothiodystrophy Helicase disorders Bloom症候群 Werner症候群 Rothmund-Thomson症候群 Ataxia-Telangiectasia Premature Chromatid Separation症候群
3. 常染色体優性疾患 網膜芽細胞腫 Li-Fraumeni症候群 Multiple Endocrine Neoplasia 家族性白血病 家族性大腸癌 家族性大腸腺腫症 若年性ポリポーシス Turcot症候群 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 母斑症	5. 遺伝子刷り込み現象 Beckwith-Wiedemann症候群 Paranglioma

21番染色体上のどの遺伝子が白血病の発症に関わっているのかまだ解ってはいない。多くのタイプの白血病で異常の認められるAML1遺伝子(21番染色体上に存在する)はその第一候補であるが確認は得られていない⁶⁾。GATA-1遺伝子は赤芽球と巨核芽球の成熟に関与する転写因子であるがダウン症候群のAMKL細胞において高頻度にその変異が報告されている。また新生時期のダウン症候群患児に発症するtransient abnormal myelopoiesis (TAM)細胞においても高頻度にGATA-1遺伝子の変異が認められる⁷⁾。これらのことからGATA-1の変異はダウン症候群の白血病の発症に関わる一連の遺伝子変化において初期段階に位置しているものでたぶん胎生期に起こったと考えられる。興味深いことにGATA-1の変異はダウン症候群に合併した急性リンパ性白血病など他のタイプの腫瘍細胞には認められない。同様に非ダウン症候群の白血病においても認められない。

一方ダウン症候群における固形腫瘍の発症率は高率ではない。そればかりか乳癌の発症率が低値であることも欧米では報告されている³⁾。

染色体異常 (構造的異常)

WAGR症候群 (Wilms' Tumor, Aniridia, Genital Abnormalities, and Mental Retardation)

腎芽腫, 虹彩欠損, 泌尿生殖器奇形, 精神発達遅延を主徴とするWAGR症候群には11q13領域の染色体欠損を認め, この領域よりWT1遺伝子が単離されている⁸⁾。腎芽腫と診断された患児の1%~3%に虹彩欠損が合併することが報告されている。

WAGR症候群患児においてはWT1遺伝子が完全に欠損しているか或いは部分的に欠損しており, いずれ

にしる一つのアレルからはWT1蛋白は合成されない。一方腎芽腫と重症の泌尿生殖器奇形を主徴とするDenys-Drash症候群においてはWT1遺伝子の点変異を認めることが解った。点変異によって生じた変異蛋白がより重症の奇形を生じる興味深い実例である。

しかし孤発性の腎芽腫においてWT1の体細胞変異を認める割合は10%程度にすぎない。一方家族性の腎芽腫家系からはWT1遺伝子の変異は見つからず, まだ単離されていないものの他の遺伝子の関与が示唆されている。腎芽腫の発癌メカニズムについては未解決の領域が多く残されているのが実状といえよう。

虹彩欠損の患児に染色体のFISH (fluorescent in situ hybridization) 法を用いた検索によりWT1遺伝子欠失を認めた場合には腎芽腫の発症を念頭において慎重な経過観察が必要である⁹⁾。

常染色体優性疾患

網膜芽細胞腫

常染色体優性の遺伝性悪性腫瘍群の知見の多くは網膜芽細胞腫から得られたものである。Knudsonは網膜芽腫の発症について数理的な解析を行い, 両側性網膜芽細胞腫が遺伝性の疾患であり, すでに生まれながらに“one hit”を受けているとの仮説をたてた¹⁰⁾。つまり両側性腫瘍の場合にはもう“one hit”の変異が生じるだけでよいが, 片側性腫瘍の場合には“two hit”が必要となるのである。

遺伝性網膜芽細胞腫の特徴は, より早期に発症する点と両側性や多発性の腫瘍を認める点である。ただし15%程度は片側性である。また網膜芽細胞腫を克服した後にも骨肉腫や黒色腫を高率に発症するこ

とが知られている。

13q14を欠失した網膜芽細胞腫の解析より原因遺伝子としてRB1が同定された¹¹⁾。これは全長200kbの比較的大きい遺伝子で、遺伝子産物であるRB1蛋白は、928個のアミノ酸よりなり、細胞周期のG1期からS期への進行を抑制する機能がある。よってRB1遺伝子は癌抑制遺伝子として働いており、網膜芽細胞腫が発症するためには両方の対立遺伝子に変異が生じてRB1蛋白の機能が欠損することが必要である。

遺伝性網膜芽細胞腫では、生殖細胞にすでに片側のRB遺伝子の変異(Germline Mutation)が存在し、もう一方のRB遺伝子の変異が体細胞レベルで網膜細胞に加わる(Somatic Mutation)ことにより発症していた。これに対して、非遺伝性の腫瘍では網膜細胞に2つの変異が体細胞レベルで独立して生じていた。以上のことが分子生物学的に確認されて上述したKnudsonの“two hit theory”の仮説が正しいことが証明されたのである¹¹⁾。

母 斑 症

神経線維腫症 (neurofibromatosis 1 (NF1), von Recklinghausen disease)

NF1はカフエ・オ・レ斑、皮膚の神経線維腫、脊椎の側弯、虹彩小結節などの多彩な臨床症状で知られている。また発症率は低いものの悪性末梢神経鞘腫瘍、星状細胞腫、横紋筋肉腫、骨髄系の白血病などの悪性腫瘍を認める事があり注意が必要である¹²⁾。原因遺伝子であるNF1は17q11.2に位置し350kbpにまたがる巨大な遺伝子である。遺伝子産物neurofibrominには細胞増殖を抑制する働きがあることよりNF1遺伝子は癌抑制遺伝子の一つに数えられている¹³⁾。

骨髄系の白血病としては急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖症候群などの発症がみられる。これらの血液腫瘍細胞においてはNF1遺伝子の欠損が認められる。血液細胞は神経堤由来の細胞ではないが、マウスのモデルではneurofibrominが血液幹細胞の増殖を制御していることが確かめられている。これらのことよりNF1遺伝子が骨髄系の悪性腫瘍においても癌抑制遺伝子として働いていることは間違いないようである¹⁴⁾。

両親のどちらかがNF1である場合、浸透率は100%と考えられていることより、子供の50%に遺伝する。しかしNF1発端者のうち半数以上は新規の変異による症例であり、両親は正常である。

常染色体劣性遺伝

Ataxia-Telangiectasia

小脳失調、不随運動、結膜の血管拡張、免疫不全症などの症候で知られる本疾患には高率で白血病、リンパ腫、脳腫瘍等の悪性腫瘍が合併する。本疾患

の死因としては免疫不全に伴う、呼吸器感染症と悪性腫瘍である¹⁵⁾。

原因遺伝子であるATMは11q22-q23に位置する。染色体DNAは、放射線などの外的な要因だけではなく活性酸素といった細胞内の因子によって絶えず傷を受けている。こうしたDNAの傷は、突然変異を蓄積して最終的にがん化の原因となる。これに対して生体はDNAの傷を修復して染色体を安定に保つ染色体安定化機構を進化の過程で備えてきた。DNAに傷が入ると、ATMがこれを感じて、がん抑制遺伝子p53とDNA修復遺伝子NBS1をリン酸化することが明らかになった。リン酸化したp53は細胞周期の進行をいったん停止させ、その間にNBS1によってDNAが修復されることがわかった。一方、DNAの傷が大きくて修復不能のときは、ATMはp53を介して細胞にアポトーシスと呼ばれる自爆死を引き起こして、がん化を防いでいることがわかった¹⁶⁾。

これらのことより、本疾患に合併した悪性腫瘍の治療には、化学療法や放射線療法に起因した急性毒性や2次癌について考慮した特化された治療が必要である。

Premature Chromatid Separation (PCS) 症候群

PCSとはすべての染色分体が弓状の形を保ったまま分離する現象である。末梢リンパ球より作成した染色体標本で、200核板をスクリーニングして50%以上にPCSを認めた場合に病的な意義があるとされ、PCS症候群と定義されている。PCS症候群の染色体では同時に45, 47, 48など数の異常を認めることが多く。これをMVA (mosaic variegated aneuploidy) と呼ぶ。

PCSを3-49%に認める場合はheterozygoteとされ、MVAはなく無症状である。PCSを50%以上に認めるPCS症候群の場合には子宮内発育遅延、小頭、Dandy-Walker complex、小脳虫部の低形成、難治性痙攣、横紋筋肉腫、Wilms腫瘍(早期発症、両側性)、急性白血病(年長児)を認め、大多数は2歳以前に死亡している。

PCS症候群の責任遺伝子としてBUB1Bが同定された。BUB1Bはmitotic spindle checkpointに極めて重要な役割を担う遺伝子で、その変異がPCS、MVAを来す原因とされる。Hanksらの米国よりの報告では、PCS症候群の患者ではBUB1Bの一方のアレルにnonsense mutationが、もう一方のアレルにmissense mutationをみとめ、機能が低下したBUB1B蛋白が産生されていた¹⁷⁾。missense mutation + nonsense mutationを認めた個体をcompound heterozygoteとよび遺伝形式は常染色体劣性の形式をとるが、発症のメカニズムは異なっている。

Matsuuraらによる本邦からの報告ではPCS症候群

の患者では変異のないBUB1BmRNAおよび蛋白の発現レベルが低下していた¹⁸⁾。一方のアレルにnonsense mutationを認めたがもう一方のアレルの遺伝子レベルでの変異は同定されず発現低下の原因は不明であった。

当科での経験例 (表2参照)

ここで少数例ながら当科で経験した「遺伝」が関与した小児がんの症例を紹介する。表に一覧を提示した。ダウン症候群に発症した白血病症例については例数も比較的多く幾度か報告を行ったので割愛した。

表2 症例一覧

症例番号	診断(腫瘍性疾患)	診断(原疾患)	性別	特徴
1	網膜芽細胞腫	—	女性	片側性網膜芽腫であるが家族歴に骨肉腫
2	網膜芽細胞腫	—	女性	両側性網膜芽細胞腫。家族歴無し。体細胞にて第13番染色体長腕欠損を認めた。
3	網膜芽細胞腫	—	女性	両側性網膜芽細胞腫。家族歴無し。
4_1	悪性末梢神経鞘腫瘍	神経線維腫症1	男性	
4_2	膠芽腫	神経線維腫症1	男性	
5	悪性リンパ腫	ataxia telangiectasia	男性	乳癌の家族歴無し。
6	横紋筋肉腫	染色体体早期開離症候群	男性	家族歴無し
7	腎芽腫	染色体体早期開離症候群	男性	家族歴無し

症例1から3は網膜芽細胞腫例である。悪性腫瘍の家族歴と両側性の症例を遺伝性としてまとめた。家族歴を欠いた両側性網膜芽細胞腫の患者さんの両親から、次に生まれてくる子供が網膜芽細胞腫を発症する危険率については、様々観点からの考察が必要である。まず本当に家族歴が無いかを確認する必要がある。RB遺伝子のGermline Mutationがあっても網膜芽細胞腫の発症率は100%ではなく、網膜の良性腫瘍を発症して自覚症状無く自然消退しているケースも知られている。そこで両親の眼科的診察により網膜に癥痕性の病変を認めた場合などはその親がRB遺伝子のGermline Mutationの保持者である可能性が高い。この場合、次子の網膜芽細胞腫の発症率は45%と報告されている。両親の精査によっても家族歴が証明されない場合は、授精前の精子あるいは卵子での新規のRB遺伝子変化によるものと考えられる。この場合の次子の網膜芽細胞腫の発症率は6%前後になることが経験的に知られている。理由として父親の精子におけるモザイク現象が成り立っているとの推測がなされている。

症例4は悪性末梢神経鞘腫瘍と多発性の膠芽腫を発症した。神経線維腫症では症状の重症度や発症年齢に著しい個人差を認めることが知られている。小

児期に悪性腫瘍をそれも重複癌を発症するケースは極めて希と思われるが、神経線維腫症自体は頻度の多い疾患だけに注意が必要である。

症例5も比較的まれな例である。

症例6と7は共に悪性腫瘍の精査過程で染色体体早期開離症候群と診断された例である。

ま と め

遺伝的背景をもった小児がん患者の臨床は通常の小児がん患者に対する対応に加えて、特殊な臨床像、特化された治療の必要性、遺伝的背景の検索の必要性やそれを実行するに当たって解決すべき倫理的問題点等々専門的な知識ときめ細やかな対応の必要な領域である。本小論からそのような理解が得られれば幸いである。

文 献

- 1) Narod SA, Stiller C, Lenori GM: An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 63: 993-999, 1991.
- 2) Maris JM, Matthay KK: Molecular Biology of Neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 17: 2264-2279, 1999.
- 3) Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M: Risks of leukemia and solid tumors in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 355: 165-169, 2000.
- 4) Lange BJ: The management of neoplastic disorder of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol.* 110: 512-524, 2000.
- 5) Avet-Loiseau H, Harausseau J-L: Clonal hematologic disorder in Down syndrome. A review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 17: 19-24, 1995.
- 6) Izraeli S: Leukaemia-a developmental perspective. *Br J Haematol.* 126: 3-10, 2004.
- 7) Wechsler J: Acquired mutation in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet.* 32: 148-152, 2002.
- 8) Little M: what has the last decade told us? *Bioassays* 21: 191-202, 1999.
- 9) Green DM: Screening of children with hemihypertrophy, aniridia, and Beckwith-Wiedemann syndrome: a report from the National Wilms Tumor Study. *Med Pediatr Oncol.* 21: 188-192, 1993.
- 10) Knudson AG Jr: Mutation and cancer statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 68: 820-823, 1971.
- 11) Friend SH: A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 323: 643-646, 1986.
- 12) Matsui I: Neurofibromatosis type 1 and childhood. *Cancer* 72: 2746-2754, 1993.
- 13) Viskochil D: Deletions and a translocation interrupt a clonal gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 62: 187-192, 1990.
- 14) Zang YY: Nfl regulates hematopoietic progenitor cell growth and ras signaling in response to multiple cytokines. *J Exp Med.* 187: 1893-1902, 1998.
- 15) Gatti RA: Ataxia-telangiectasia: an interdisciplinary approach to pathogenesis. *Medicine* 70: 99-117, 1991.

- 16) Savitsky K : A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 268 : 1749-1753, 1995.
- 17) Hanks S : Constitutional aneuploidy and cancer predisposition caused by biallelic mutations in BUB1B. *Nat Genet.* 36 : 1159-1161, 2004.
- 18) Matsuura S, : Monoallelic BUB1B mutations and defective mitotic-spindle checkpoint in seven families with premature chromatid separation (PCS) syndrome. *Am J Med Genet.* 140 : 358-67, 2006.