

8. がん遺伝子診断の現状と将来

—絨毛性腫瘍—

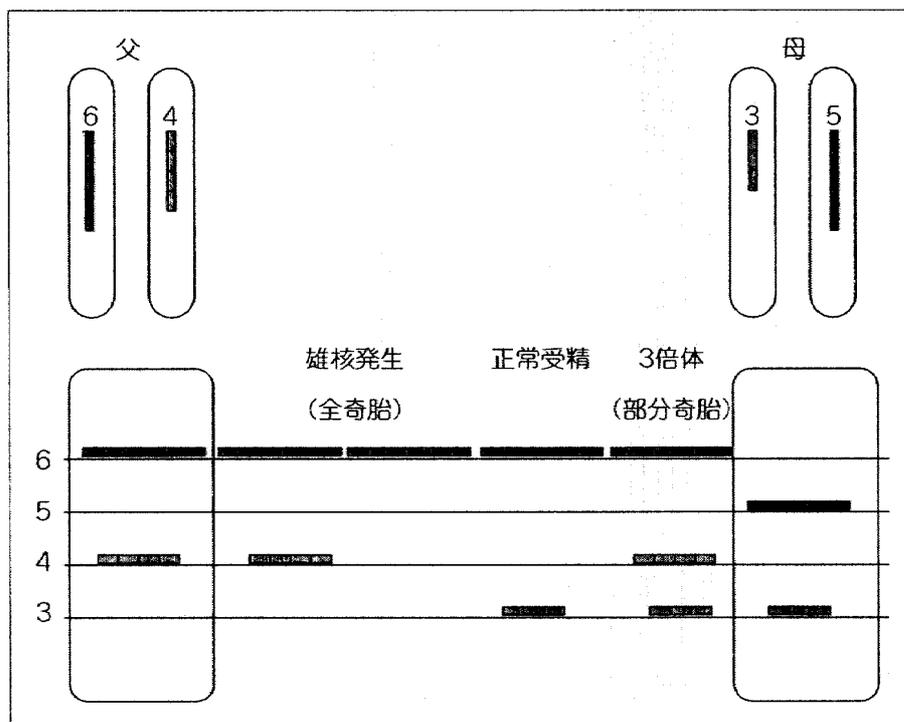
九州大学生体防御医学研究所
生殖内分泌婦人科講師
加藤 秀則

座長：九州大学生体防御
医学研究所教授
和気 徳夫

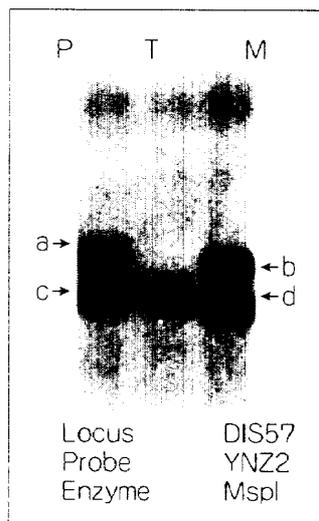
絨毛性腫瘍の発生は、受精とその後の発生形態の異常を基とするため、他の上皮性腫瘍と異なり特異な発生機構をもつものと思われる。このため、他の婦人科癌でみられるような遺伝子異常を診断に応用することはできず、また腫瘍発生に関与する遺伝子異常はいまだほとんど不明である。したがって現時点での遺伝子診断は、その発生機構の特異性より、部分奇胎との鑑別診断と発生起源の診断が主体であり、これを第1,2章で、さらに現在我々が行っている絨毛癌発生に関与する未知の遺伝子の検索を第3章に述べる。

全胎状奇胎と部分奇胎の鑑別

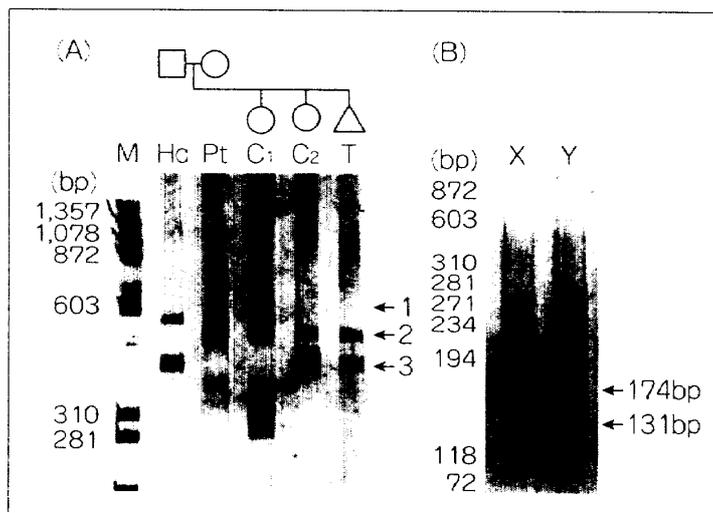
全胎状奇胎の10%は続発変化を起こし、一方部分奇胎のほとんどは続発変化を起こさないことより、両者の鑑別は患者管理上極めて重要である。これは肉眼的にすべての絨毛が水腫化しているか否か、また胎児成分が存在するか否かによって行われてきた。病理学的な栄養膜細胞の増殖形態や囊胞の形状なども参考とされる。しかしながら、実際には鑑別の困難な例にしばしば遭遇する。両者の鑑別をより客観的に、確実にを行うため遺伝子診断が有用である。胎状奇胎は1あるいは2精子が卵と受精した後、卵側（母親側）のゲノムが不活化されてしまい、父親のゲノムのみから成る雄核発生を原因とする。一方部分



(図1) 多型マーカーを使ったゲノムの由来の鑑別



(図2) 全奇胎の遺伝子診断
P: paternal DNA, T: mole
M: maternal DNA



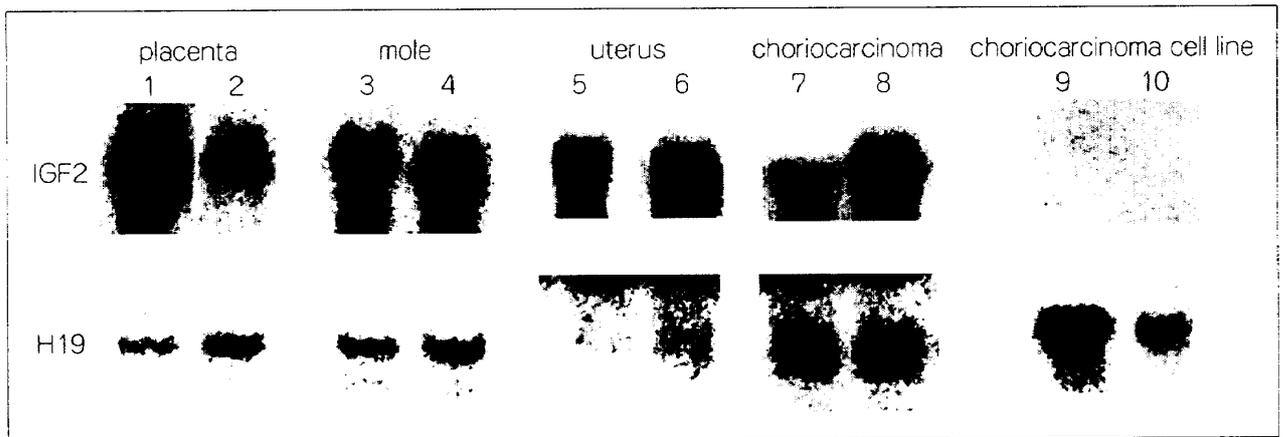
(図3) 絨毛癌発生起源の解析
(A) MCT118遺伝子, (B) X,Y 特異的増幅遺伝子 (DMD, SRY 遺伝子), M: ϕ X174/Hal III, Hc: 配偶者のPCR産物, Pt: 患者のPCR産物, C₁: 第1子のPCR産物, C₂: 第2子のPCR産物, T: 腫瘍のPCR産物.
症例24 (42歳)
1. (24歳) 正常女兒分娩, 2. (26歳) 正常女兒分娩

奇胎は多くの場合2精子と1卵子の受精から成る3倍体である。この発生原因の違いを遺伝子診断に応用できる。図1にその原理を示す。ヒトの染色体にはある一定の塩基配列が繰り返す領域が散在し (VNTR, マイクロサテライトマーカー, STS マーカーと呼ばれるものがこれにあたる), その繰り返しの回数が個人によって異なる。例えばあるマーカーが父の場合それぞれの染色体で4回と6回の繰り返しであり, 母のそれが3回と5回であったとする。これをPCR等の手法で増幅し電気泳動すると, 対応する位置にバンドが観察される。全奇胎は雄核発生であるから父と同一の1本か2本のバンドがみられる。部分奇胎は典型的には母由来のバンド一つと父由来の6と4のバンドから成る3倍体を示す。正常受精の場合はそれぞれから1本ずつの2本のバンドから成る。図2は, 肉眼的に一部の絨毛が棍棒状に水腫化し病理学的にも栄養膜細胞の増生も弱く部分奇胎と考えられた症例の遺伝子診断である。水腫化した絨毛のDNAであるTでは父親PのCのバンドのみから成り, 結局全奇胎と診断された。

最近正常妊卵と全奇胎の双胎例 (雄核奇胎合併妊娠) が注目されている。肉眼的定義からすれば部分奇胎とみなしうるが, 遺伝子診断を利用して両者を確実に鑑別することは雄核奇胎合併妊娠の50%が続発変化を起こすという千葉大学の松井らの報告からも, 患者管理上極めて重要である。

絨毛癌の発生起源の遺伝子診断

従来病歴上の先行妊娠が, その絨毛癌の発生起源であろうと推測されてきた。これを遺伝子診断を用いて解析検討することは, 絨毛癌の癌化機構の解明のみならず, 臨床的な絨毛癌の取り扱いについても有用な知見をもたらす。このために, ①全奇胎後の絨毛癌9例, ②正常受精 (分娩および流産) 後12例, ③非妊娠性 (卵巣原発) 3例, の発生起源



(図4) H19の発現

を解析した。図1の原理にのっとりどのような受精形態がその絨毛癌の原因となっているかを分子生物学的に決定できる。図3にその1例を示す。この症例は前2回の女児分娩のあと絨毛癌を発症した。遺伝子診断では癌(T)は2と3の両親由来のバンドで構成され正常受精由来であることがわかる。しかし(B)で示すようにXとYゲノムの増幅も陽性で、前2回が女児であったことより、病歴上の妊娠歴とは別個の受精から発生したと考えられた。このような解析の結果、先行妊娠が全奇胎の9例中8例で全奇胎が発生起源であり、全奇胎の高い続発変化のリスクが再確認された。また正常分娩後の7例のうち先行妊娠と起源が一致しないものが3例あり、不顕性の流産などの病歴上認識されない妊娠も正常産と同様のリスクをもつと考えられた。さらに非妊娠性と考えられた、純型の栄養膜細胞から成る絨毛癌では母由来のゲノムのみから成り雌性発生であることが確認された。また母親由来の一つのゲノムと二つのゲノムが混在することより、第1次減数分裂終了以前の卵から発生していることも明らかとなった。

絨毛癌と癌関連遺伝子

多くの上皮性癌で変異の認められる癌抑制遺伝子であるp53の異常は絨毛癌では観察されない。また、最も多く変異のみられる癌原遺伝子であるrasの変異も同様であり、絨毛癌には他の上皮性癌と異なる特異な発生機構が存在することが示唆される。多くの絨毛癌は雄核発生の胞状奇胎から続発するため、父親ゲノムの選択的継承と、そのために起こる半数から全ゲノムでのホモ接合性を遺伝的特徴とする。後者の特徴から、もし精子がある癌抑制遺伝子の変異をもてばホモ接合性のために正常遺伝子は存在しなくなり、通常の体細胞では一方の変異に続く他方の正常部分の欠失という時間のかかる変化が一度に起こってしまう。絨毛癌に関係する癌抑制遺伝子を、正常ヒト染色体の移入で検索したところ、7番染色体がその活性をもつことが明らかとなった。絨毛癌組織での検討からその長腕の近位部に高率に両側アリルの欠失が観察されたことより、この部位に絨毛癌抑制遺伝子が存在すると考え単離をすすめている。

H19という遺伝子は遺伝的刷り込み(インプリンティング)を受ける遺伝子として知られ、その変異はウイルス腫瘍やいくつかの上皮性癌の発生に関与する。H19のインプリンティングとは、正常体細胞では母親由来のH19の遺伝子座のみ発現し、父由来は発現しないというルールである。このルールからいくと、雄核発生由来の胞状奇胎、絨毛癌ではH19は全く発現しないことになる。ところが、我々の観察では、図4に示すように胞

状奇胎，絨毛癌でH19は発現しており，特に絨毛癌では発現が高い．このインプリンティングルールの解除は，H19の発現調節領域の遺伝子異常によることが明らかとなっており，絨毛癌化と関連すると考えている．以上の絨毛癌に特異な癌化分子機構が同定されれば，癌化の診断，治療効果の判定，患者のフォローアップ等に応用が広がっていくものと思われる．