

先天性骨髄不全症候群と悪性腫瘍

(文責 小児科 渡邊健一郎)

何故癌になるのか。発癌機構の研究は日進月歩であるが、未だ全容が解明されたわけではない。しかし、癌患者の中には、遺伝的に癌になりやすい素因があつて癌を発症するものがある。こうした遺伝的に高発癌性を呈する疾患は Cancer predisposition syndrome とよばれ、Li-Fraumeni 症候群、家族性網膜芽細胞腫、家族線腫性ポリポーシス等が知られている。これらは決して頻度は高くないが、発癌のメカニズムについての数々の重要な知見を与えてくれる。

一方、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群といった骨髄不全を本態とする血液疾患の中にも、遺伝的な素因によっておこるものがある。これらは、先天性骨髄不全症候群と呼ばれ、Fanconi 貧血、Diamond-Blackfan 貧血、Shwachman-Diamond 症候群、先天性好中球減少症などがある。これらの疾患では、骨髄異形成症候群から白血病に移行するリスクが高いことが特徴である。また、特に Fanconi 貧血、Diamond-Blackfan 貧血では、固形癌の発症リスクも高いことが知られている。このことから、先天性骨髄不全症候群は Cancer predisposition syndrome と捉えることも可能である。

Fanconi 貧血 (FA) は、先天性骨髄不全症候群の中では最も頻度の高い疾患で、常染色体劣性または伴性劣性の遺伝形式をとり、骨髄不全による血球減少の他、皮膚色素沈着、低身長、特徴的な顔貌、橈骨異常など様々な症状を呈する。FA 患者の細胞は、Mitomycin C など DNA 架橋をおこす薬剤に対する感受性が高く、末梢血リンパ球や繊維芽細胞にこれらの薬剤を作用させると、染色体が高率に断片化する。この現象を利用した染色体脆弱性試験が、FA の診断に必須の検査である。

FA には、現在 13 の complementation group が報告されている。それぞれの原因遺伝子がコードする蛋白は、一つの生化学的機能を有する経路に関与する分子であり、蛋白複合体を形成しゲノムを安定化する機能を担っていることがわかっている。この FA 経路は、様々な DNA 損傷を修復し、特に DNA 架橋を効果的に取り除く役割をしている。FA 患者細胞では DNA 損傷が修復されず、DNA 損傷が蓄積した細胞はアポトーシスをおこし死んでいく。実際、FA 患者の骨髄細胞ではアポトーシスが亢進しており、これが骨髄不全の原因とされている。一方で、DNA 損傷は新たな遺伝子変異や転座の原因となり、DNA 損傷を受けた細胞が細胞周期を停止しアポトーシスをおこす機構の破綻をきたすと、癌化を引きおこす。これが、FA 患者で白血病、頭頸部や上部消化管などに癌を発症す

る頻度が高い原因とされている。FA 患者では、骨髄不全や白血病のために造血細胞移植が必要となることが多いが、これにより発癌のリスクはさらに上昇する。また、FA 患者の表現型は非常に多様で、一見して FA とわかる患者から外見では見分けがつかない患者までが存在する。特に、血液細胞が reversion をおこし、血球減少を来していない場合には、成人になるまで FA と診断されず、癌を発症してはじめて受診する場合がある。こうした非診断例で、通常通り放射線照射を行うと予期した以上の強い毒性がでることがあるので、家族歴で骨髄不全や白血病、癌の若年発症がないか確認したり、本人に血球減少や FA の表現型がないか注意してみることが重要である。

近年、Diamond-Blackfan 貧血、Shwachman-Diamond 症候群といった先天性骨髄不全症候群の原因遺伝子がコードする蛋白が、リボソーム構成分子やリボソームの成熟に重要な分子であることが明らかになっており、これらの疾患を ribosome-based disease という共通の基盤を持つものとして説明できるのではないかと期待されている。詳細な発症機構は明らかにされていないが、リボソーム生成に異常がおきれば、翻訳がうまくいかなくなり、細胞死が誘導され、骨髄不全がおこると推論されている。筆者らは Shwachman-Diamond 症候群の原因遺伝子である SBDS をノックダウンした細胞株や SDS 患者骨髄細胞において、特に Fas 刺激に対するアポトーシスが亢進していることを報告した。また、これらの疾患でもやはり FA と同様、白血病を発症するリスクは高い。Diamond-Blackfan 貧血では骨肉腫の発症リスクが高いことが知られている。リボソーム生成や翻訳開始の異常がどのように発癌に結びつくかは、未開拓の分野であり大変興味深いと考える。

先天性骨髄不全症候群の原因遺伝子は、近年次々と同定されており、今後さらに発症機構の解析が進むであろう。FA や Shwachman-Diamond 症候群患者細胞から、iPS 細胞を樹立したという報告も既になされている。この分野の研究が、発癌機構の解明に大きく寄与することが期待される。