

# 放射線発がんにおける 染色体大領域欠失の役割

稲葉 俊哉

Inaba Toshiya

## 1 古典的発がん抑制遺伝子は一神教的性質を持つ

高線量放射線被ばくによりがんが増加することに疑問の余地はないが、その分子メカニズムは解明されていない部分が意外に多い。よく知られた、放射線被ばく後、比較的早期に多発する白血病や小児甲状腺癌は、その多くに放射線により形成される染色体転座<sup>\*1</sup>が関与していると考えられる。転座は、放射線により同一細胞内に生じた複数のDNA二重鎖切断を、断端結合法で修復する際のつなぎ間違いが原因で生じるもので、その結果として形成されるキメラ（融合）発がん遺伝子が発がんを推進すると考えられている。しかし、キメラ遺伝子が発がんに関与するケースは、ほかの固形腫瘍や前白血病状態である骨髓異形成症候群（MDS）ではむしろまれであるので、放射線は別の機序で固形腫瘍やMDSを引き起こしていることになる。

放射線は、染色体転座形成と同じ機序で染色体の中間欠失を生じさせる。そこで、染色体欠失により発がん抑制遺伝子が失われ、固形腫瘍やMDSが増加するというシナリオが浮上

する。

発がん抑制遺伝子は、1986年の*Rb*（網膜芽細胞腫<sup>\*2</sup>）遺伝子の発見以来、がん研究の一大潮流となった。17番染色体短腕（17p）に座位する*p53*遺伝子はその代表としてあまりにも有名であるが、ほかにも有名な遺伝子が多数ある。このうち*Rb*遺伝子は最初期に見つけられた発がん抑制遺伝子であるが、発見に至るまでには長い歴史があった。

13番染色体長腕（13q）の欠損は、様々な先天奇形や発達遅滞を生じるが、欠損領域が13q14バンド内の特定の部分を含む場合には両眼性の網膜芽細胞腫が発生する（逆に含まない時は発生しない）（図1）。科学者たちは、13qを欠失した子供たちの染色体分析を進め、網膜芽腫を生じた症例での共通欠失領域をできるだけ狭めて最終的に数個の候補遺伝子までたどり着いた。その中で、網膜芽腫のがん細胞で点突然変異が見られる遺伝子を探し、とうとう網膜芽腫の発生を抑制する遺伝子*Rb*にたどり着いたのである。

*Rb*遺伝子発見に成功した手法を応用して、17pから*p53*遺伝子など、燦然と輝く発がん抑制遺伝子が次々と発見された。このようなタイ

<sup>\*1</sup> 染色体転座：染色体異常の1つ。染色体の一部が切断され、ほかに付着して位置を変えたもの

<sup>\*2</sup> 網膜芽細胞腫：眼球内に発生する悪性腫瘍

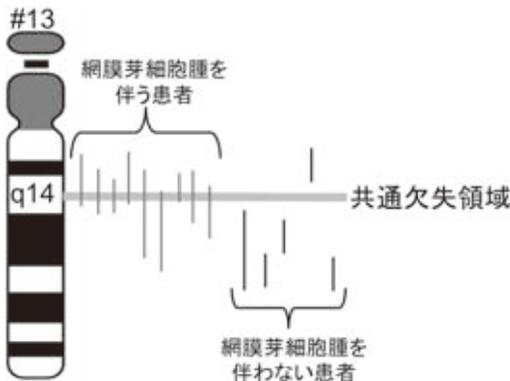


図1 Rb 遺伝子の同定

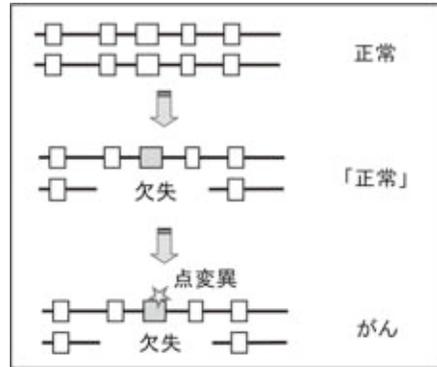


図2 古典的発がん抑制遺伝子（劣性形質）

プの発がん抑制遺伝子では、1つの欠失領域には発がん抑制遺伝子が通常ただ1つ存在し（図2）、残存した染色体上の遺伝子には点変異<sup>\*3</sup>があって、発がん抑制遺伝子の機能は完全に失われていた。すなわち、こうした発がん抑制遺伝子は劣性形質<sup>\*4</sup>であり、科学者は特定の染色体領域が欠失する多数のがん症例を解析し、共通欠失領域を狭めていき、候補遺伝子の中からがん細胞で点変異がある遺伝子を見つけ出して、ついに“神”（発がん抑制遺伝子）に出会うのである。正しく“神は1人であり、神なかりせばこの世は闇”なのであって、発がん抑制遺伝子は一神教的な神であった。

世界の科学者の多数がキリスト教徒で占められている現在、最初に出会った神が一神教的な神であったことは、誰も意識しない中で、想像以上に後の研究を束縛したように筆者は感じる。

## 2 モノソミー<sup>\*5</sup> 若しくは染色体大領域欠損

モノソミーが発がんに関与していることは、

半世紀以上前から知られていた。1962年に早くも、“C群染色体のモノソミー”が不応性貧血（今の診断基準で言うとMDS）で見いだされたとする3例報告がある。当時、ヒト染色体は完全には同定できておらず、大きさと動原体の位置からA～G群までの7グループに分けられていたのであるが、C群（6～12番）で1本失われていた染色体が7番であることは、1970年代の分染法<sup>\*6</sup>の確立により明らかになった。

モノソミー7と白血病やMDSの関連は、モノソミーが様々ながんと関与していることの、ほんの一例に過ぎない。白血病では、モノソミー5がモノソミー7と並ぶくらいの高い頻度で検出されるし、ほかのがんでも特定の染色体のモノソミーが特定の腫瘍としばしば関連づけられている。

このようなとてつもなく大きな欠失でも、一神教の神が1人だけいるのであろうか。7番染色体では、その後の研究により、長腕（7q）に様々な大きさの中間欠失が見られることが明らかになった。この中には、ギムザ染色<sup>\*7</sup>で7qでもっとも明瞭に見られる2本の黒いバンドが

<sup>\*3</sup> 点変異：DNAのG, A, T, Cのうちの1塩基が別の延期に置き換わってしまうこと

<sup>\*4</sup> 劣性形質：一組の対立形質のうち遺伝子型が異種だと表れず、同種だと表れる

<sup>\*5</sup> モノソミー：2本で対をなしている染色体が1本しかないもの

<sup>\*6</sup> 分染法：特定の染色液で縞模様を描き出すこと

<sup>\*7</sup> ギムザ染色：血液標本染色法の1つ

1本になるもの（すなわち、2本の黒いバンドに挟まれた明るいバンドである7q22バンドの欠失と解釈される）と、2本の黒いバンドが残存するもの（7qの末端部分である7q34バンド付近の欠失）が存在するので（図3）、欠失領域が2か所以上ありそうで、神は2人以上いるらしいということは、すぐに大方の同意を得ることになった。

注意してほしいのは、神が2人以上いると認めることが、多神教的な神の受容を意味するのではないという点である。キリスト教徒がアラーの存在を認めたとしても、それは別の一神教の神の存在を認めたに過ぎない。実際には、そこには一神教の神が複数いたのではなく、“七福神”のような多神教の神々がいたのである。後述するように、複数の一神教の神と多神教の神々の間には本質的な相違があるのだが、気づいた科学者は多くはなかった。

### 3 多神教の神々

このように、7qにその存在が想定される発がん抑制遺伝子が（1つではなく）複数ありそうだとすることに科学者たちは早々と気づいたのであるが、一神教的な神（劣性形質を持つ発がん抑制遺伝子）であることを疑うことはなかった。この点は前述したように、世界の科学者の多くがキリスト教徒であることが深く関係していると筆者は考えている。そのため科学者たちは相変わらず、多数の7q欠失の症例を解析し、欠失領域を同定して、（複数あることが想定された）共通欠失領域を明らかにするため奮闘した。しかし共通欠失領域は、20世紀末の段階で研究者ごとに大きく食い違い（図4）、21世紀に入ってマイクロアレイCGH法など最先端の技術を用いても、ついに同定されることはなかった。また、技術の進歩は、次世代シーケンサと

言う、ゲノム全体の配列決定が可能な、20世紀には想像できなかった先端機器を生み出したが、7q内で点変異が蓄積されている遺伝子も見つからなかった。

21世紀になって、ようやく世界の科学者たちは、多神教的な発がん抑制遺伝子のメカニズムに気づいた。多神教の神々は、単に複数いるというだけではない。優性形質を持ち、片アレル欠失不全（haplo-insufficiency）を生じる点が、一神教の神との本質的な相違である。

マルファン症候群を例にとって説明しよう。マルファン症候群は、リンカーン大統領がそうであったとされる先天疾患で、結合組織の弾力性が低い。注意すべき合併症は、大血管がもろくなり突然破裂する事態である。フィブリリン遺伝子の片方のアレル（対立遺伝子）の欠失や単純な機能喪失型変異が原因である。このような場合、生物の常として反対側の遺伝子が正常であれば、十分な量の蛋白質が産生されて不具合を起さないことが多い（常染色体劣性遺伝）。

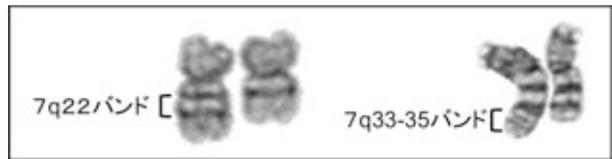


図3 7q中間欠失

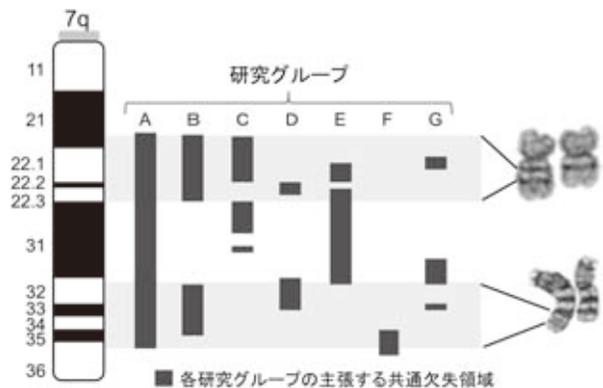


図4 20世紀末に研究グループが主張した7q上の共通欠失領域 (Todd, R., *Br. J. Haematol.*, (2001) より一部改変)

ところが、フィブリリン遺伝子の場合、片方の遺伝子だけでは十分な量の蛋白質が産生できず、病気（マルファン症候群）を発症してしまう（常染色体優性遺伝）。

7q には、このように片アレルが欠失するだけで、反対側アレルに点変異がなくとも白血病を推進する発がん抑制遺伝子が複数乗っているとは考えられないだろうか？ そして、ここからが多神教の神髄なのであるが、複数ある発がん抑制遺伝子のうち、任意の組み合わせで欠落すれば、それが発がんを促進するとは考えられないだろうか？

#### 4 新しいタイプの発がん抑制遺伝子と“七福神”

日本人なら誰でも七福神を知っている。しかし、そのメンバーを尋ねられて「大黒天、布袋様……」と立て板に水で答えられる人は、そう多くない。しかも7人の神様は、その由来も役割も性別も実に様々である。よく目にする宝船の絵で、少々間違いがあっても、また1人くらい欠けていてもすぐにはそうと気づかないだろう。しかし、2人、3人と欠け始めると、さすがに寂しい、誰かいないと気づく。だが、誰が欠けたかはすぐには分からない。7人そろっていないことが問題なのだ。つまり日本人は七福神を一人一人の神様の集まりというよりは、むしろ神様のグループとして把握している。

筆者たちは、7番染色体の発がん抑制遺伝子を追い求めていく上で、7q21バンド上に4つの“七福神”のメンバーを同定した。また、ほかの研究グループは有力なメンバーとして、

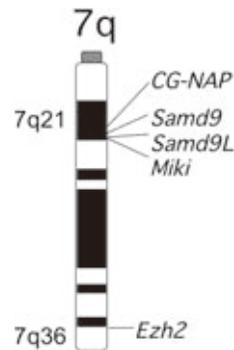


図5 7q に座位する白血病抑制遺伝子

7q36 バンド上にもう1つの遺伝子を挙げている（図5）。前述したように、5番染色体も白血病でしばしば欠失するのであるが、やはり5～10個程度の発がん抑制遺伝子の存在が明らかになっている。

それぞれの遺伝子の機能も詳細に解明されているが、専門的すぎるのでここでは省略する。一言だけ述べると、七福神と同様、様々な出自を持ち、役割もいろいろである。いずれも片アレルの欠落のみで白血病やMDSの発症を推進することが実験的に確かめられている。モノソミーであれば、その全遺伝子が欠落するが、中間欠失であっても、そのうちの幾つかが欠落して“七福神”が欠けてしまう。優性形質を持った多数の発がん抑制遺伝子が、欠失部位によって決定される組み合わせで片アレル欠損を起こすという、新しい発がんメカニズムが、ようやく世界の科学者に受け入れられるようになった。

（広島大学原爆放射線医科学研究所）