

最新のトピックス

リンチ症候群のスクリーニング

信州大学尖鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所
信州大学医学部分子病理学教室

山ノ井 一 裕

I はじめに

近年の分子生物学的な検索手法の発達により、腫瘍発生メカニズムが分子レベルで明らかになってきた。その結果、腫瘍の多くは、ヒトが生きていく過程で引き起こされる遺伝子の変異（体細胞変異）に起因することが分かってきたが、一部の腫瘍は、生まれ持った遺伝子の変異（生殖細胞系列の変異）に起因することも明らかになった。これらの腫瘍は遺伝性腫瘍と呼ばれ、さらに同一家系内において高率に同種の腫瘍が発生することから、家族性腫瘍とも呼ばれている。

遺伝性腫瘍の原因遺伝子はがん抑制遺伝子であることが多く、常染色体優性遺伝の形式にてその子孫に伝搬される。がん抑制遺伝子は、他の遺伝子と同じく、個々の細胞に、父性由来と母性由来のものが合わせて2個ずつ入っている。一般の人であれば、生まれてきた段階では、がんを抑制する2つのブレーキを持った状態で人生をスタートするので、仮にその後2つあるブレーキの片方が壊れても、もう1つのブレーキが機能しているため、細胞はがんにならない。しかし、遺伝性腫瘍の患者では、生まれつき体中の細胞がそれぞれ持つ2個のがん抑制遺伝子のうち片方に変異がある。

これはいわば、がんを抑制する2つのブレーキのうち1つが壊れたまま人生をスタートしているので、一般の人よりも高率にがん罹患してしまう（図1）。

II リンチ症候群とは

リンチ症候群は、最も頻度の高い遺伝性腫瘍の1つで、大腸がんの若年発症、異時性あるいは同時性の大腸多発がん、および、子宮内膜、卵巣、胃、小腸、肝胆道系、腎盂・尿管がんなどの多臓器がんの発症が特徴である¹⁾。欧米のデータでは、全大腸がんの3-5%程度が本症候群と考えられている¹⁾。リンチ症候群の原因は、生殖細胞系列における、ミスマッチ修復遺伝子（MSH2, MLH1, MSH6, PMS2）の変異である¹⁾。これらの遺伝子変異をもつ人の約80%が生涯の間に大腸がんを発症すると報告されている。また、女性では20-60%が生涯に子宮内膜がんを発症すると報告されている²⁾。ただし、本症候群の早期診断と、その後の入念な定期検査を行えば（表1）³⁾、当該症候群の患者であっても、早期にがんの治療が行われ、がんによる死亡のリスクを減らせると考えられる。

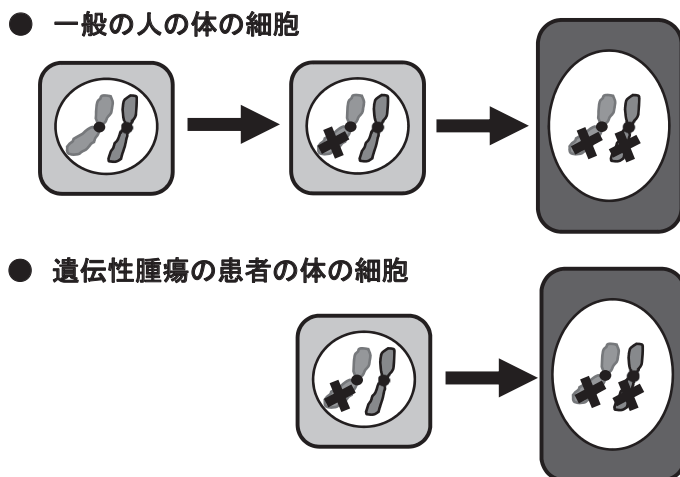


図1 がん抑制遺伝子の変異と細胞のがん化

一般の人の体の細胞では、2つあるがん抑制遺伝子の片方に変異が起きてもまだがん化は起きず、両方とも変異が起きるとようやく細胞ががん化する。しかし、遺伝性腫瘍の患者の体では、生まれてきた時点でがん抑制遺伝子の片方に変異があるため、もう片方の遺伝子に変異が起きるとすぐに細胞ががん化してしまう。

表1 リンチ症候群の定期検査のためのガイドライン

| 部位 | 方法 | 開始年齢 | 間隔 |
|-------------|------------------------------|--------|---------|
| 大腸 | 大腸内視鏡 | 20-25歳 | 2年ごと |
| 子宮内膜・ 卵巣 | 婦人科検診 経膈超音波検査 CA-125測定 | 25-30歳 | 1年-2年ごと |
| 胃 | 胃内視鏡 | 30-35歳 | 1年-2年ごと |
| 尿路 | 超音波検査 尿検査 | 30-35歳 | 1年-2年ごと |

Ⅲ リンチ症候群の診断

リンチ症候群をスクリーニングするにあたって、3つの段階により診断を行うことが推奨されている⁴⁾。まず最初に、改訂ベセスダ基準（表2）を満たすか確認する。次にアムステルダム基準Ⅱ（表3）またはリンチ症候群を強く疑う所見があれば、マイクロサテライト不安定性（MSI）検査またはミスマッチ修復遺伝子（MSH2, MLH1, MSH6, PMS2）の免疫組織学的検査を行う。さらにこれで異常が認められれば、リンチ症候群とみなして定期検査を行うことが勧められる⁴⁾。なお、確定診断には、ミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列での解析による、病的変異の検出が必要であるが、この遺伝子検査は現状では保険収載されておらず、自己負担か、研究目的にて行うしか術がないのが現状である。

Ⅳ 免疫組織学的検査の1例

2段階目の検査の1つである免疫組織学的検査は、本症候群の腫瘍組織の大半で、ミスマッチ修復遺伝子であるMLH1, MSH2, MSH6, PMS2のいずれかの遺伝子の両アレルに不活化が起きており、そのタンパクの発現が消失することを、直接確認する方法である。MSI検査と免疫染色検査の一致率は90%と高く、ガイドラインでは、どちらの検査を選択しても構わないことになっている⁴⁾。なお、免疫染色検査の偽陰性率は5~10%と報告されている⁵⁾。MSI検査に比べた免疫染色の最も大きな利点は、原因遺伝子を推定できることである（表4）。また、MSI検査は多くの市中病院においては外注検査に頼るしかないが、免疫染色検査は、病理検査室を備えた病院であれば院内でできる簡便な検査であることも利点である。しかし、MSI検査が保険収載されているにも関わらず、免疫染色検査は未だ収載されていない点が大きな問題である。

表2 改訂ベセスダ基準

1. 50歳以前に診断された大腸がん患者
 2. 年齢に関係なく、同時性もしくは異時性の大腸がんもしくはリンチ症候群関連腫瘍(1)の発症がある方
 3. 60歳以前に診断され MSI-high 組織所見(2)を示す大腸がん
 4. 一度近親者に50歳未満で大腸がん若しくはリンチ症候群関連腫瘍を発症した患者がいる大腸がん患者
 5. 年齢に関係なく大腸がんとして診断された者が一度近親者および二度近親者のうちに2名以上いる大腸がん患者
- (1) 大腸直腸がん、子宮内膜がん、胃がん、卵巣がん、膵がん、腎盂尿管がん、胆管がん、脳腫瘍
(2) 腫瘍浸潤リンパ球の存在、クローン様リンパ球反応、粘液性/印環がん分化、髄様増殖像

表3 アムステルダム基準Ⅱ

1. 家系内に少なくとも3名のリンチ症候群に関連した腫瘍（大腸がん、子宮がん、小腸がん、尿管あるいは腎盂のがん）が認められること
2. そのうちの1名は他の2名に対して第一度近親者（親子、兄弟）であること
3. 少なくとも2世代にわたって発症していること
4. 少なくとも1名は50歳未満で診断されていること
5. 家族性大腸腺腫症が除外されていること
6. 腫瘍の組織学的診断が確認されていること

表4 ミスマッチ修復タンパクの免疫染色と疑われる変異遺伝子

| | | 免疫染色の発現パターン | | | |
|-----------|------|-------------|------|------|------|
| | | MLH1 | MSH2 | PMS2 | MSH6 |
| 変異 遺伝子 | MLH1 | - | + | - | + |
| | MSH2 | + | - | + | - |
| | PMS2 | + | + | - | + |
| | MSH6 | + | + | + | - |

Ⅴ おわりに

欧米では、リンチ症候群のスクリーニングが積極的に行われており、ミスマッチ修復遺伝子の免疫染色も日常の大腸がん症例の病理診断に際して、ルーチンに行われていると聞く。本邦では、本疾患のスクリーニングへの認識がまだ十分でなく、小生も、日常の病理診断に際して強く本症候群が疑われても、それ以上の検査につながらない症例が多いように感じる。この原因は、何も医療者側だけの問題でなく、一般市民の遺伝病に対するネガティブな捉え方による、遺伝性疾患

の検査への抵抗感も強く反映されている。また、確定診断に必須である遺伝子検査が保険収載されていない状況も、これに拍車をかけている。しかし、本症候群を診断し、その後定期検査を行えば、がんを早期に発見、治療し、がんによる死を防げるのであるから、むしろ積極的な診断によって、より多くの命をがんから

救える。本邦においても、本症候群への認知度が高まり、保険収載などの制度上のバックアップも得られ、積極的なスクリーニングを行える環境になることが今後望まれる。また、それに免疫染色をはじめとする病理組織学的検査が貢献できれば望外の喜びである。

文 献

- 1) Lynch HT, de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 348: 919-932, 2003
 - 2) Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al.: Cancer risks associated with germline mutation in MLH1, MSH2 and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 305: 2304-2310, 2011
 - 3) The international Collaborative Group on Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)
<http://www.insight-group.org/>
 - 4) 遺伝性大腸癌診療ガイドライン2016年版
http://www.jscrr.jp/guideline/2016/hereditary_particular.html#no2-5
 - 5) Shia J, Tang LH, Vakiani E, Guillem JG, Stadler ZK, Soslow RA, Katabi N, Weiser MR, Paty PB, Temple LK, Nash GM, Wong WD, Offit K, Klimstra DS: Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol* 33: 1639-1645, 2009
-