Theme●Somatic／germline変異とがん医療

# Germline変異が関与する大腸がんとその治療

Characteristic and treatment of colorectal cancer involving germline mutation

石井 貴大／谷口 浩也
Takahiro Ishii　Hiroya Taniguchi
国立研究開発法人国立がん研究センター東病院消化管内科

KEY WORDS
◆germline変異 germline mutation
◆リンチ症候群 Lynch syndrome
◆dMMR/MSI-H dMMR/MSI-H
◆免疫チェックポイント阻害薬 immune checkpoint inhibitor
◆ペムブロリズマブ pembrolizumab

SUMMARY　リンチ症候群は，ミスマッチ修復機構に関与する遺伝子の生殖細胞系列バリアントが原因となり，大腸がんや子宮内膜，卵巣，胃，小腸，肝胆道系，腎盂・尿管がんなどの発症リスクが高まる遺伝性疾患である。その診断スクリーニングとして，ミスマッチ修復機能欠損（dMMR）を調べる免疫染色検査やマイクロサテライト不安定性（MSI）検査が行われる。散発性を含めたdMMR大腸がんは，stage Ⅱ～Ⅲでは約５～10％を占め，stage Ⅱでは予後がきわめて良好であることから術後補助化学療法を行わないことが推奨される。切除不能の遠隔転移を伴う大腸がんでは，dMMRの場合でも通常の薬物療法が行われてきたが，近年，免疫チェックポイント阻害薬の有用性が報告されている。2018年12月には日本でもMSI-high固形がんに対してペムブロリズマブが保険適用となり，今後の展開が注目される。

Microsatellite instability (MSI) is a key biomarker in colorectal cancer (CRC), with crucial diagnostic, prognostic, and predictive implications. Testing for mismatch repair deficiency (MMR-D)/MSI is recommended during screening for Lynch syndrome, an autosomal-dominant hereditary disease that is characterized by germline mutations in the MMR genes and associated with an increased risk for several types of cancer such as colorectal, endometrial, ovarian, stomach, small intestine, hepatic biliary tract, renal pelvic and ureteral cancer. Additionally, MSI-high (MSI-H) status is associated with a better prognosis in early-stage CRC and a lack of benefit from adjuvant treatment with 5-fluorouracil in stage II disease. More recently, MSI has emerged as a predictor of sensitivity to immunotherapy-based treatments. In December 2018, pembrolizumab was approved for MSI-H solid tumors in Japan. The groundbreaking success of checkpoint inhibitors in MMR-D metastatic CRC has opened a new therapeutic scenario for patients with these tumors.

## はじめに

日本において，大腸がんの罹患数は増加しており，最新のデータでは人口10万人あたり134.5人となっている[1]。大腸がんのほとんどは，生活習慣・環境などの影響により遺伝子異常が蓄積し発生する散在性大腸がんであるが，一部に血縁者内に多発する遺伝性大腸がんが存在する。生殖細胞系列遺伝子バリアント（germline変異）が関与する大腸がんは，リンチ症候群や家族性大腸腺腫症などがあり，これらは若年発症し，他がんを合併しやすい。本稿では，germline変異が関与する大腸がんにおける特徴・治療に関して臨床試験や免疫チェックポイント阻害薬の有用性など，今後の展望も含め紹介する。

## リンチ症候群（Lynch syndrome）

リンチ症候群は，ミスマッチ修復（mismatch repair；MMR）遺伝子である*MLH1*，*MSH2*，*PMS2*，*MSH6*などのgermline変異を原因とする常染色体優性遺伝疾患である。全大腸がんの２～４％[2)3)]を占め，大腸がん以外にも子宮内膜がん，胃がん，卵巣がん，膵がん，胆道がん，小腸がん，腎盂・尿管がんなどさまざまな悪性腫瘍発生のリスクがある。

リンチ症候群では，MMR遺伝子の片方の対立遺伝子にgermline変異を有し，後天的にもう一方の対立遺伝子に異常が加わることで，MMR機能を失う。その結果，ゲノムの単純な反復配列（マイクロサテライト領域）に反復回数の異常が生じる。これらのマイクロサテライト領域は，腫瘍抑制，細胞増殖，DNA修復，アポトーシスなどに関わる蛋白質をコードする領域を含んでおり，これらの領域に異常が積み重なることでがん化に結びついている。

### 1．スクリーニング

リンチ症候群のスクリーニングは，古典的には３つのステップに分かれている（**図１**）[4]。ステップ１としてアムステルダム基準Ⅱ[5]，改訂ベセスダガイドライン[6]（**表１**）を満たすか確認する。ステップ２として腫瘍組織のマイクロサテライト不

SAMPLE



Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.