

# 大腸癌における主な遺伝子検査

監修：北海道大学病院 消化器内科 助教 結城 敏志 先生

## 大腸癌では治療薬の適応を判断するために、主に以下の検査を行います。

### ●大腸癌の薬剤の適応を判定するための主な検査

検査名	頻度	検体	判定の結果
RAS検査 (KRAS/NRAS)	約50% <sup>1)</sup> (RAS遺伝子変異)	手術や内視鏡で 摘出した 大腸癌の 組織をみます*	RAS野生型
			RAS遺伝子変異
BRAF V600E検査	4.5~6.7% <sup>2)</sup> (BRAF V600E遺伝子変異)		BRAF V600E遺伝子変異
			BRAF V600E遺伝子変異なし
MSI検査	3.78% <sup>3)</sup> (MSI-High)	陽性 (MSI-High)	
		陰性	

\* RAS検査の場合、血漿を用いる場合がある。ただし、組織を検体として検査することが困難な場合に限る

## 切除不能進行再発大腸癌(結腸・直腸癌)における検査と薬剤の適応

RAS検査  
(KRAS/NRAS)

RAS野生型

抗EGFR抗体薬

BRAF V600E検査

BRAF V600E  
遺伝子変異

BRAF阻害薬+抗EGFR抗体薬  
±MEK阻害薬

MSI検査

陽性 (MSI-High)

免疫チェックポイント阻害薬

## MSI検査の意義

国内でMSI検査を行った大腸癌(結腸・直腸癌)患者10,226例のうち、3.78%にMSI-High(高頻度マイクロサテライト不安定性)が認められました<sup>3)</sup>。

ステージII/IIIの大腸癌(結腸・直腸癌)において、MMR機能欠損を示す症例はそうでない症例と比較し、有意に再発リスクが低いことが報告されて

います<sup>4)</sup>。また、MSI-Highを対象とした検討においてステージII/IIIのdMMR/MSI-Highは予後良好であり、術後補助化学療法(5-FU)の効果が得られにくかったと報告されています<sup>5,6)</sup>。MSI-High症例は術後補助化学療法で効果が得られにくく、経過観察で十分な症例が存在するため、その判断補助のためにMSI検査は重要です。現在国内ではMSI検査キット(FALCO)を使用し、切除可能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して術後補助化学療法の選択の補助に検査を実施することが可能となっています\*1。

さらに、リンチ症候群に対するユニバーサル・スクリーニング\*2が提唱されています<sup>7)</sup>。本邦では、アムステルダム基準IIまたは改訂ベセスダガイドラインを満たした場合の第2次スクリーニングとしてMSI検査が推奨されています<sup>7)</sup>。

### ●大腸癌のMSI-Highの頻度

項目	MSI-Highの割合
結腸・直腸癌	3.78% <sup>3)</sup>
ステージ別 <sup>7)</sup>	
ステージII	6-10%
ステージIII	5%
ステージIV	約2%

\*1 免疫チェックポイント阻害薬は術後補助療法の適応がない

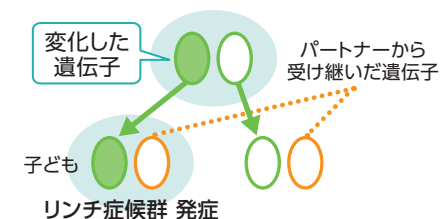
\*2 大腸癌患者全員に対して行うMSI検査やミスマッチ修復蛋白の免疫染色検査

## リンチ症候群とは…?

癌の中には遺伝が原因となる場合があります。その中の一つにリンチ症候群があります。

この病気は比較的若い年齢で、大腸や子宮、胃などさまざまな臓器に癌ができることが知られています。リンチ症候群は遺伝性の疾患であり、患者さんのお子さんやご兄弟(姉妹)に50%の確率で受け継がれます。リンチ症候群が疑われる場合には、ご本人だけでなく、ご家族もこの病気の可能性を知り、定期的に癌の検査を受けることが癌の早期発見・早期治療に役立つと考えられます。

### リンチ症候群の遺伝のしくみ



\*MSI検査はリンチ症候群の補助的な検査としても用いられています。

### アムステルダム基準II(1999)<sup>7)</sup>

少なくとも3人の血縁者がHNPCC(リンチ症候群)関連腫瘍(大腸癌,子宮内膜癌,腎盂・尿管癌,小腸癌)に罹患しており,以下のすべてを満たしている。

- 1 1人の罹患者はその他の2人に対して第1度近親者である。
- 2 少なくとも連続する2世代で罹患している。
- 3 少なくとも1人の癌は50歳未満で診断されている。
- 4 腫瘍は病理学的に癌であることが確認されている。
- 5 FAPが除外されている。

FAP: 家族性大腸腺腫症

\*:大腸癌,子宮内膜癌,胃癌,卵巣癌,膀胱癌,胆道癌,小腸癌,腎盂・尿管癌,脳腫瘍(通常はターコット症候群にみられるglioblastoma),ムア・トレ症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫

\*\* :腫瘍内リンパ球浸潤,クローン様リンパ球反応,粘液癌・印環細胞癌様分化,髄様増殖

### 改訂ベセスダガイドライン(2004)<sup>7)</sup>

以下の項目のいずれかを満たす大腸癌患者には,腫瘍のMSI検査が推奨される。

- 1 50歳未満で診断された大腸癌。
- 2 年齢に関わりなく,同時性あるいは異時性大腸癌あるいはその他のリンチ症候群関連腫瘍\*がある。
- 3 60歳未満で診断されたMSI-Hの組織学的所見\*\*を有する大腸癌。
- 4 第1度近親者が1人以上リンチ症候群関連腫瘍に罹患しており,そのうち一つは50歳未満で診断された大腸癌。
- 5 年齢に関わりなく,第1度あるいは第2度近親者の2人以上がリンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸癌。

リンチ症候群の患者さんに発症する癌には,上記の表のような特徴があることが知られています。表にある診断基準に当てはまり,患者さんが希望する場合には,リンチ症候群のスクリーニング検査を行うことが可能です。

1) 大腸癌研究会 編, 大腸癌治療ガイドライン 医師用2019年版, 金原出版, 2019.

2) 日本臨床腫瘍学会 編, 大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス 第4版, 金原出版, p7, 18, 2019

3) Akagi K et al. *Cancer Sci* 2021; 112: 1105-1113

4) Hutchins G et al. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1261-1270

5) Sargent DJ et al. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219-3226

6) Cohen R et al. *J Clin Oncol* 2021; 39: 642-651

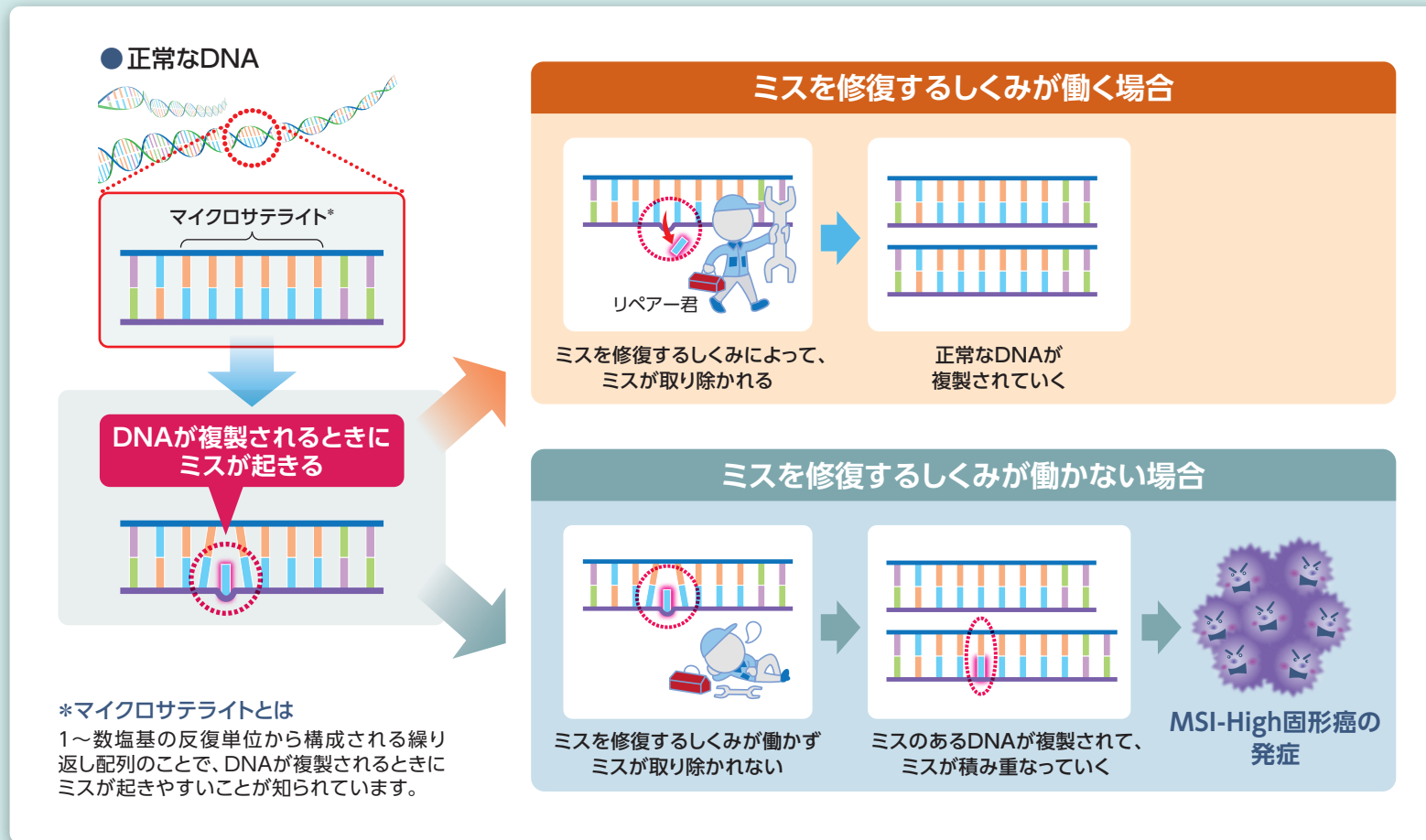
7) 日本臨床腫瘍学会 編, 大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス 第4版, 金原出版, p29-33, 2019

# MSI-Highと判定された患者さんへ

## MSI-High固形癌とは

DNAには、マイクロサテライトと呼ばれる1～数塩基の塩基配列の繰り返し(反復)が散在しています。マイクロサテライトでは、DNA複製時にミスが生じやすいことが知られています<sup>1)</sup>。通常、複製時のミスは、MMR(ミスマッチ修復)機能というミスを修復するしくみによって正常に修復されますが、このしくみが働かないと、複製時に生じたDNAのミスが修復されずに、マイクロサテライトで異常な塩基配列の繰り返し(反復)回数を示すことがあり、これをMSI(マイクロサテライト不安定性)といいます<sup>1)</sup>。ミスが起きたままのDNAが蓄積されていくと、細胞は癌化し、このような癌細胞をMSI-High固形癌といいます。

1) 川平正博 他. 腫瘍内科 2017; 20: 325-330.

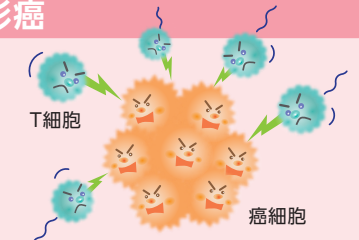


MSI-High固形癌には、遺伝によって起こる癌(リンチ症候群によるもの)も含まれます。

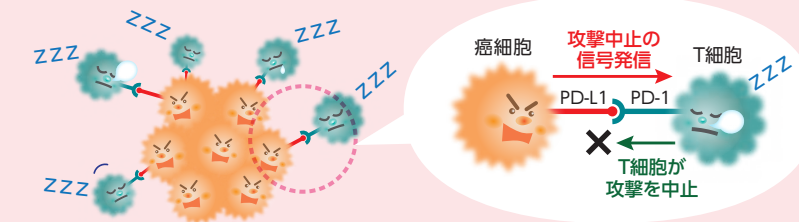
## MSI-High固形癌と免疫チェックポイント阻害薬

### 私たちの免疫機能とMSI-High固形癌

私たちの体内には、病気をひきおこす細菌やウイルス、癌細胞などから体を守る「免疫」という防衛機能が備わっています。T細胞をはじめとする免疫機能は、癌細胞を攻撃し体内から癌細胞を排除しています。

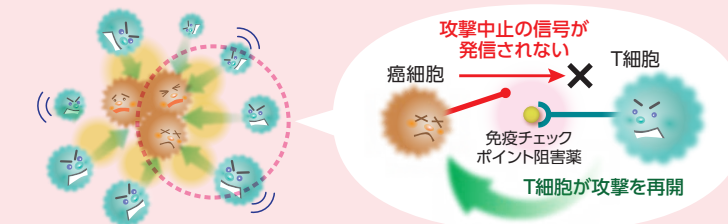


しかし、癌細胞は生き残るために免疫機能による攻撃に対しブレーキをかける信号を送ります。ブレーキをかける信号は、癌細胞などの表面にあるPD-L1というタンパク質がT細胞表面のPD-1と結合することにより発信されます。



### 癌免疫療法

癌免疫療法である「免疫チェックポイント阻害薬」は、T細胞表面のPD-1に結合することにより癌細胞からT細胞にブレーキをかける信号を遮断します。その結果、T細胞が活性化され、抗癌作用が発揮されると考えられています。



### MSI-High固形癌と他の癌との違い

MSI-High固形癌は、T細胞の認識を受けやすく、免疫チェックポイント阻害薬による抗癌作用が発揮しやすいと考えられています。

