

# 大腸癌における主な遺伝子検査

医療  
関係者用

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
HER2検査	4.1% <sup>4)</sup> (陽性)	陽性	
		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
HER2検査*	陽性	抗HER2抗体薬

\* 2次治療以降の薬剤投与判定に用いられる

## 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>5)</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>6,7)</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<sup>\*1)</sup>。

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<sup>\*2)</sup>が提唱されています<sup>8)</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>8)</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%

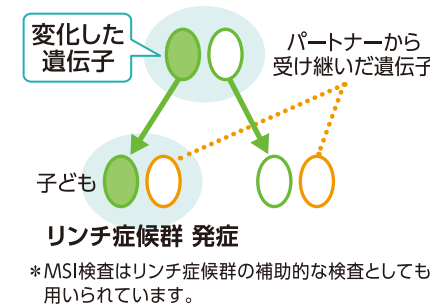
\*1 免疫チェックポイント阻害薬は術後補助療法の適応がない

\*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



### 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

### 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。

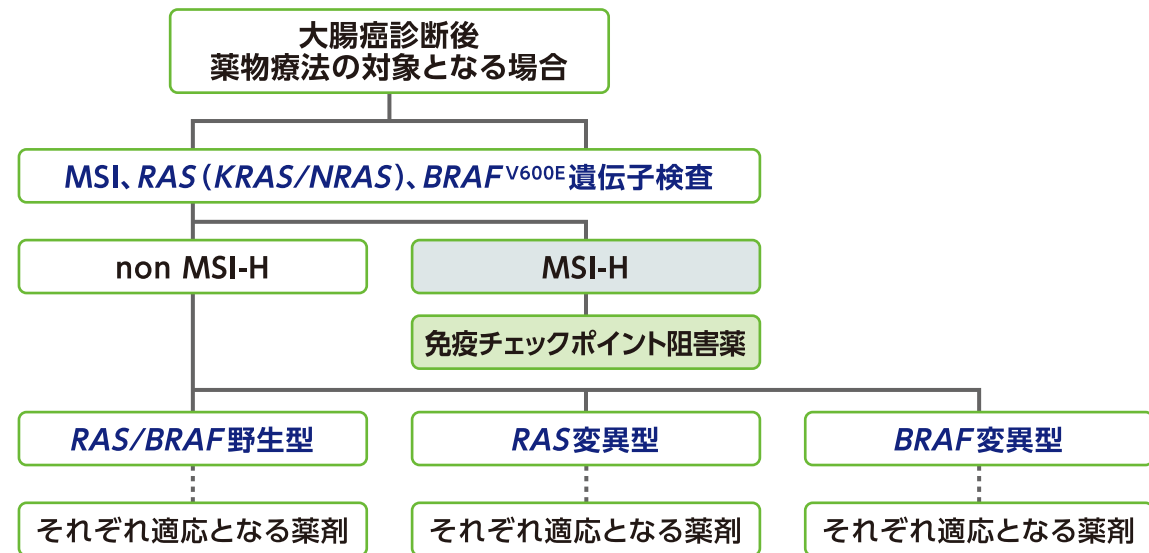
\*: 大腸癌、子宮内膜癌、胃癌、卵巣癌、膀胱癌、胆道癌、小腸癌、腎盂・尿管癌、脳腫瘍(通常はターコット症候群にみられるglioblastoma)、ムア・トレ症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫

\*\* : 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

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。

# MSI-Highと判定された患者さんへ

## 主な遺伝子検査の実施タイミング及び免疫チェックポイント阻害薬の適応



推奨されるレジメン以外の治療を選択することも可能である。推奨されるレジメンを含む選択可能なレジメンは、臨床試験において有用性が示されており、かつ保険診療として国内で使用可能なレジメンより検討する。

## 大腸癌治療ガイドライン医師用 2022年版

### 切除不能な進行・再発大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬治療に関する臨床クエスチョン

#### CQ 22: 切除不能大腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬は推奨されるか?

- MSI-HまたはdMMRの切除不能大腸癌一次治療例に、抗PD-1抗体薬療法を行うことを強く推奨する。  
(推奨度1・エビデンスレベルA)
- MSI-HまたはdMMRの切除不能大腸癌既治療例に、抗PD-1抗体薬療法、または抗PD-1抗体薬＋抗CTLA-4抗体薬併用療法を行うことを強く推奨する。  
(推奨度1・エビデンスレベルA)

#### エビデンスのレベル

CQに関する論文を網羅的に収集し、CQが含む重大なアウトカムに関して個々の論文が提示するエビデンスを研究デザインでグループ分けし、GRADE\*システムを参考にして文献レベル・エビデンス総体を評価し、最終的にCQのエビデンスのレベルを決定した(表1)。

\*GRADE: The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

表1 CQのエビデンスのレベルの定義

エビデンスレベル	定義
A (高)	効果の推定値に強く確信がある。
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある。真の効果は、効果の推定値におおよそ近いが、それが実質的に異なる可能性もある。
C (低)	効果の推定値に対する確信は限定的である。真の効果は、効果の推定値と、実質的に異なるかもしれない。
D (非常に低)	効果の推定値がほとんど確信できない。真の効果は、効果の推定値と実質的に異なるであろう。

#### 推奨の強さ

上記の作業によって得られたアウトカムとエビデンスのレベルをもとに推奨文案を作成し、ガイドライン作成委員によるコンセンサス会議において推奨文案を評価し、推奨の強さを決定した(表2)。CQ本文においては決定した推奨を直観に表現し、多様な表現を排除した。

推奨の強さは、推奨文案について、①エビデンスの確かさ、②患者の嗜好、③益と害、④コストの4項目に分けて評価し、GRADE Grid法に準じた投票に基づいて決定した。

表2 CQの推奨の強さ

推奨度	実施する		実施しない	
	1	2	2	1
強い推奨	“実施する” ことを強く推奨する。	“実施する” ことを弱く推奨する。	“実施しない” ことを弱く推奨する。	“実施しない” ことを強く推奨する。

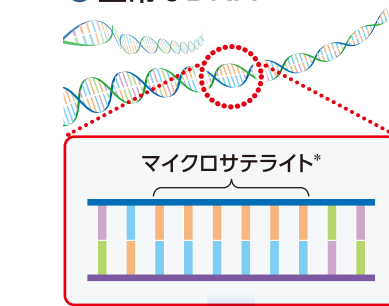
大腸癌研究会 編. 大腸癌治療ガイドライン 医師用2022年版, 金原出版, P4-5, 79-81, 2022.

## 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.

### ● 正常なDNA

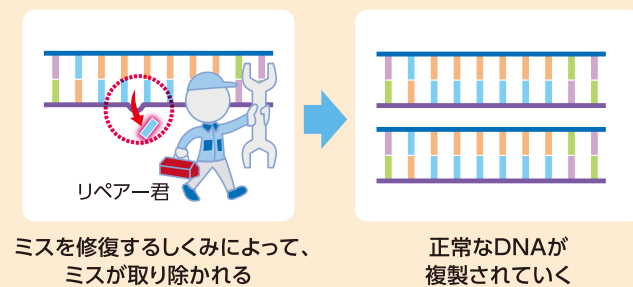


### DNAが複製されるときにミスが起きる

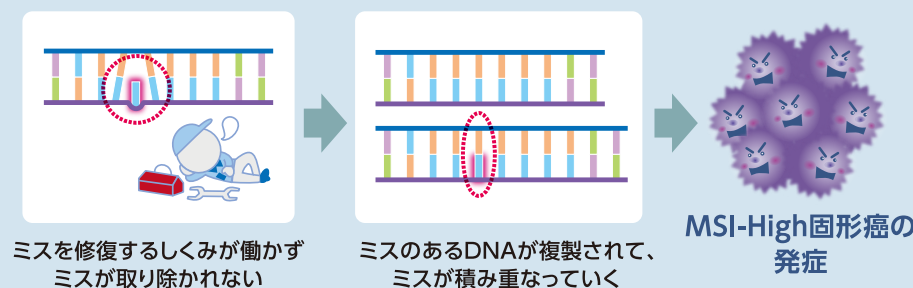


\*マイクロサテライトとは  
1～数塩基の反復単位から構成される繰り返し配列のことで、DNAが複製されるときにミスが起きやすいことが知られています。

### ミスを修復するしくみが働く場合



### ミスを修復するしくみが働かない場合

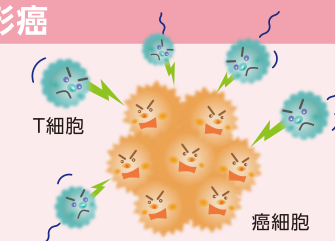


MSI-High固形癌には、遺伝によって起こる癌(リンチ症候群によるもの)も含まれます。

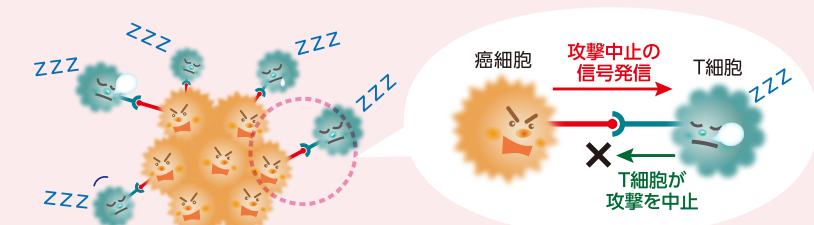
## MSI-High固形癌と免疫チェックポイント阻害薬

### 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。

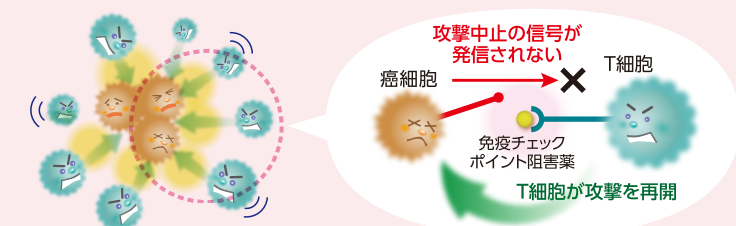


しかし、癌細胞は生き残るために免疫機能による攻撃に対しブレーキをかける信号を送ります。ブレーキをかける信号は、癌細胞などの表面にある癌を抑制するタンパク質がT細胞表面のタンパク質と結合することにより発信されます。



### 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細胞表面のタンパク質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。

