

Title	Lynch症候群としての遺伝性卵巣癌発症の分子病態の解明
Sub Title	Molecular pathogenesis of hereditary ovarian cancer development as Lynch syndrome
Author	阪埜, 浩司(Banno, Kouji)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>目的：リンチ症候群は、DNAミスマッチ修復 (MMR) 遺伝子の生殖細胞系列突然変異によって引き起こされる遺伝性腫瘍である。しかし、リンチ症候群は卵巣癌の0.4%でしか発症しないため、一般的なスクリーニングが有用でないことが示唆される。そこで今回、家族歴を用いたスクリーニング法を検討するとともに、その分子病態を明らかにすることを目的とした。</p> <p>方法：書面による同意の得られた卵巣癌患者129名を対象とした。病歴および家族歴はアンケートを使用して収集した。リスク評価は2007年婦人科腫瘍学会 (SGO) 基準2007およびPREMM5を使用した。患者検体を用いて、マイクロサテライト不安定性、免疫組織化学、およびMMR遺伝子のメチル化を解析した。</p> <p>結果：対象患者129例のうち、25例 (19.4%) がSGO基準を満たし、そのうち4例がMSI-highおよびMMR発現消失例であった。2例はMSH2とMSH6の発現消失を示し、残りの2例はMLH1とPMS2の発現消失を示した。これらの結果から、家族歴を用いたスクリーニングが卵巣癌症例の12.0% (3/25) でリンチ症候群を検出できることが示された。4例中3例はPREMM5が陽性であったが、Amsterdam II基準および改定ベセスダガイドラインでは陰性であった。MSH2およびMSH6発現消失例2例中1例における遺伝子検査により、MSH2変異を伴うリンチ症候群の診断が確認された。</p> <p>結論：本研究は、アジア人集団における病歴および家族歴を用いた卵巣癌におけるリンチ症候群のスクリーニングを報告した初めての研究である。本スクリーニング法は、リンチ症候群患者の診断に有用であることが示唆された。</p> <p>Objective: Lynch syndrome is a cancer predisposition syndrome caused by germline mutation of DNA mismatch repair (MMR) genes. Lynch syndrome only causes about 0.4% of cases of ovarian cancer, which suggests that universal screening may not be cost-efficient. However, the frequency of Lynch syndrome in ovarian cancer is unclear in the Asian population. The goal of the study was to investigate a screening strategy using family history.</p> <p>Methods: The subjects were 129 patients with ovarian cancer. Clinical and family history were collected using a self-administered questionnaire, and Society of Gynecologic Oncology (SGO) criteria 2007 and PREMM5 were used for risk assessment. Microsatellite instability, immunohistochemistry, and methylation of MMR genes were analyzed.</p> <p>Results: Of the 129 cases, 25 (19.4%) met the SGO criteria, and 4 of these 25 had MSI-high and MMR deficiency. Two cases had loss of MSH2 and MSH6, indicating MSH2 mutation, and the other two had loss of MLH1 and PMS2, including one without MLH1 methylation indicating MLH1 mutation. These results show that screening using family history can detect Lynch syndrome in 12.0% (3/25) of ovarian cancer cases. The 3 cases were positive for PREMM5, but negative for Amsterdam II criteria and revised Bethesda guidelines. Genetic testing in one case with MSH2 and MSH6 deficiency confirmed the diagnosis of Lynch syndrome with MSH2 mutation.</p> <p>Conclusion: This is the first study of screening for Lynch syndrome in ovarian cancer using clinical and family history in an Asian population. This approach may be effective for diagnosis in these patients.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180056

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	准教授	補助額	300 (A) 千円
	氏名	阪埜 浩司	氏名 (英語)	Banno Kouji		
研究課題 (日本語)						
Lynch 症候群としての遺伝性卵巣癌発症の分子病態の解明						
研究課題 (英訳)						
Molecular pathogenesis of hereditary ovarian cancer development as Lynch syndrome						
1. 研究成果実績の概要						
<p>目的: リンチ症候群は、DNA ミスマッチ修復 (MMR) 遺伝子の生殖細胞系突然変異によって引き起こされる遺伝性腫瘍である。しかし、リンチ症候群は卵巣癌の 0.4% でしか発症しないため、一般的なスクリーニングが有用でないことが示唆される。そこで今回、家族歴を用いたスクリーニング法を検討するとともに、その分子病態を明らかにすることを目的とした。</p> <p>方法: 書面による同意の得られた卵巣癌患者 129 名を対象とした。病歴および家族歴はアンケートを使用して収集した。リスク評価は 2007 年婦人科腫瘍学会 (SGO) 基準 2007 および PREMM5 を使用した。患者検体を用いて、マイクロサテライト不安定性、免疫組織化学、および MMR 遺伝子のメチル化を解析した。</p> <p>結果: 対象患者 129 例のうち、25 例 (19.4%) が SGO 基準を満たし、そのうち 4 例が MSI-high および MMR 発現消失例であった。2 例は MSH2 と MSH6 の発現消失を示し、残りの 2 例は MLH1 と PMS2 の発現消失を示した。これらの結果から、家族歴を用いたスクリーニングが卵巣癌症例の 12.0% (3/25) でリンチ症候群を検出できることが示された。4 例中 3 例は PREMM5 が陽性であったが、Amsterdam II 基準および改定ベセスダガイドラインでは陰性であった。MSH2 および MSH6 発現消失例 2 例中 1 例における遺伝子検査により、MSH2 変異を伴うリンチ症候群の診断が確認された。</p> <p>結論: 本研究は、アジア人集団における病歴および家族歴を用いた卵巣癌におけるリンチ症候群のスクリーニングを報告した初めての研究である。本スクリーニング法は、リンチ症候群患者の診断に有用であることが示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Objective: Lynch syndrome is a cancer predisposition syndrome caused by germline mutation of DNA mismatch repair (MMR) genes. Lynch syndrome only causes about 0.4% of cases of ovarian cancer, which suggests that universal screening may not be cost-efficient. However, the frequency of Lynch syndrome in ovarian cancer is unclear in the Asian population. The goal of the study was to investigate a screening strategy using family history.</p> <p>Methods: The subjects were 129 patients with ovarian cancer. Clinical and family history were collected using a self-administered questionnaire, and Society of Gynecologic Oncology (SGO) criteria 2007 and PREMM5 were used for risk assessment. Microsatellite instability, immunohistochemistry, and methylation of MMR genes were analyzed.</p> <p>Results: Of the 129 cases, 25 (19.4%) met the SGO criteria, and 4 of these 25 had MSI-high and MMR deficiency. Two cases had loss of MSH2 and MSH6, indicating MSH2 mutation, and the other two had loss of MLH1 and PMS2, including one without MLH1 methylation indicating MLH1 mutation. These results show that screening using family history can detect Lynch syndrome in 12.0% (3/25) of ovarian cancer cases. The 3 cases were positive for PREMM5, but negative for Amsterdam II criteria and revised Bethesda guidelines. Genetic testing in one case with MSH2 and MSH6 deficiency confirmed the diagnosis of Lynch syndrome with MSH2 mutation.</p> <p>Conclusion: This is the first study of screening for Lynch syndrome in ovarian cancer using clinical and family history in an Asian population. This approach may be effective for diagnosis in these patients.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Takeda T, Tsuji K, Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Tominaga E, Aoki D.	Screening for Lynch syndrome using risk assessment criteria in patients with ovarian cancer.	J Gynecol Oncol.	2018 年 1 月			