

# 主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	辻 浩 介
主 論 文 題 名				
Screening for Lynch syndrome using risk assessment criteria in patients with ovarian cancer (卵巣癌患者におけるリスク評価基準を用いたリンチ症候群のスクリーニング)				
(内容の要旨)				
<p>リンチ症候群は、DNAミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) 遺伝子である<i>MLH1</i>、<i>MSH2</i>、<i>MSH6</i>、<i>PMS2</i>の生殖細胞系列の病的バリエーションによって引き起こされる常染色体優性遺伝の遺伝形式をとる遺伝性腫瘍症候群である。大腸癌、子宮内膜癌、卵巣癌などの発症リスクが高くなるため、リンチ症候群患者を検出するスクリーニングが重要となる。一般的にリンチ症候群のスクリーニングは2段階で行われ、まず臨床情報・家族歴に基づいたアムステルダムII基準と改訂ベセスダガイドラインに基づいてリスク評価を行い、その後マイクロサテライト不安定性検査 (microsatellite instability test: MSI-test) もしくは免疫組織化学 (immunohistochemistry: IHC) が行われている。アムステルダムII基準と改訂ベセスダガイドラインは主に大腸癌を対象とした基準であり、卵巣癌におけるリンチ症候群を検出できない可能性がある。そこで米国婦人科腫瘍学会 (Society of Gynecologic Oncology: SGO) が提唱した卵巣癌も対象に含まれたSGO基準2007が卵巣癌患者におけるリンチ症候群のスクリーニングに有用であるのかを検討することとした。</p> <p>本研究では卵巣癌患者129名を対象に、臨床情報 (発症年齢、病理組織診断、既往歴) ・家族歴を収集し、SGO基準2007を用いてリンチ症候群の遺伝的リスクを評価した。少なくとも1つの基準を満たした患者を高リスク (SGO陽性) と定義し、パラフィン包埋手術検体を使用し、MSI-test、MMRタンパクのIHC、メチル化特異的ポリメラーゼ連鎖反応 (methylation-specific polymerase chain reaction: MSP) によるMMR遺伝子のプロモーター領域のメチル化を検索した。またMSIまたはIHCが陽性で、リンチ症候群が疑われる患者には、遺伝カウンセリングと生殖細胞系列の遺伝学的検査を推奨した。</p> <p>検討した129例のうちSGO基準2007を満たしたのは25例 (19.4%) であった。この25例中4例にMSI-highおよびMMRタンパク欠損を認めた。そのうち2例は<i>MSH2</i>および<i>MSH6</i>タンパク欠損を、残り2例は<i>MLH1</i>および<i>PMS2</i>タンパクの欠損であった。<i>MSH2</i>と<i>MSH6</i>の欠損を認めた2例は、<i>MSH2</i>バリエーションを有するリンチ症候群の可能性が疑われた。<i>MLH1</i>および<i>PMS2</i>タンパクの欠損を認めた2例のうち、1例は<i>MLH1</i>のプロモーター領域のメチル化を認め散発性卵巣癌が示唆されたが、もう1例は<i>MLH1</i>バリエーションを有するリンチ症候群が疑われた。以上より25例中3例でリンチ症候群が疑われ、これら3例はアムステルダムII基準や改訂ベセスダガイドラインでは陰性で、SGO基準2007では陽性であった。3例中1例に遺伝カウンセリングのうえ遺伝学的検査を実施し、<i>MSH2</i>遺伝子にナンセンスバリエーションを認めリンチ症候群と診断した。最終的に卵巣癌患者129例のうち、リンチ症候群およびその疑い患者は2.3% (3/129) であったが、SGO基準2007を用いてスクリーニングの対象を高リスク群とすることで、この割合は12.0% (3/25) に増加した。</p> <p>本研究により、従来用いられていたアムステルダムII基準や改訂ベセスダガイドラインでは絞り込めない卵巣癌について、SGO基準2007を用いることで卵巣癌患者におけるリンチ症候群のスクリーニングを本邦にてもより効率的に行うことができることが明らかになった。</p>				