

バイオマーカー

①【大腸癌】MSI, dMMRを中心に

坂東英明

Hideaki BANDO

愛知県がんセンター薬物療法部 医長

ミスマッチ修復機構とその異常

細胞のDNA複製の際に生じる誤った塩基対合(ミスマッチ)を修復する働きをミスマッチ修復(mismatch repair : MMR)機構という。MMR蛋白(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)に異常がありその働きが欠損した状態をMMR機能欠損といい、その状況下ではDNA配列のエラーを修復できず、変異が蓄積され細胞のがん化が起こるとされている。MMR機能が欠損している腫瘍細胞では、ゲノムのなかに存在する1から数塩基の繰り返し配列(マイクロサテライト)が正常細胞とは異なる反復回数を示し、この現象をマイクロサイト不安定性(microsatellite instability : MSI)という。

遺伝性大腸癌の1つであるリンチ症候群は、先天的に上記のMMR蛋白をコードするMMR遺伝子(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*遺伝子)に変異を有する常染色体優性遺伝性疾患であり、大腸癌をはじめ種々の発がんリスクが高くなる。MMR機能欠損の有無の検査では、リンチ症候群の90%以上が陽性となるため¹⁾、リンチ症候群のスクリーニング検査としても使用されているが、MMR機能欠損を認める大腸癌の多くはMMR遺伝子のプロモーター領域のメチル化により起こる、孤発性の大腸癌である²⁾。

MMR 機能欠損を調べる検査

現在MMR機能欠損を調べる検査として臨床で広く用いられているものは、MMR蛋白の免疫染色とPCRを用いたMSI検査がある。リンチ症候群のスクリーニング検査と比較検討した結果、両検査が良好な一致を示すこと

が報告されている³⁾。

MMR蛋白の免疫染色は、腫瘍組織におけるMMR蛋白(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)の発現を免疫染色によって調べる検査である。MMR機能欠損のない(MMR proficient : pMMR)腫瘍では4種類の蛋白がすべて発現しているが、MMR機能欠損がある(MMR deficient : dMMR)と不活性化されたMMR遺伝子に対応した蛋白の発現が消失する。個々のMMR遺伝子異常と蛋白欠損は1対1の対応とはならず、*MLH1* 遺伝子の異常はMLH1に加えてPMS2, *MSH2* 遺伝子の異常はMSH2に加えてMSH6の消失を伴う⁴⁾(表1)。

MSI検査は、PCRでマイクロサテライト領域を増幅し、その検出ピーク長を比較することでMMR機能欠損の有無を調べる検査であり、現在は1塩基繰り返しマーカー5種類(BAT-25, BAT-26, MONO-27, NR-21, NR-24)を用いて判定を行う方法が主流となっている。2つ以上のマーカーに、正常部では認められない繰り返し数の変化が認められる場合をMSI-H (high-frequent MSI)、1つのマーカーに変化が認められる場合をMSI-L (low-frequent MSI)、いずれも変化していない場合をMSS (microsatellite stable)と判定する。MSI-LはMSSと比較しKRAS遺伝子変異やメチルグアニン-DNAメチル化酵素(methylguanine methyltransferase)のメチル化の頻度など分子生物学的な特徴が異なるとの報告もあるが、予後など臨床的な面では同様と考えられている⁵⁾。

MSI検査はこれまで腫瘍部と正常部の組織を用いて行ってきたが、前述の5つの1塩基繰り返しマーカー