

婦人科腫瘍における遺伝子変異及び遺伝子発現量の解析 (リンチ症候群関連の研究)

名古屋市立大学病院

産科婦人科病院准教授 荒川 敦志

名古屋市立東部医療センター

産婦人科副部長 西川 隆太郎

名古屋市立大学病院

遺伝カウンセラー 大瀬戸 久美子

名古屋市立大学病院

産科婦人科病院講師 西川 博

名古屋市立大学病院

産科婦人科 教授 杉浦 真弓

目的

産婦人科領域の中でも婦人科腫瘍は日常の診療で頻繁に扱われる疾患である。その婦人科腫瘍の成因、病態、原因遺伝子を知ることは通常の治療や管理においてのみならず、個々の症例に応じたオーダーメイド医療や予防方法という観点からも極めて重要性が高い。

一方、婦人科腫瘍の中にも遺伝性腫瘍が少なからず含まれているが、日常診療の限られた時間内では十分な家族歴などを聴取することは困難である。また全症例の病理検体で免疫染色や遺伝子検査を行うことは経済的に非現実的であり、遺伝性腫瘍を拾い上げることは容易ではない。我々は以前より自己記入式の遺伝性腫瘍問診票（以下、問診票）を用いて見逃されやすい遺伝性腫瘍家系を見出す研究を行ってきており、問診票によって遺伝性腫瘍を拾い上げることが容易になれば、時間的・経済的な有益性が示唆されることになる。そこで「婦人科腫瘍における遺伝子変異及び遺伝子発現量の解析」の一分野としてリンチ症候群に関連して組織の免疫染色と遺伝子変異の解析を行い、問診票の結果との整合性を確認し問診票の遺伝性腫瘍検出効果の検討を目的とする。

方法

当施設で加療している卵巣がん・子宮体がん 335 例から遺伝性腫瘍を対象とした独自の問診票を集積した。これら症例の HE 染色標本を用い解析に最も適していると思われるパラフィンブロックを選別し、ブロックから薄切した標本作製している。該当する症例数が多く免疫染色に用いる抗体や試薬に費用がかかるため、可能な標本ではマイクロテイスシユアレイを作成している。ミスマッチ修復遺伝子の発現について調査開始したところである。それらを用いてリンチ症候群で変異がみられるミスマッチ修復遺伝子 (MMR: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) の発現について各抗体を用いて免疫染色で発現の有無を検討している。さらに同症例の全血検体を用いて各遺伝子について変異の有無や部位を検討する。これによって分子生物学的なリンチ症候群の診断結果と、問診票からの得られた診療情報による診断の整合性を検討し、問診票からの診断精度を評価する。

成績

現時点で 142 例の MMR に関する免疫染色標本作製した。内訳は卵巣がん 57 例、子宮体がん 84 例、卵巣がん・子宮体がん合併 1 例であった。142 例中 19 例においては免疫染色の判定不能であった。MMR のうち *MLH1* 陰性は 9 例、*MSH2* 陰性は 9 例、*MSH6* 陰性は 7 例、*PMS2* 陰性は 15 例であった。重複もあるため詳細は表 1 に示す。20 例において MMR の 4 箇所いずれかの発現が陰性化していた。一方、123 例ではすべての発現が確認されており散発性がんまたは他の遺伝性腫瘍の可能性が考えられた。考えられうる病因に関しては Gene Reviews Japan (<http://grj.umin.jp>) を参照した。

<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>	n	考えられうる病因 *)
-	-	-	-	2	
-	+	+	-	6	散発性癌、 <i>MLH1</i> 生殖細胞変異
-	+	+	+	1	<i>MLH1</i> 生殖細胞変異
+	-	-	-	2	
+	-	-	+	3	<i>MSH2</i> 生殖細胞変異、 <i>EPCAM</i> 生殖細胞変異、稀に <i>EPCAM</i> 生殖細胞変異
+	-	+	-	1	
+	-	+	+	1	<i>MSH2</i> 生殖細胞変異

+	+	+	-	4	<i>PMS2</i> 生殖細胞変異、 <i>MLH1</i> 生殖細胞変異
+	+	+	+	103	散发性がんまたは他の遺伝性腫瘍
				123	

表 1：免疫染色による MMR 蛋白発現と病態の解釈(解析可能であった 123 症例)

*) Gene Reviews Japan (<http://grj.umin.jp>.)

生殖細胞系列における MMR 遺伝子変異の有無を検討するため、388 症例から DNA を抽出し、複数の primer を用いて順次遺伝子塩基配列の解析を行っている。現時点ではすべての primer の解析が終了していないため、最終的な変異解析までは至っていない。

今後の計画

可能な限りの検体を用いて免疫染色と遺伝子解析を継続する。免疫染色と遺伝子解析の整合性を調査し、その結果と問診票~予測された結果との一致率を検討し、問診票の有用性や限界を検討していく。