



Title	Use of Microsatellite Analysis in Young Patients With Colorectal Cancer to Identify Those With Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer
Author(s)	池永, 雅一
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44532
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	いけ なが まさ かず 池 永 雅 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 7 2 2 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 14 年 5 月 29 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Use of Microsatellite Analysis in Young Patients With Colorectal Cancer to Identify Those With Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (若年著大腸癌における遺伝子不安定性の解析と遺伝性非ポリポーシス大腸癌の拾い上げへの有用性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 門 田 守 人 (副査) 教 授 青 笹 克 之 教 授 野 口 眞 三 郎

論 文 内 容 の 要 旨

(目的)

大腸癌は外科的な治療成績が比較的良好な癌の一つであり、その治療戦略の根幹は治癒切除を行えるように早期発見、早期治療することである。そのためには、より効率的なスクリーニングが必要であり、発癌ハイリスクグループを的確に診断・同定することが非常に重要である。本研究では、大腸癌における発癌ハイリスクグループである遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer : HNPCC) の臨床的特徴の一つの若年発症に注目し、HNPCCにおいて高頻度に認められる遺伝子不安定性 (Microsatellite Instability : MSI) を指標として、年齢別にみた MSI の頻度および若年者大腸癌における MSI の臨床的意義、若年者大腸癌における HNPCC 症例の拾い上げの可能性につき検討することを目的とした。

(方法と成績)

1) MSI の解析

当科および関連施設にて手術施行された大腸癌切除症例のうち無作為に抽出した 253 症例につきパラフィン包埋ブロックより microdissection 法にて腫瘍部と正常部に分けて DNA の抽出を行った。Microsatellite marker として、D2S136、D3S1067、D13S175、BAT26、BAT40 の 5 つを用いて instability の検索を行った。5 つの marker のうち 2 loci 以上で instability を認めたものを MSI-High、1 locus のみのものを MSI-Low、instability を認めないものを MSI-Stable とした。MSI-High を MSI(+), MSI-Low と MSI-Stable を MSI(-) と判定した。その結果、切除時年齢別の MSI(+) の頻度は、26～29 歳 : 20.0% (1/5)、30 歳代 : 54.2% (26/48)、40 歳代 : 21.2% (11/52)、50 歳代 : 12.5% (7/56)、60 歳代 : 13.2% (7/53)、70 歳代 : 15.6% (5/32)、80 歳以上 : 14.3% (1/7) であり、30 歳代の群で他群より高頻度であった。40 歳未満における MSI(+) の頻度が 50.9% と高率であり、大腸癌の好発年齢である 60 歳代の 13.2% と比較して有意に高頻度であった。

2) この結果を踏まえて、40 歳未満の若年著大腸癌のなかに HNPCC 症例や発癌高危険群がより多く含まれているのではないかと作業仮説を立て、若年者大腸癌症例に注目して再度病歴の確認を行った。過去の病歴カルテの再

検討、さらに術後 20 年以上の長期経過観察症例も含めた症例の外来診察時および郵便でのアンケート調査により、新たな癌家族歴の有無、異時性多発癌、重複癌の発生、HNPCC 症例の拾い上げにつき検討した。若年者大腸癌症例のうち MSI(-)群 24 例（術後平均観察期間 80.3 ケ月）では 1 例のみが HNPCC 症例に合致し、2 例に癌家族歴が新たに判明した。それに対して MSI(+)群 20 例（術後平均観察期間 93.1 ケ月）では 5 例が HNPCC 症例に合致し、2 例が異時多発癌を発生し、3 例に癌家族歴が新たに判明した。以上より若年者大腸癌症例のなかでも特に、MSI(+)群でより多くの HNPCC 症例や家族歴陽性例が含まれていた。従って、大腸癌症例よりまず切除時年齢、次いで MSI の解析を行い症例を絞り込むことで、臨床上非常に重要な HNPCC 症例や発癌高危険群の効率良い拾い上げが可能と考えられた。

（総括）

大腸癌における年齢別の MSI の検討を行った結果、40 歳未満の若年者大腸癌において高頻度であった。さらに若年者大腸癌 MSI(+)群では、再度の病歴確認により新たな HNPCC 症例や癌家族歴が高頻度に認められた。

以上より、日常臨床診療において若年者大腸癌を経験した場合に MSI の解析および長期にわたる継続した病歴聴取は、HNPCC 症例の拾い上げ、発癌高危険群の早期発見、早期治療に必要不可欠な因子であることが示唆された。なかでも若年者大腸癌 MSI(+)症例では、患者本人はもちろんであるが、それ以外の家系構成員に対しても大腸癌のみならず、他臓器癌を含めた厳重なる経過観察が必要であることを念頭においた診療を心懸けるべきであると思われる。

論文審査の結果の要旨

大腸癌治療戦略の根幹は、治療切除を行えるように、早期発見・治療することである。そのためには、スクリーニングが重要となる。効率的なスクリーニングを行なう上で、発癌ハイリスクグループを的確に診断・同定することは非常に重要である。遺伝性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC）の臨床的特徴の一つである若年発症に注目し、当科および関連施設で手術施行した大腸癌症例の Microsatellite instability (MSI) の頻度を検討し、さらに若年者大腸癌における MSI の臨床的意義につき検討した。その結果、40 歳未満における MSI 陽性の頻度が 50.9%と高率であり、大腸癌好発年齢である 60 歳代の 13.2%と比較して有意に高頻度であった。この結果を踏まえて、40 歳未満の若年者大腸癌のなかに HNPCC 症例や発癌高危険群がより多く含まれているのではないかと作業仮説を立て、若年者大腸癌症例に注目して再度病歴の確認を行った。過去の病歴カルテの再検討、さらに術後 20 年以上の長期経過観察症例も含めた症例の外来診察時および郵便でのアンケート調査により、新たな癌家族歴の有無、異時性多発癌、重複癌の発生、HNPCC 症例の拾い上げにつき検討した。若年者大腸癌 MSI 陰性症例 24 例中 1 例に HNPCC 症例、2 例に癌家族歴が新たに判明した。若年者大腸癌 MSI 陽性症例 20 例中 5 例に HNPCC 症例、2 例に異時多発癌、3 例に癌家族歴が新たに判明した。若年者大腸癌 MSI 陽性症例のなかには、HNPCC 症例および発癌高危険群が有意に多く含まれていた。

若年者大腸癌を経験した場合に MSI の解析および長期にわたる継続した病歴聴取は、HNPCC 症例の拾い上げ、発癌高危険群の早期発見に必要不可欠な因子であることが示唆された。本研究によって見いだされた若年者大腸癌に対する新しい知見は、外科腫瘍外科学の発展に寄与するものであり、博士（医学）の学位に値するものと認める。