

研究課題：「遺伝性大腸癌の遺伝子変異の様態と形質発現との関連性の解析による臨床応用の可能性の研究：申請課題 926-II」に関する

研究計画書

Ver.1 平成 22 年 5 月 18 日作成

Ver.2.1 平成 24 年 5 月 24 日改訂

Ver.2.2 平成 24 年 6 月 25 日改訂

Ver.2.3 平成 24 年 8 月 8 日改訂

Ver.2.4 平成 25 年 10 月 8 日改訂

Ver.2.5 平成 26 年 6 月 17 日改訂

研究実施責任者

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科  
石田秀行

1. 研究課題名：遺伝性大腸癌の遺伝子変異の様態と形質発現との関連性の解析による臨床応用の可能性の研究

2. 実施責任者

埼玉医科大学総合医療センター 消化管・一般外科 教授 石田 秀行

3. 共同研究者

埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	客員教授	岩間毅夫
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	准教授	石橋敬一郎
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	非常勤講師	隈元謙介
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	桑原公亀

埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	松澤岳晃
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	幡野 哲
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	鈴木興秀
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	田島雄介
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	助教	近 範泰
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	非常勤医師	天野邦彦
埼玉医科大学総合医療センター	消化管・一般外科	非常勤医師	伊藤徹哉
埼玉医科大学総合医療センター	泌尿器科	教授	山田拓己
埼玉医科大学総合医療センター	泌尿器科	准教授	川上理
埼玉医科大学総合医療センター	泌尿器科	講師	岡田洋平
埼玉医科大学総合医療センター	産婦人科	教授	関 博之
埼玉医科大学総合医療センター	産婦人科	講師	長井智則
埼玉医科大学ゲノム医学研究センター		教授	岡崎康司
埼玉医科大学ゲノム医学研究センター		准教授	江口英孝
埼玉医科大学ゲノム医学研究センター		助教	神田将和

#### 4. 研究者の役割分担

研究統括：石田秀行

研究計画の立案：石田秀行，岩間毅夫，隈元謙介，川上理，長井智則

患者への説明・同意の取得：総合医療センターに所属する全研究者

遺伝子解析：岡崎康司，江口英孝，神田将和，隈元謙介

臨床病理学的因子の集積：石橋敬一郎，桑原公亀，松澤岳晃，天野邦彦，幡野 哲，田島雄介，川上理，岡田洋平，長井智則

遺伝子解析結果と臨床病理学的因子の統合・解析：石橋敬一郎，隈元謙介

遺伝カウンセリング：岩間毅夫，石田秀行

注) 泌尿器科，産婦人科の研究者はリンチ症候群（ならびに類縁した疾患（群））のみ研究に参加する。

#### 5. 個人情報管理者

埼玉医科大学総合医療センター 病理部 教授 田丸淳一

#### 6. 研究期間・研究の場所

再申請承認日から平成 30 年 3 月 31 日までの間に総合医療センター 消化管・一般外科，泌尿器科，あるいは産婦人科内で行う。

#### 7. 対象症例数

予定症例数は家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis; FAP [1]）患者（*MUTYH* 関

連ポリポーシス [2]を含む) 70 名 (血縁者に対する保因者診断を含む), Lynch 症候群 [3]30 名, 鑑別すべき類似 (結果的に FAP, Lynch 症候群の確定診断が得られなかった) 疾患 50 名.

## 8. 研究の背景・意義・目的 (概要)

一般の大腸腫瘍(腺腫および癌)の発生機序解明は, 遺伝性大腸癌の研究 [4]から大きく進歩し, 分子生物学的レベルで多くのことが判明している. しかし, 遺伝子変異のあり方がどのように腫瘍の病態(形質)あるいは予後等 [5]と関連するか等は, われわれが一部明らかにしたところであるが [6], 最も重視すべき臨床応用の一般化までには未だ至っていない. それが遺伝子診断は遺伝性大腸癌の診断, 予防, および治療法の選択にとって, 非常に重要であるにもかかわらず, いまだ保険適応にまで至っていない理由とも考えられる.

遺伝子診断の臨床応用追求のためには遺伝性大腸癌患者の参加協力によって, 腫瘍の病態と遺伝子変異の詳細との関連を解析研究することが最も効率的と考えられる. 埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科は遺伝性大腸癌の治療について, 他の施設と比較してより多くの症例数を有し, 関東における当該疾患の主要な診療施設となっている.

遺伝性大腸癌の代表的疾患として家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis; FAP) [5]があげられる. FAP は常染色体優性遺伝形式をとり, 前者は APC 遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とし, 多数の大腸腺腫と本疾患に特有な腫瘍性・非腫瘍性の随伴病変を有する疾患である. FAP に起因する大腸癌は散発性大腸癌の 1%未満を占めると推定されている. FAP の亜系として, DNA の酸化ストレスに対する塩基除去修復遺伝子 (*MUTYH* 遺伝子, *MYH* とも呼ばれる) の生殖細胞系列の両アリルの変異が原因 (劣性遺伝形式) で, (古典的) FAP に類似した表現型を有するきわめて稀な疾患が明らかになっている (*MYTUH* 関連ポリポーシス). *MYTUH* 関連ポリポーシスは FAP と同一疾患として取り扱われていた時期もあったが, 近年では FAP (古典的 FAP) とは独立した疾患として扱われる傾向がある. (古典的) FAP と類似した表現型を呈する理由として, *MUTYH* 遺伝子の異常から体細胞レベルでの APC 遺伝子変異が生じることが報告されているが, きわめて稀な疾患であるために不明な点が多い.

最近, FAP の随伴病変に関する生殖細胞系変異と体細胞変異との密接な関連が示唆される報告がなされた [7, 8]. 従ってわれわれは, それら原因遺伝子の変化の詳細が腫瘍の病態すなわち治療法に深く関連するのではないかと予測しており, 遺伝子変異と臨床表現型についてさらに深く検討することにより遺伝子診断の臨床応用にさらに結びつけられると考えている.

FAP 以外の遺伝性大腸癌の代表として, Lynch 症候群 (別名: 遺伝性非ポリポーシス性大腸癌) があげられる. Lynch 症候群はミスマッチ修復遺伝子 (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, および *PMS2* のいずれかあるいは *MSH2* の上流に位置する *EPCAM* 遺伝子) の生殖細胞系列変異を原因とする常染色体優性遺伝性疾患で, 欧米では散発性大腸癌の 1-6%を占めると推定されている. 患者および血縁者に大腸癌をはじめ, 子宮体癌 (内膜癌), 卵巣癌などの婦人科腫瘍, 腎盂・尿管癌などの泌尿器腫瘍, あるいは胃癌など, 多くの癌が同時性・異時性に多発する疾患である. Lynch 症候群は FAP と異なり, 際立った表現型に乏しく, また医療者側の認識も希薄なため, 複数の診療科において, 複数回の治療を受けることが通常であり, 結果的に

癌死することが多い。わが国では登録制度が確立されている一部の欧米諸国と異なり、リンチ症候群の診断・治療・サーベイランスなどが全く確立されていない。リンチ症候群が疑われる患者を拾い上げ、遺伝子診断を行い、その臨床的特徴と原因遺伝子の関係などを解析することはきわめて重要である。

本研究は総合医療センター消化管・一般外科で行う研究として倫理委員会に申請し、承認（平成 22 年 6 月 25 日）の後、研究がすすめられているが、研究途中の現在、①（古典的）FAP と鑑別すべき *MYT1H* 関連ポリポーシスを診断することと、②リンチ症候群の関連腫瘍として重要な婦人科腫瘍、泌尿器腫瘍にも焦点を当てた臓器横断的な複数科による共同研究体制を構築することの 2 点が、より研究の質を高め、ひいては遺伝性大腸癌および血縁者の生命予後の向上、QOL の改善に寄与すると考え、研究計画の一部見直しを加え、再申請を行うものである。

## 9. 対象と方法

**【対象】**総合医療センター消化管・一般外科を受診する FAP (*MUTYH* 関連ポリポーシスを含む) が疑われる患者 (第 1 度近親者も含める) あるいは総合医療センター消化管・一般外科、泌尿器科、あるいは産婦人科を受診する Lynch 症候群ならびに類似する疾患 (群) が疑われる患者 (第 1 度近親者も含めた血縁者は研究対象としない)。

**対象患者の絞り込み:** 以下の研究対象とする患者を絞り込む方法を記す。

**【FAP (*MUTYH* 関連ポリポーシスを含む) が疑われる患者】**

100 個以上の大腸腺腫を有する患者、あるいは 10 個以上の腺腫を有し、腺腫発症年齢や家族歴、随伴腫瘍性病変 (デスモイド腫瘍、十二指腸腺腫・癌、甲状腺癌など) から FAP (*MUTYH* 関連ポリポーシスを含む) が疑われる患者。患者の絞り込みは消化管・一般外科の研究者が行う。FAP (*MUTYH* 関連ポリポーシス) の診断確定後、患者の血縁者 (第 1 度近親者が遺伝カウンセリング後、遺伝子診断を望む場合には診療録を作成後)、患者 (発端者) と同様に研究対象とする。

**【Lynch 症候群ならびに類似する疾患 (群) が疑われる患者】**

Lynch 症候群で原因遺伝子の生殖細胞系列変異を検索する患者は、原則的にアムステルダム基準 (II) (表 1) あるいは改訂ベセスダガイドライン (表 2) で Lynch 症候群を絞りこむための 1 次スクリーニング検査であるマイクロサテライト不安定 (MSI) 検査の対象となる患者とする。すなわち、Lynch 症候群の関連腫瘍や発症年齢、家族歴、関連腫瘍の個数、血縁者内での関連腫瘍発症の人数等で判断する (いずれかの 1 項目を満たす場合)、関連腫瘍としては、大腸癌、胃癌、子宮体 (内膜) 癌、腎盂・尿管癌などがあげられるが、近年 Lynch 症候群との関係が報告されている膀胱腫瘍、前立腺癌の既往を有しているものも、腎盂・尿管癌と同様に拾い上げの対象に含める。MSI 検査は保険償還されているが、検体の保存状態が不良である等、なんらかの理由で腫瘍検体 (ホルマリン固定パラフィン包埋標本) が利用できない場合でも、家族歴や関連腫瘍の既往歴、発症年齢から Lynch 症候群が強く疑われる場合には遺伝子診断の対象に含める。患者の絞り込みは消化管・一般外科の研究

者が主体となって行うが、泌尿器科、婦人科腫瘍に対しては、泌尿器科、あるいは婦人科の研究者が主体になって行うか、消化管・一般外科の研究者と共同して行う。患者の血縁者に対する遺伝子診断は、本研究の対象としない。

表 1 アムステルダム基準 (II) : J Clin Oncol 2000;18: 81S-92S

---

少なくとも 3 人の血縁者が HNPCC (リンチ症候群) 関連癌 (大腸癌, 子宮内膜癌, 腎盂・尿管癌, 小腸癌) に罹患しており, 以下のすべてを満たしている。

1. 1人の罹患者はその他の2人に対して第1度近親者である。
  2. 少なくとも連続する2世代で罹患している。
  3. 少なくとも1人の癌は50歳未満で診断されている。
  4. FAPが除外されている。
  5. 腫瘍は病理学的に癌であることが確認されている。
- 

表 2 改定ベセスダガイドライン (2004) :J Natl Cancer Inst 24;96:261-268

---

以下の項目のいずれかを満たす大腸癌患者には, 腫瘍のMSI検査を行うことが推奨される。

1. 50歳未満で診断された大腸癌。
  2. 年齢に関わりなく, 同時性あるいは異時性大腸癌あるいはその他のリンチ症候群関連腫瘍\*がある。
  3. 60歳未満で診断されたMSI-Hの組織学的所見\*\*を有する大腸癌。
  4. 第1度近親者が1人以上リンチ症候群関連腫瘍に罹患しており, そのうち1つは50歳未満で診断された大腸癌。
  5. 年齢に関わりなく, 第1度あるいは第2度近親者の2人以上がリンチ症候群と診断されている患者の大腸癌
- 

リンチ症候群関連腫瘍\* : 大腸癌, 子宮内膜癌, 胃癌, 卵巣癌, 膀胱癌, 胆道癌, 小腸癌, 腎盂・尿管癌, 脳腫瘍 (通常はTurcot症候群にみられるglioblastoma), Muir-Torres症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫

MSI-Hの組織学的所見\*\* : リンパ球浸潤, クローン様リンパ球反応, 粘液癌・印環細胞癌様分化, 髄様増殖

## 【方法】

・生殖細胞系列変異の解析 : 末梢静脈血液 20 cc を患者から採取し, multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法 [9] あるいは direct sequence 法あるいは次世代シーケンシングで APC 遺伝子 (FAP ないし *MUTYH* 関連ポリポーシスが疑われる患者), *MUTYH* 遺伝子 (家族歴や APC 遺伝子の生殖細胞系列変異が認められないが, *MUTYH* 関連ポリポーシスが疑われる患者), ミスマッチ修復遺伝子あるいは関連遺伝子 (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *MLH3*, *MSH3*, *PMS1*, *TGFBR2*:Lynch 症候群ならびに類似する疾患 (群) が疑われる患者) の生殖細胞系列変異を解析する。

・体細胞変異の解析：消化管・一般外科で組織の保存やA群試料に対する研究に対する同意が得られている試料（研究課題 337：消化器腫瘍の発生・進展に関わる因子の探索的研究）に限定する。具体的には、FAP ないし *MUTYH* 関連ポリポーシス\*が疑われる患者の切除された随伴病変（大腸腺腫，大腸癌，十二指腸癌，デスモイド腫瘍など），あるいは Lynch 症候群ならびに類似する疾患（群）が疑われる患者の大腸腺腫，大腸癌。

これらに対し，*APC* 遺伝子の体細胞系列変異の検索を multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)法 [9]あるいは direct sequence 法あるいは次世代シーケンシングで行う。

\*：*MUTYH* 関連ポリポーシスでは，*MUTYH* 遺伝子の両アレルの変異が *APC* 遺伝子の体細胞レベルでの変異との関連性が，また Lynch 症候群ならびに類似する疾患（群）の腫瘍では，腫瘍発生に体細胞レベルでの *APC* 遺伝子異常の関与も考えられたため。

本研究で行われる疾患（疑いを含む）と解析する遺伝子変異の種類を表3に記す。

表3 本研究における遺伝子解析の種類と疾患(疑い, 類縁疾患を含む)および検査対象者

疾患	生殖細胞系列変異	体細胞変異	発端者あるいは患者	血縁者
家族性大腸腺腫症(古典的FAP)	<i>APC</i>	<i>APC</i> **	生殖細胞系列変異(必要に応じて体細胞変異)	○(生殖細胞系列変異のみ)
<i>MUTYH</i> 関連ポリポーシス	<i>MUTYH</i> ( <i>APC</i> → <i>MUTYH</i> )*	<i>MUTYH</i> ** , <i>APC</i> **	生殖細胞系列変異(必要に応じて体細胞変異)	○(生殖細胞系列変異のみ)
Lynch症候群(類縁疾患含む)	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>PMS2</i> , <i>MSH6</i> , <i>EPCAM</i> ( <i>MLH3</i> , <i>MSH3</i> , <i>PMS1</i> , <i>TGFBR2</i> ****	<i>APC</i> **	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>PMS2</i> , <i>MSH6</i> , <i>EPCAM</i> 生殖細胞系列変異(必要に応じて <i>MLH3</i> , <i>MSH3</i> , <i>PMS1</i> , <i>TGFBR2</i> の生殖 細胞系列変異, <i>APC</i> の体細胞変異)	○( <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>PMS2</i> , <i>MSH6</i> , <i>EPCAM</i> の生殖細胞系列変異のみ)

\*：*APC* 遺伝子に変更がなく，*MUTYH* ポリポーシスが疑われるとき。

\*\*：体細胞変異は，腫瘍検体が利用できるときのみ解析する。

\*\*\*：*MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *MSH6*, *EPCAM*に変異が認められないとき。

**遺伝子検査に関する契約：**埼玉医科大学総合医療センター消化管・一般外科（責任者：石田秀行）は FAP（*MUTYH* 関連ポリポーシスを含む），Lynch 症候群ならびに類似疾患の遺伝子検査を株式会社ファルコバイオシステムズに依頼する，あるいはゲノム医学研究センターで行う。

**臨床遺伝腫瘍学的調査：**来院患者の臨床医学的所見を遺伝性腫瘍のデータベースとして蓄積する。その際，遺伝性腫瘍ガイドライン[6,7]に則して，遺伝腫瘍学的事項を集積する。その家系における，発癌年齢，家系内の発癌年齢のばらつき，大腸外腫瘍の発生傾向，すなわち男女差あるいは発生年齢，腫瘍切除後再発の病理組織学的性質等。

**研究の具体例：**

1) *APC* 遺伝子：遺伝子変異の詳細と 1)生殖細胞系変異と臨床腫瘍学的病態との関連，2)生殖細胞系変異と大腸外腫瘍発生との関連，3)体細胞系変異の検索を用いた「腫瘍の再発傾向と真の再発か新発生か」の鑑別診断，4)家系内腫瘍発生傾向のばらつきの原因などを主に検

討する。また、欠失、挿入等,frame shift, point mutation をふくめ GSK $\beta$  ないし  $\beta$  カテニン結合部位(7カ所), 微小管結合部位等との関連を明らかにして, 臨床遺伝腫瘍学的因子との関連を検討する。

2) *MUTYH* 遺伝子 : *MUTYH* 遺伝子についても両アレルの変異部位と大腸腺腫の表現型, 体細胞レベルでの *APC* 遺伝子変異との関連性などについて検討する。これによって, *MUTYH* 関連ポリポーシスや *APC* 遺伝子の体細胞性モザイク患者を鑑別し得る

3) Lynch 症候群遺伝子群 ; 1)それぞれの遺伝子変異の頻度, 2)変異遺伝子の種類と臨床腫瘍学的病態との関連, 3)それぞれの遺伝子における変異部位と臨床腫瘍学的病態との関連, 3)変異遺伝子の種類と大腸外腫瘍との関連, 等の検討。

## 10 . 人権への配慮と個人情報の保護

「ヘルシンキ宣言」, 「ヒトゲノム・遺伝子に関する指針」に従って人権擁護の配慮や研究の遵守に努める。データベースを作成時には連結可能匿名化处理(対応表を作成)を消化管・一般外科内で行う。匿名化は本研究に直接関与しない持木彫人教授が行い, 対応表はインターネットに接続されていない消化管・一般外科のコンピューター内に保管される。匿名化されたデータベースは当院の個人情報保護責任者である 病理部 田丸淳一教授のもとで厳重に管理される。

なお, 遺伝子解析に用いる試料については, 当院で連結可能匿名化された後に, 記号を付した資料とともに株式会社ファルコバイオシステムズあるいはゲノム医学研究センターに移送され, 当該遺伝子検査を行う。以後はその匿名化記号を以って結果の報告, 疑義の応答等の情報交換が行われる。

## 11. インフォームド・コンセントのための手続及び方法

本研究の研究材料提供者への人権上の配慮(プライバシーの保護, 利益と不利益)については, 「ヘルシンキ宣言」, 「ヒトゲノム遺伝子解析に関する指針」にのっとって十分に配慮する。研究計画の概要, 参加, 不参加などに関する説明を別紙(資料 2A, 2B, 3)のごとく文書で行い, 同意が得られる場合には, 文書によって同意を得る。18才未満の患者, 血縁者の場合には家族(成人)の署名も得る。

## 12. 遺伝カウンセリングと血縁者へも対応, 問い合わせ・苦情の窓口

研究対象となる患者すべてに対し, 研究代表者(石田秀行)あるいは共同研究者(岩間毅夫)が疾患の特徴, 遺伝子診断の意義, 結果判明後の対処法などを, 研究参加の説明の前に必ず行う。その他にも遺伝カウンセリングを希望する場合には本学遺伝カウンセリング担当代表者(埼玉医科大学病院, 大竹 明教授)を紹介する。

FAP 患者の遺伝子検査により *APC* 遺伝子変異が発見された場合には, その患者を通じて FAP 患者の第1度近親者(親, 子, 兄弟姉妹)に呼びかけて来院してもらおう。FAP 患者の遺伝子診断を行った場合と同様に, 疾患と遺伝子についての説明を口頭および文書によって行

う。未だ FAP の診断に至っておらず、かつ遺伝子検査に文書で同意する者に対しては遺伝子検査を提供する。MUTYH 関連ポリポーシス、Lynch 症候群が確定した患者、第 1 度近親者についても同様に対応する。

問い合わせ、苦情の窓口は総合医療センター 消化管・一般外科で受け付け、消化管・一般外科の研究代表者あるいは共同研究者が適宜対応する。

### 13. 利益及び不利益, 有害事象への対応

本研究において侵襲を伴うものは 20 cc の末梢静脈採血のみであり、このための有害事象はほとんど発生しない。また腫瘍組織の解析も治療上必要な検体なため、そのための有害事象はいっさい生じない。本研究に参加することで、患者の金銭的な利益、不利益はいっさい生じない。遺伝子診断の結果については、遺伝カウンセリングを行うことで、十分対応することが可能であると考えられる。遺伝子異常が判明した場合には、患者自身の疾患が確定することになり適切な治療プログラムに組み込むことができるほか、第 1 度近親者にも遺伝子診断と、適切なサーベイランス計画を提供できる可能性が高く、遺伝子的な配慮（心理面を中心に）を怠らなければ、患者・血縁者にとっては利益が不利益を上回る可能性が高いと考えられる。

### 14. 試料等の保存方法及びその必要性

(株) ファルコバイオシステムズあるいはゲノム医学研究センターで遺伝子解析が行われた検体は、一定期間後（6 カ月以内）に消化管・一般外科に返却される。連結可能匿名化されたまま、研究室で凍結保存を行う。遺伝子解析後、試料の破棄を求められない場合には、研究終了まで試料の保存を続ける。本研究目的以外に遺伝子解析に試料を使用することを許可された患者については、研究終了後、一定期間（10 年を目途）、試料を保管する。新たな研究で試料を利用する場合には倫理委員会の審査を受けることとする。

### 15. 研究費

すべて消化管・一般外科あるいはゲノム医学研究センターの研究費によって行われる。本研究に関する患者の費用負担はいっさい生じない。

### 16. 利益相反

本研究における利益相反は生じない。

### 17. 知的財産権

研究成果の帰属については、総合医療センター消化管・一般外科、同泌尿器科、同産婦人科、ならびにゲノム医学研究センターに帰属する。

### 18. 研究成果の公表

本研究の成果は学会、研究会などの学術集会や、学術雑誌に発表される予定である。全解析過



程で遺伝子解析結果は匿名化されて臨床情報を連結されるため、個人情報成果の公表に際し、漏えいすることはない。

## 18. 医学上の貢献の予測とその意義

遺伝子検査により、ある程度の腫瘍発生予測、重症度、再発の危険度がより良く予測できる可能性がある（FAP, *MUTYH* 関連ポリポーシス, Lynch 症候群）。

それにより、より軽い症状が予測される場合には、手術等の重度な治療法を回避ないし遅らせることができる。またより重い腫瘍が予測されればスクリーニング頻度を上げて早期発見に結びつく（FAP, *MUTYH* 関連ポリポーシス, Lynch 症候群）。

体細胞レベルの遺伝子検査により、デスマイド腫瘍等に再発が起こった場合、真の再発なのか、あるいは新しい腫瘍発生なのかを鑑別することができる可能性がある（FAP, *MUTYH* 関連ポリポーシス）。

それによって適正な手術術式・経過観察期間などを提案し、過大侵襲を伴う手術を回避できる可能性がある（例えばデスマイド腫瘍の生殖細胞系列変異と体細胞変異の関係から slow growing であることが予測できれば生検組織診断によって、周辺臓器合併切除を伴う手術を回避し、経過観察とする、等（FAP, *MUTYH* 関連ポリポーシス））。

大腸癌を中心に研究がすすめられた Lynch 症候群において、その他の関連腫瘍（子宮内膜癌、卵巣癌、胃癌、腎盂・尿管癌など）の特徴やサーベイランスの確立に寄与する可能性がある。

### 参考文献

- 1) Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 57:704-713,2008
- 2) Sieber OM, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis and germ-line mutations in MYH. *N Eng J Med* :343:791-799, 2003
- 3) Vasen HF, G Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer. *J Med Genet* 44:353-362,2007
- 4) Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 66:589-600, 1991.
- 5) Iwama T, Tamura K, Morita T, et al. (for the Polyposis Committee, Japanese Society for Cancer of the colon and Rectum). A clinical overview of familial adenomatous polyposis derived from the database of the polyposis registry of Japan. *Int J Clin Oncol* 9:308-316, 2004
- 6) Ishida H, Iwama T, Inokuma, S, et al. APC gene mutations in a jejuna adenoma causing intussusception in a patient with familial adenomatous polyposis, *J. Gastroenterol.* 37:1057-1061, 2002
- 7) Iwama T, Kuwabara K, Ushiyama M, Ishida H, et al. Identification of somatic APC mutations in recurrent desmoid tumors in a patient with familial adenomatous polyposis to determine actual recurrence of the original tumor or de novo occurrence. *Fam Cancer* 8: 51-54, 2009

- 8) Miyaki M, Yamaguchi T, Iijima T, et al. Difference in characteristics of APC mutations between colonic and extracolonic tumors of FAP patients: Variations with phenotype. *Int. J. Cancer* 122: 2491–2497, 2008.
- 9) 福井崇史, 古井陽介, 丸瀬英明ほか. FAP の遺伝子診断における MLPA 法の有用性. *家族性腫瘍* 9:9-12, 2009