

ゲノム不安定性

ゲノム不安定性とは、ほとんどのがん細胞にみられ、細胞ががん化に必要な数の突然変異を蓄積するのに必須な特質と考えられる

- がん細胞ではDNA損傷修復機構（細胞内で生じる活性酸素やX線、抗がん剤など外来刺激により生じたDNAの損傷を修復する仕組みで、二本鎖の切断の修復にはBRCA1、BRCA2などのタンパク質が関与する）やミスマッチ修復機構（DNAの複製ミスによる塩基対のミスマッチや短い欠失や挿入を修復し、完全な塩基対に戻す仕組みでMLH1、MSH2などのミスマッチ修復タンパク質が関与する）の異常により染色体数や塩基配列の異常が生じやすい
- ゲノム不安定性には下記種類が存在する（ただし、両者を併せ持つことは非常にまれ）：
 - ✓ 染色体不安定性（Chromosomal instability/CIN）：DNA損傷修復機構の異常により染色体の欠失や重複を高頻度に生じる
 - ✓ マイクロサテライト不安定性（Microsatellite instability/MSI）：DNAミスマッチ修復機構の異常によりゲノム上の繰り返し配列（マイクロサテライト）を高頻度に変異を生じる

散発性大腸癌における染色体不安定性とマイクロサテライト不安定性

	CIN	MSI
特徴	異数性 (Aneuploidy) 増幅 (Amplification) 欠失 (LOH)	MLH1プロモーターメチル化 腫瘍遺伝子変異量高値 (TMB* high)
頻度	70-80%	20-30%
部位	左側結腸、直腸	右側結腸
関連遺伝子	APC、KRAS	BRAF、TGFBR2

*TMB : Tumor mutation burden (詳細説明は後述)