

令和 5 年 4 月 19 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17012

研究課題名(和文)ゲノム異常に着目した食道扁平上皮癌の革新的な診断・治療方法の開発

研究課題名(英文)Development of innovative diagnostic and therapeutic methods for esophageal squamous cell carcinoma focusing on genomic abnormalities

研究代表者

明杖 直樹(Akizue, Naoki)

千葉大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：40836110

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文):食道SCCに対して、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を施行した19症例のSCCと背景粘膜、3～12か月後のESD後癒痕から組織を採取した。In houseで作成した食道癌関連69遺伝子を対象として体細胞変異を同定した。SCCでは32遺伝子77変異、背景粘膜では34遺伝子133変異、癒痕部では29遺伝子100変異を認めた。SCCでは14例20変異、背景粘膜では10例16変異、癒痕部では11例7変異でoncogenicな変異が同定された。全変異に対する癒痕部においては発癌リスクが軽減されている可能性も考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道扁平上皮癌は非常に致死率の高い癌である。飲酒や喫煙がリスクファクターとなり、リスクが高い患者では同時に多発したり、異時性に再発することがしばしばある。早期の食道扁平上皮癌に対しては内視鏡的切除が近年多く施行されているが、予防法は確立されていない。一度慢性炎症を起こしてしまった食道は発癌リスクが高いため、何年にもわたり内視鏡検査での経過観察が必要なる。そこで内視鏡切除の癒痕部の遺伝子変異を調べることで、一度欠損し、再生してきた粘膜面では発癌リスクがやや減少することが本研究では示唆された。

研究成果の概要(英文):The study cohort included 19 patients with ESCC. We used an EC panel to identify target sequences for squamous cell carcinoma (SCC), background mucosa (BM), and RM, respectively, after ER of ESCC.

Results: We identified 77 mutations of 32 genes in SCC, 133 mutations of 34 genes in BM, and 100 mutations of 29 genes in RM. Putative driver mutations were identified in 20 mutations in 14 cases in SCC, 16 mutations in 10 cases in BM, and 7 mutations in 11 cases in RM. The rate of putative driver mutations to total mutations was significantly lower in RM (26% in SCC vs. 12% in BM vs. 7% in RM, $p = 0.009$). Additionally, the rate of cases with TP53 putative driver mutations was significantly lower in RM (63% in SCC vs. 37% in BM vs. 16% in RM, $p = 0.011$). The percentage of putative driver mutations and percentage of cases with a putative driver of TP53 were significantly lower in RM.

Conclusion: Esophageal RM after ER of ESCC could have a lower risk of carcinogenesis.

研究分野：消化器内科

キーワード：食道扁平上皮癌 内視鏡治療後癒痕 遺伝子変異

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食道癌の遺伝子変異については多くの報告があり、さらに食道背景粘膜にも遺伝子変異が存在することも報告された。

本研究では、食道腫瘍治療後再生粘膜の遺伝子学的解析を行い、食道再生粘膜の遺伝子学的プロファイルを明らかにし、食道癌高リスク患者の治療やその後のサーベイランスに結び付けることを目指す。

2. 研究の目的

食道治療後再生粘膜の遺伝子プロファイルを解析することで、食道粘膜の癌化から治療後再生に至るまでの遺伝子変異を明らかにし、その病態を解明すること。また、発癌予防方法を探索することを目的とした。

3. 研究の方法

食道 SCC に対して、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を施行した 19 症例の SCC と背景粘膜、3~12 か月後の ESD 後癒痕から組織を採取した。In house で作成した食道癌関連 69 遺伝子の全エクソン領域を対象とする系を用いて次世代シーケンス解析を行い、白血球をコントロールとして体細胞変異を同定した。また、OncoKB を参照して各変異が oncogenic かどうかを判定した。

4. 研究成果

SCC では 32 遺伝子 77 変異、背景粘膜では 34 遺伝子 133 変異、癒痕部では 29 遺伝子 100 変異を認めた。SCC では 14 例 20 変異、背景粘膜では 10 例 16 変異、癒痕部では 11 例 7 変異で oncogenic な変異が同定された。全変異に対する oncogenic な変異の割合は、癒痕部で有意に低かった (SCC で 26%、背景粘膜で 12%、癒痕部で 7%、 $p = 0.009$)。さらに、TP53 の oncogenic な変異を有する症例の割合は、癒痕部で有意に低かった (SCC で 63%、背景粘膜で 37%、癒痕部で 16%、 $p = 0.011$)。TP53 の oncogenic な変異の割合と oncogenic な変異を有する症例の割合は、癒痕部で有意に低かった。

背景粘膜と変異が共通する癒痕もある一方で、変異の数が減少していたり、全周 ESD 後の癒痕では変異がキャンセルされている症例も認めた。癒痕部においては発癌リスクが軽減されている可能性も考えられた。

図 1. 体細胞変異のオンコプロット

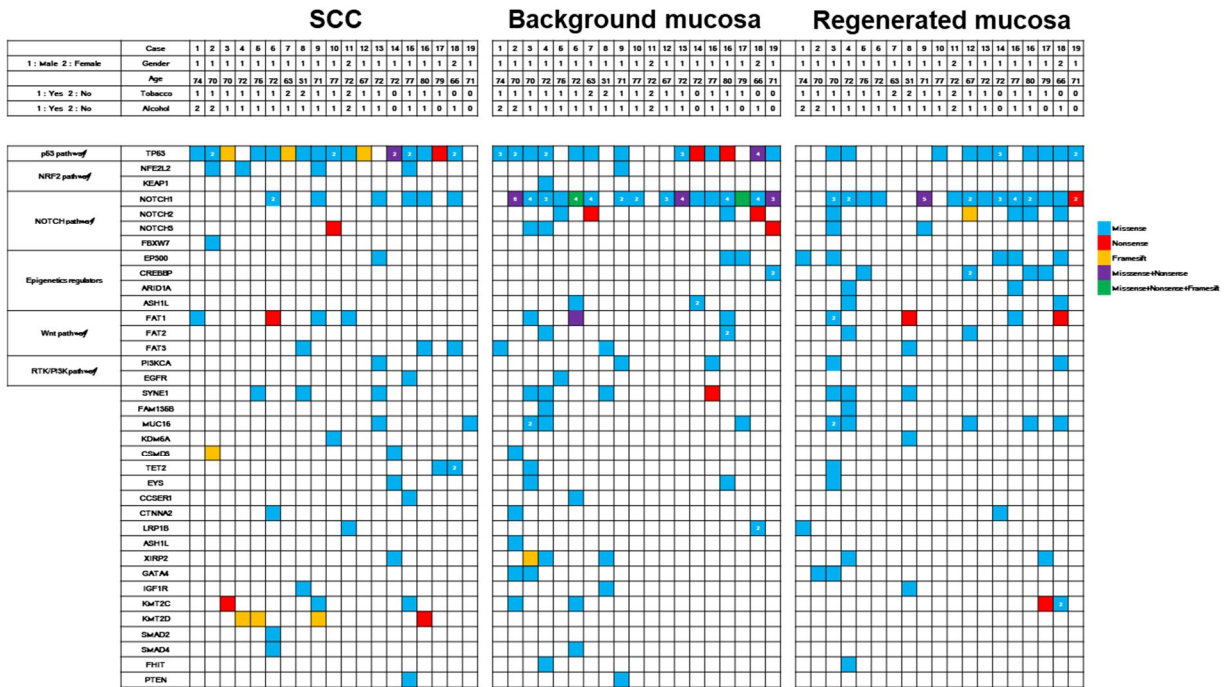
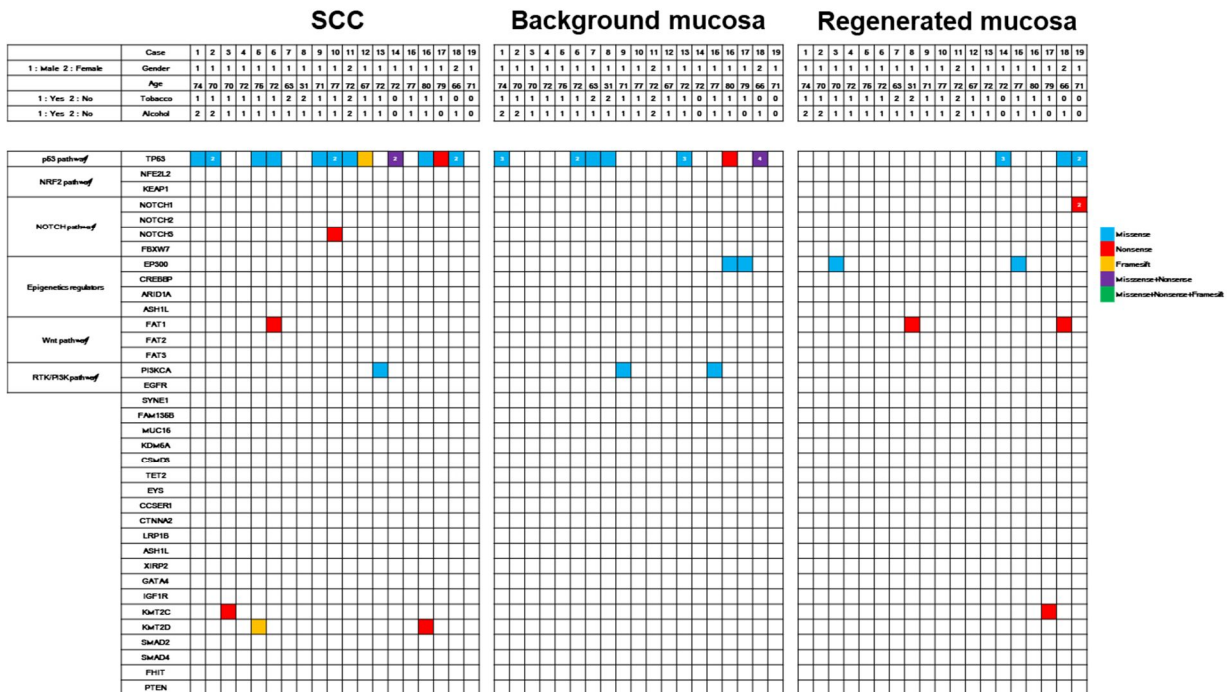


図 2. Oncogenic な変異のオンコプロット



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Akizue Naoki	4. 巻 10
2. 論文標題 Comprehensive mutational analysis of background mucosa in patients with Lugol voiding lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 3545 ~ 3555
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.3905	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 明杖直樹
2. 発表標題 食道扁平上皮の発癌から治療後癒痕までの遺伝子変異の変遷の検討
3. 学会等名 2021年、消化器病学会総会、シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 明杖直樹
2. 発表標題 食道扁平上皮癌内視鏡切除後の癒痕部に注目した遺伝子変異の検討
3. 学会等名 2020年、JDDW、統合プログラム（W）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoki Akizue
2. 発表標題 Genetic variation from esophageal squamous cell carcinogenesis to post-treatment regenerated mucosa
3. 学会等名 2020 UEGW virtual poster（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoki Akizue
2. 発表標題 Transition in genetic mutation of esophageal squamous epithelium; from normal mucosa to carcinoma and post-endoscopic resection scar
3. 学会等名 2022 DDW poster (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------