

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07963

研究課題名（和文）食道扁平上皮癌に対する新たなリスク層別化モデルの構築

研究課題名（英文）The construction of new risk model for esophageal squamous cell carcinoma

研究代表者

卜部 祐司（URABE, YUJI）

広島大学・病院（医）・寄附講座准教授

研究者番号：10648033

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）：飲酒や喫煙といった発症リスクをもたない女性の患者にも食道扁平上皮癌（ESCC）が認められることがある。今回、当院の非飲酒・非喫煙女性（NDNS）のESCCの臨床病理学的特徴、ゲノム的特徴を明らかにすることを目的とした。多変量解析の結果、高齢、まだら食道なし、逆流性食道炎がNDNS群のESCCの発生の独立したリスク因子であった。NDNS群のESCCは、胸部中部食道後壁に多く認め、0-IIaで縦長で内視鏡的角化を伴う病変を多く認めた。癌ゲノム解析ではNDNS群では飲酒喫煙群（DS群）と比較してKMT2Dの病的バリエーションの頻度は有意に低く、CDKN2Aの病的バリエーションの頻度が有意に高かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

逆流性食道炎を持つ高齢の非飲酒・非喫煙女性では、まだら食道がなくても、胸部中部食道後壁にCDKN2A変異が多く、KMT2D変異が少ない角化を伴う縦長の食道扁平上皮癌が発生することがあり注意を要する。

研究成果の概要（英文）：The study aimed to examine the clinicopathological and genomic characterizations of ESCCs developed from female who do not have habits of drinking and smoking. Older non-drinker non-smoker females with RE and less multiple LVLs were more likely to develop longitudinal protruded/flat ESCC with keratinization of the posterior wall of the mid-thoracic esophagus, and were genetically characterized by more CDKN2A mutations and fewer KMT2D mutations.

研究分野：消化器内科

キーワード：食道扁平上皮癌 非飲酒非喫煙者 高齢女性 CDKN2A KMT2D

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

食道扁平上皮癌(以下 ESCC)の主な発症リスクは飲酒、喫煙である。これまでの研究から、異時性 ESCC の発生のリスクとして、飲酒・喫煙の他に男性や ADH1B・ALDH2 の遺伝子多型やまだら食道が明らかとなっている。しかし、日常診療においては飲酒歴、喫煙歴のない女性の患者にも ESCC が認められる。しかし関連する研究は少なく、詳しい発癌メカニズムは明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

非飲酒・非喫煙女性の ESCC の臨床病理学的特徴、遺伝学的特徴を明らかにする。

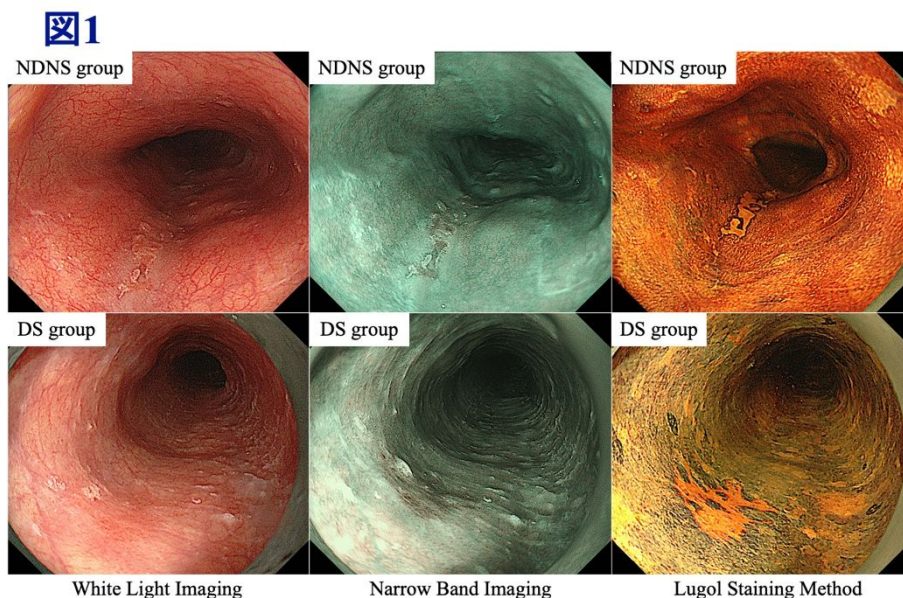
### 3. 研究の方法

2008年1月から2019年12月までに当院でESDを施行した884症例1198病変中、女性のESCC 95症例118病変を対象とし、飲酒・喫煙歴がない非飲酒非喫煙群(NDNS群)50病変48症例と飲酒・喫煙歴のある飲酒喫煙群(DS群)68病変47症例の2群に分けて、検討を行った。最初に、NDNS群とDS群の臨床病理学的特徴の違いについて検討を行った。次に、腫瘍部、非腫瘍部から、DNAを抽出し、468のがん関連遺伝子を搭載したがんパネルでライブラリ作成したのち、次世代シーケンサーにて deep sequence を行い、Mutant allele frequency が10%以上認めた変異を検出し、腫瘍部で認めた変異のうち非腫瘍部で認めたバリエーションを除き、体細胞変異を同定した。さらに体細胞変異を oncoKB にて annotation を行い、pathogenic/ likely pathogenic を診断された変異を病的バリエーションとした。病的バリエーションを認めた遺伝子の割合を NDNS 群と DS 群で比較し、有意な差があった遺伝子変異については免疫染色にて検証を行った。

### 4. 研究成果

患者背景では NDNS 群は DS 群と比較して、有意に高齢で BMI が高く低身長であった。また NDNS 群では癌既往歴、頭頸部癌既往、同時性異時性 ESCC、まだら食道の割合が有意に低く、逆流性食道炎、PPI や P-CAB の使用、有症状、食道裂孔ヘルニア、バレット食道を持つ割合が有意に高かった。ステップワイズ法によって変数選択を行うとまだら食道、逆流性食道炎、年齢、PPI・P-CAB の内服の4項目に絞られ、その上で多変量解析を行うと、高齢、まだら食道なし、逆流性食道炎ありが DS 群

と比較し NDNS 群で特徴的な所見であった。また臨床病理学的特徴では、腫瘍の長軸での局在は NDNS 群で胸部中部食道が優位に多く、短軸での局在では後壁に多く認められた。また肉眼型が 0-IIa, 縦横比が2倍以上(長軸径/短軸径)、内視鏡的角化ありの症例を NDNS 群で有意に多く認められた。また NDNS 群では表層分化型、錯角化を優位に多く認められた。(図1)



がんゲノム解析では、118病変中46病変はDNA抽出の段階で、3病変がライブラリ作成の過程で必要量が得られなかったため、69病変(NDNS32病変, DS群37病変)にて解析を行った。(図

2) 全体で 17 の遺伝子が 10%以上の症例に病的バリエーションが認め、TP53 alteration を含む 15 遺伝子は 2 群間で alteration の頻度に差は認めなかった。しかし NDNS 群では DS 群と比較して KMT2D alteration の頻度は有意に低く、CDKN2A alteration の頻度が有意に高かった。KMT2D alteration では deletion は認めず、全てが mutation であった。また CDKN2A alteration では

deletion は 2 群間で差を認めなかったが、NDNS 群のみ mutation を認められた。KMT2D の体細胞変異はナンセンス変異を DS 群で 70% (7/10) 認めたが、NDNS 群では認めず、mutation の位置も 1023 以降ですべての DNA ドメインの不活性化を示していた。CDKN2A は NDNS 群のみ mutation が認められ、位置から DNA 結合ドメインの Ank\_2 の不活性化が起こることが示唆された。NDNS 群 50 病変、DS 群 68 病変の全症例に対して、KMT2D と CDKN2A がコードする KMT2D と p16 の免疫染色 (IHC) を行った。NDNS 群では DS 群に比べ KMT2D 陽性の割合が有意に低く、p16 陽性の割合が有意に高かった。DS 群で KMT2D alteration を認めた 10 例中、9 例で KMT2D-IHC 陽性であり、NDNS 群で KMT2D alteration を認めた 1 例中、1 例で KMT2D-IHC 陽性であり、KMT2D alteration と KMT2D-IHC 陽性はカッパー値 0.8924 で高い相関を認めた。DS 群で CDKN2A alteration を認めた 2 例中、1 例で p16-IHC 陽性であり、NDNS 群で CDKN2A alteration を認めた 8 例中、7 例で p16-IHC 陽性であり、CDKN2A alteration と p16-IHC 陽性はカッパー値 0.1524 と相関は認めなかった。(図 3) 逆流性食道炎を持つ高齢の非飲酒・非喫煙女性では、まだら食道がなくても、胸部中部食道後壁に、角化を伴う 0-IIa の縦長の ESCC が発生することがあり、それらの病変のゲノム景観は CDKN2A alterations が多く、KMT2D alterations が少ないことが示唆された。

図2 Genomic landscape of female ESCCs

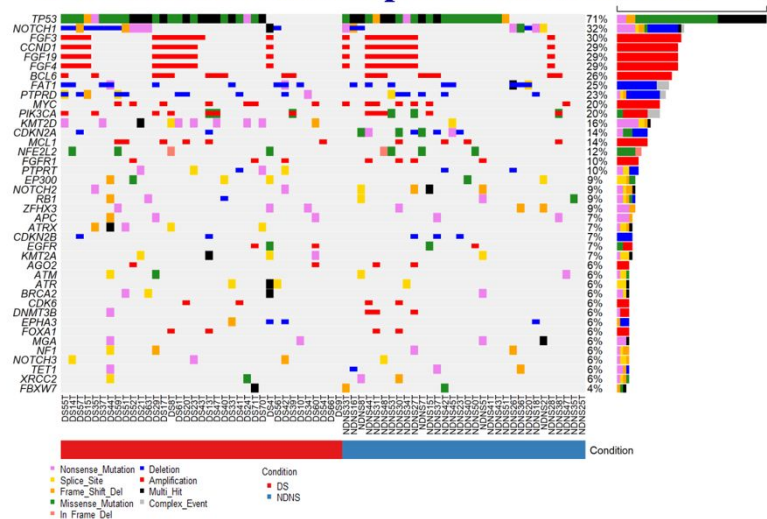
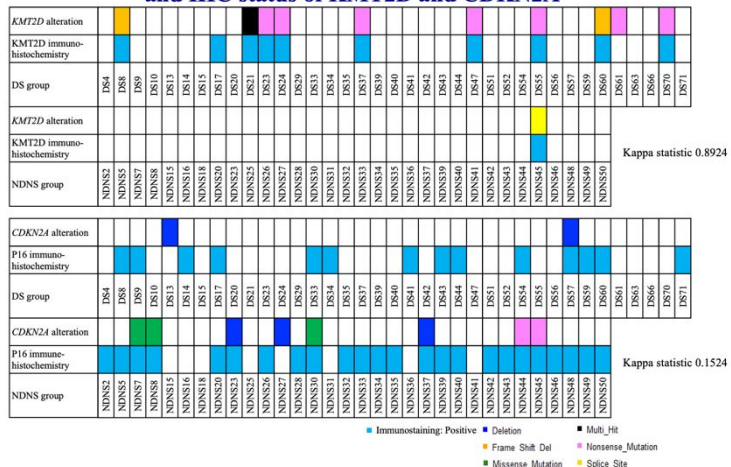


図3 Correlation between genomic alteration and IHC status of KMT2D and CDKN2A



逆流性食道炎を持つ高齢の非飲酒・非喫煙女性では、まだら食道がなくても、胸部中部食道後壁に、角化を伴う 0-IIa の縦長の ESCC が発生することがあり、それらの病変のゲノム景観は CDKN2A alterations が多く、KMT2D alterations が少ないことが示唆された。

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 Fukuhara Motomitsu, Urabe Yuji, Nakahara Hikaru, Ishikawa Akira, Ishibashi Kazuki, Konishi Hirona, Mizuno Junichi, Tanaka Hidenori, Tsuboi Akiyoshi, Yamashita Ken, Hiyama Yuichi, Takigawa Hidehiko, Kotachi Takahiro, Yuge Ryo, Hayes C. Nelson, Oka Shiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Clinicopathological and genomic features of superficial esophageal squamous cell carcinomas in nondrinker, nonsmoker females	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 e7078
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.7078	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 福原 基允, 卜部 祐司, 岡 志郎, 中原 輝, 小西 宏奈, 石橋 一樹, 水野 純一, 檜山 雄一, 石川 洸, ヘイズ ネルソン, 大上 直秀, 田中 信治
2. 発表標題 非飲酒・非喫煙女性に発症した食道扁平上皮癌の臨床病理学的特徴とゲノムの特徴の検討
3. 学会等名 第77回日本食道学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Motomitsu Fukuhara, Yuji Urabe, Shiro Oka, Hikaru Nakahara, Kazuki Ishibashi, Hirona Konishi, Junichi Mizuno, Yuichi Hiyama, Akira Ishikawa, C Nelson Hayes, Naohide Oue, Shinji Tanaka
2. 発表標題 Clinicopathological Features and Genomic Characterization of Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Non Drinker Non Smoker Females
3. 学会等名 DDW 2023（国際学会）
4. 発表年 2023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
研究分担者	田中 信治  (Tanaka Shinji)  (00260670)	広島大学・病院(医)・名誉教授    (15401)	
研究分担者	岡 志郎  (Oka Shiro)  (30403538)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授    (15401)	

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