

本研究の目的は、現在、我が国においても増加が危惧されている食道胃接合部腺癌において、その治療標的因子としての *KRAS* 遺伝子増幅異常に着目し、その検出方法の確立と、*KRAS* 遺伝子増幅の臨床病理学的特徴を明らかにすることである。

まず方法として、Real-time PCR 法を用いて *KRAS* 遺伝子増幅を検出し、*KRAS* タンパクの過剰発現や FISH による *KRAS* 遺伝子増幅と比較検討することで、本法の妥当性を検討した。また本法による *KRAS* 遺伝子増幅の有無と臨床病理学的因子や予後との相関関係を検討した。

その結果、*KRAS* 遺伝子増幅は、免疫染色による *KRAS* タンパクの過剰発現と有意に相関した ($P < 0.05$)。さらに、本法による *KRAS* 遺伝子増幅ありの 5 症例を FISH にて確認を行ったところ、4 例 (80%) に明らかな *KRAS* 遺伝子増幅を認め、本法が *KRAS* 遺伝子増幅を検出する方法として妥当であると考えられた。対象とした 147 例の食道胃接合部腺癌のうち、本法により 35 例 (23.8%) に *KRAS* 遺伝子増幅を認めた。この *KRAS* 遺伝子増幅は、腫瘍占居部位が食道側に位置する Siewert type I-II ($P = 0.0195$) に多く、より進行した病期 ($P = 0.0128$) や低分化型 ($P = 0.0443$) に頻度が高いという特徴を有していた。生存解析を行った結果、*KRAS* 遺伝子増幅あり群は *KRAS* 遺伝子増幅なし群と比較して、無再発生存率、癌特異的生存率、全生存率のいずれにおいても有意に予後不良であることが判明し (いずれも $P < 0.05$)、独立した予後不良因子であった。

結語として、*KRAS* 遺伝子増幅は食道胃接合部腺癌の悪性度に深くかかわり、将来有望な治療標的として期待できると考えられた。

多変量解析による *KRAS* 遺伝子増幅と予後との関連

Variable	N	DFS			CSS			OS		
		No. of events	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	No. of events	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)	No. of events	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)
<i>KRAS</i> copy number										
Not amplified	112	21	1 (referent)	1 (referent)	10	1 (referent)	1 (referent)	18	1 (referent)	1 (referent)
Amplified	35	14	3.44 (1.69-6.83)	3.02 (1.46-6.10)	11	5.98 (2.45-15.0)	6.11 (2.36-16.6)	13	3.65 (1.71-7.63)	3.11 (1.44-6.65)
P			0.001	0.0036		0.0001	0.0002		0.0011	0.0046