

【目的】 スキルス胃癌はびまん性浸潤を呈し、腹膜播種を伴うことが多く、極めて予後不良である。次世代シーケンサー解析により、スキルス胃癌は Genomically Stable (GS、ゲノム安定型) サブタイプに分類され、ドライバー遺伝子変異に乏しく、その病態は未だ不明な点が多い。興味深いことに、GS 胃癌ではスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) 情報伝達経路が亢進していることを示唆するデータが米国 The Cancer Genome Atlas によって報告された (Nature 2014)。S1P は、脂質でありながらタンパク質と同様に細胞表面の受容体に作用することで情報伝達物質として働き、癌の発生や転移に寄与する脂質メディエーターであり、我々はこれまでに S1P の癌における役割について研究を行ってきた。我々は、「脂質メディエーターであるスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) の分子機構が GS スキルス胃癌の発癌機序や病態に重要な役割を担っている」と仮説を立て、本研究を企画した。本研究の目的はこの仮説を検証し、新たな治療法開発へ向けた研究基盤を確立することである。

【方法】 2009 年から 2015 年までに自施設で手術を施行された胃癌症例 130 例を対象とし、手術切除標本のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 腫瘍組織を用いて遺伝子解析を行った。EBV-DNA 解析、MSI 解析に加え、435 の癌関連遺伝子の解析データを基に、TCGA により提唱された 4 つの分子サブタイプに分類した。リン酸化 SphK1 抗体を用いて免疫染色を行った。臨床病理学的特徴と pSphK1 の発現強度の関連について検討を行った。

【結果】 EBV サブタイプは 4 例 (3%)、MSI サブタイプは 13 例 (10%)、CIN サブタイプは 72 例 (55%)、GS サブタイプは 41 例 (32%) であった。免疫染色の結果、89 例が pSphK1 high、41 例が pSphK1 low であった。臨床病理学的因子と pSphK1 を比較検討した結果、Lauren 分類 ($P = 0.038$)、HER2 ($P = 0.014$)、分子サブタイプ ($P = 0.048$)、pN ($P = 0.022$) で有意差を認めた。*CDH1* と *RHOA* 遺伝子変異は GS サブタイプに特徴的な遺伝子変異として報告されているが、これらの 2 つの遺伝子変異と pSphK1 の発現強度に関連がないか解析を行ったところ、いずれも遺伝子変異がある症例において pSphK1 の陽性率が高かった ($P = 0.049, 0.027$)。

胃癌 130 例におけるリン酸化スフィンゴシンキナーゼ 1 型 (pSphK1) の発現と臨床病理学的特徴

		SphK1			P
		全例 (N = 130)	High (N = 89)	Low (N = 41)	
Lauren分類, N (%)	Intestinal	74 (57)	44 (49)	30 (73)	0.038
	Diffuse	35 (27)	30 (34)	5 (12)	
	Mixed	9 (7)	7 (8)	2 (5)	
	Indeterminate	12 (9)	8 (9)	4 (10)	
HER2, N (%)	Positive	19 (15)	8 (9)	11 (27)	0.014
	Negative	111 (85)	81 (91)	30 (73)	
分子サブタイプ, N (%)	EBV	4 (3)	2 (2)	2 (5)	0.048
	MSI	13 (10)	11 (12)	2 (5)	
	CIN	72 (55)	43 (48)	29 (71)	
	GS	41 (32)	33 (37)	8 (20)	
pN (規約14版), N (%)	pN0	37 (28)	27 (30)	10 (24)	0.022
	pN1	27 (21)	9 (17)	17 (29)	
	pN2	19 (15)	15 (10)	10 (24)	
	pN3	47 (36)	38 (43)	9 (22)	