

【目的】 本邦において、食道腺癌の罹患率は急激に増加している。手術、化学療法、放射線療法を含む集学的治療の進歩にも関わらず、食道腺癌の5年生存率は25%と不良である。切除可能な食道胃接合部癌に対しては、微小転移を制御し、術後の再発転移を予防するために術前治療が行われている。欧米では術前の化学放射線療法が術後の予後を延長することが報告されている (van Hagen et al. N Engl J Med 2012)。更なる予後の改善の為には、術前治療の感受性を予測するバイオマーカーの同定が必要であるが、その報告は少ない。切除不能食道胃接合部癌に対しても、癌細胞の分子生物学的特徴に基づいた個別化治療の研究が進んでいないのが現状である。本研究の目的は化学放射線療法で奏功した症例と治療耐性を示した症例の分子生物学的相違を Exome sequencing と RNA sequencing を用いて網羅的なゲノム解析を行うことである。治療が奏功した症例に特異的なゲノムの特徴を同定し、予後予測因子、抗癌剤感受性予測因子の同定を試みる。治療に耐性を示す症例に特異的なゲノムの特徴から抗癌剤耐性のメカニズムを解明することで、新規の分子標的治療薬のターゲットの同定、新規治療薬の創薬を進める。

【方法】 切除不能なステージ 4 の食道胃接合部癌患者のうち、化学療法に奏功して3年以上生存した症例 (longer survivors) と化学療法に奏功せずに半年以内に死亡した症例 (shorter survivors)、それぞれ20例ずつを選択し NovaSeq6000 を用いて Whole-exome sequencing (WES) と bulk RNA sequencing (RNA-seq) を行った。

【結果】 遺伝子変異解析では mutation burden は longer survivor と shorter survivors の両群で差は認めなかった。頻度の多い遺伝子変異は *TP53* (70%)、*SMAD4* (22%)、*LRP1B* (20%)、*ERBB4* (15%)、*APC* (10%)、*PIK3CA* (10%)、*PTPN13* (10%)、*KMT2C* (8%) であった。この中で *KMT2C* 変異は shorter survivors 群に有意に多く認められた (the Fisher exact test, $p < 0.05$)。COSMIC mutational signatures を比較すると、sig2、sig12 の変異が有意に longer survivors で多く認められた。longer survivors と shorter survivors の copy number variations を比較すると、Chr4 の欠損が shorter survivors で有意に多く認められた。

longer survivors と shorter survivors の遺伝子変異

