

# 論文内容要約

論文題目

粘膜上皮内食道扁平上皮癌のトランスクリプトーム解析

責任講座：内科学第二（消化器内科学）講座

氏名：後藤 裕樹

## 【要約】

**【背景】**食道扁平上皮癌（ESCC）は男性に多く飲酒や喫煙が最も重要なリスク因子である。また約7割は進行期で発見される。そのためESCCの遺伝子解析は飲酒喫煙歴のある男性の進行癌が主体であった。しかし飲酒喫煙歴がないESCC患者も存在し、この大部分は女性に生じる。当講座では表在型ESCCと非癌部上皮のゲノム解析を行い非飲酒非喫煙女性の非癌部粘膜に特徴的なゲノム変化を報告した。しかしESCCのリスク因子別の臨床背景や遺伝子学的特徴は依然として不明な点が多い。そこで粘膜上皮内ESCC近傍の非癌部上皮の基底層領域に着目し、リスク因子を加味して、ESCC形成早期の遺伝子発現を解析した。**【方法】**内視鏡的粘膜下層剥離術を受けた表在型ESCC患者連続150例、216病変の臨床的特徴を解析した。切除した病変のFFPE切片からのRNA抽出条件を検討した。その上で、粘膜上皮内ESCCとその周囲の非癌部、非ESCC腫瘍周囲の非腫瘍部（正常部）のFFPE切片からlaser microdissectionで基底層領域と上層を切り分け、シークエンス（RNA-Seq）を行った。飲酒喫煙歴のない女性をFemale unknown-risk（F-UR）群、飲酒喫煙歴のある女性をFemale known-risk（F-KR）群、男性をMale known-risk（M-KR）群とした。男性ESCCは全例で飲酒喫煙歴があった。各群の遺伝子発現の特徴を比較した。**【結果】**F-KRとM-KR群に比しF-UR群は高齢で、ヨード不染帯が少なく、アルコール脱水素酵素高活性型が多く、重複癌が少なかった。FFPE切片から抽出したRNA量とDV200値はメンブレン法よりビーズ法で高く、HE染色の影響は少なかった。また2018年の切片と比べ2014年のFFPE切片では未染とHE染色組織でRNA-Seq結果の相関が低かった。そこで2016～2022年に切除した粘膜上皮内ESCCを対象としたところF-UR群は3例のみとなった。これに背景を合わせたF-KR群3例とM-KR群5例、正常群3例でRNA-Seqを行った。発現遺伝子の階層的クラスタリング解析では癌部の上層と基底層、非癌部と正常部の基底層、非癌部と正常部の上層の3群に区分された。正常部基底層に比し非癌部基底層で*S100A7*の発現が高く、癌部基底層でも発現が高かった。F-UR群の癌部基底層で非癌部粘膜と発現差がある遺伝子はF-UR群で最も少なく、*SPRR3*、*KRT4*、*CSTA*のみで、これらは他群の癌部基底層でも発現が低下していた。非癌部基底層の発現遺伝子を3群間で比較すると、有意にF-UR群と正常部で*GSTM1*の発現を認め、F-KRとM-KR群では発現がなかった。癌部基底層や上層、非癌部上層でも同様であった。*GSTM1*遺伝子のホモ欠失は1例のみで、他はヘテロ欠失であり、遺伝子型は発現レベルとは関連しなかった。**【結論】**粘膜上皮内ESCC患者の非癌部基底層で*S100A7*が高発現していた。またF-UR群の基底層では、非癌部と癌部で発現変動する遺伝子数が少なく、飲酒喫煙群とは異なり*GSTM1*の発現レベルが保たれている特徴を初めて示した。ESCC患者の非癌部基底層の*S100A7*と*GSTM1*の発現変化はESCC発生早期に重要な役割を果たす可能性がある。