



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1635号
学位記番号	第1170号
氏名	津田 香那
授与年月日	平成30年3月26日
学位論文の題名	MYB, MYBL1, MYBL2 and NFIB gene alterations and MYC overexpression in salivary gland adenoid cystic carcinoma. (唾液腺腺様嚢胞癌における MYB、MYBL1、MYBL2 および NFIB の遺伝子変異と MYC の過剰発現について) Histopathology. 2017;71:823-834
論文審査担当者	主査： 高橋 智 副査： 村上 信五, 稲垣 宏

論文内容の要旨

目的：唾液腺腺様嚢胞癌はすべての唾液腺上皮性腫瘍の約 10%にみられ、唾液腺上皮性悪性腫瘍において最も一般的な腫瘍の一つである。この腫瘍はしばしば非典型的な病理組織像を示すため、他腫瘍との鑑別が困難で診断に苦慮することがある。特徴は神経周囲浸潤が目立つことや比較的緩徐な進行を示すこととされているが、遠隔転移においてもしばしば認められ、そのうち肺に最も多く認められる。治療方法は、術後放射線療法の有無に関わらず、根治的手術が選択される。唾液腺腺様嚢胞癌患者の臨床経過は腫瘍の進行と同様に、比較的緩やかに進行していくが、長期予後の予測はいまだに困難で、大部分の患者は診断後 10-15 年以内に死に至る、長期予後の悪い腫瘍であることが知られている。

腺様嚢胞癌の特異的遺伝子異常は、現在までに *MYB-NFIB* 融合遺伝子が単離され、さらに t(6;9) 染色体転座のない症例に、*MYB* と機能的に類似した *MYBL1* と *NFIB* の融合遺伝子が単離されたが、その詳細は明らかではない。

本研究において、我々は腺様嚢胞癌関連の遺伝子である、*MYB*、*MYBL1*、*MYBL2*、*NFIB* の異常、およびその標的分子である *MYC* について検討を行った。

方法と結果：我々は 33 例の唾液腺腺様嚢胞癌のパラフィン包埋切片を用いて、*MYB*、*MYBL1*、*MYBL2*、*NFIB* の遺伝子分離および遺伝子融合の解析を Fluorescence in situ hybridization (FISH) で行った。33 例中 29 例(88%)の腺様嚢胞癌症例が、*MYB*、*MYBL1*、*NFIB* のいずれかの遺伝子分離を示した。また、*MYBL2* の遺伝子変異を示す症例は認めなかった。腺様嚢胞癌は *MYB-NFIB* (n=16)、*MYB-X* (n=4)、*MYBL1-NFIB* (n=2)、*MYBL1-X* (n=1)、*NFIB-X* (n=6)、遺伝子分離なし(n=4)の 6 つの遺伝子グループに分けられた。*MYB* 又は *MYBL1* 遺伝子分離を示す腺様嚢胞癌症例は、顕微鏡的な外科的切除断端が陽性であること (p=0.0148)、および免疫染色において *MYC* 蛋白の過剰発現を示すこと (p=0.0164) と相関関係を示していた。*MYC* 蛋白の発現は腺上皮細胞および筋上皮細胞の両者の腫瘍細胞で認められ、*MYC* 蛋白の過剰発現は患者の無病生存率 (p=0.0268) と相関していた。

考察：本研究において、ほぼ 90%の腺様嚢胞癌は *MYB*、*MYBL1*、*NFIB* いずれかの遺伝子異常を認め、FISH 解析による診断の有用性が提唱された。また、腺様嚢胞癌では *MYBL2* の関与はないと考えられた。これらの遺伝子変異から、我々は腺様嚢胞癌を遺伝子学的に 6 つのグループに分けることが出来た。

さらに *MYB* 又は *MYBL1* の遺伝子分離は、腫瘍の局所浸潤性や発癌における *MYB/MYBL1* の標的分子の一つである *MYC* 蛋白の過剰発現と相関関係を認め、その *MYC* 蛋白の過剰発現は腺様嚢胞癌の遠隔転移や局所再発における危険因子となる可能性があることが示唆された。

これらのことから、本研究の結果は腺様嚢胞癌症例の病理診断や分子学的分類、予後予測などに有用となる可能性が考えられた。

論文審査結果の要旨

【目的】唾液腺腺様嚢胞癌は唾液腺上皮性悪性腫瘍において最も頻度の高い腫瘍の一つである。本腫瘍はしばしば非典型的な病理組織像を示すため、他腫瘍との鑑別が困難で診断に苦慮することがある。腺様嚢胞癌の遺伝子異常は、現在までに *MYB/MYBL1-NFIB* 融合遺伝子が単離され、本腫瘍に特異的である。しかし、本腫瘍に関与する遺伝子異常の全体像は未だ明らかではない。本研究において、我々は腺様嚢胞癌に関連の深い遺伝子である、*MYB*、*MYBL1*、*MYBL2*、*NFIB* の異常、およびその標的分子である *MYC* の発現について検討を行った。

【方法と結果】我々は 33 例の唾液腺腺様嚢胞癌のパラフィン包埋切片を用いて、*MYB*、*MYBL1*、*MYBL2*、*NFIB* の遺伝子分離および遺伝子融合解析を Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法にて行った。33 例中 29 例 (88%) の腺様嚢胞癌症例が、*MYB*、*MYBL1*、*NFIB* のいずれかの遺伝子分離を示した。また、*MYBL2* の遺伝子変異を示す症例は認めなかった。さらに遺伝子融合解析を行ったところ、腺様嚢胞癌は *MYB-NFIB* (n=16)、*MYB-X* (n=4)、*MYBL1-NFIB* (n=2)、*MYBL1-X* (n=1)、*NFIB-X* (n=6)、遺伝子分離なし (n=4) の 6 つの遺伝子グループに分けられた。*MYB* 又は *MYBL1* 遺伝子分離を示す腺様嚢胞癌症例は、顕微鏡的な外科的切除断端が陽性であること (p=0.0148)、および免疫染色において *MYC* 蛋白の過剰発現を示すこと (p=0.0164) が示された。*MYC* 蛋白の発現は腺上皮細胞および筋上皮細胞の両者の腫瘍細胞で認められ、*MYC* 蛋白の過剰発現は患者の低い無病生存率 (p=0.0268) と相関していた。

【考察】本研究において、ほぼ 90% の腺様嚢胞癌は *MYB*、*MYBL1*、*NFIB* いずれかの遺伝子異常を認めことは、FISH 解析が本腫瘍の診断に有用であることを示している。本研究の FISH 解析の結果から、我々は腺様嚢胞癌を遺伝子学的に 6 つのグループに分けることが出来た。*MYB* と *MYBL1* は同じ遺伝子ファミリーに属するため、*MYB/MYBL1* 遺伝子分離を有する群とそれ以外の群との比較を行ったところ、*MYB/MYBL1* 遺伝子分離は、腫瘍の局所浸潤性と関連する危険因子であった。*MYB/MYBL1* 遺伝子分離は、これらの遺伝子の標的分子の一つである *MYC* 蛋白の過剰発現と相関し、*MYC* 蛋白過剰発現は腺様嚢胞癌の遠隔転移や局所再発における危険因子と考えられた。これらの結果から、*MYB* と *MYBL1* 遺伝子異常を有する群は臨床的により悪性度の高い群を構成する可能性が示唆された。

【審査の内容】主査の高橋より、FISH プローブの作製法、腫瘍組織学的悪性度評価、FISH 法による遺伝子分類の意義についてなどの 7 項目、第一副査の村上教授からは、腺様嚢胞癌に着目した理由、腫瘍が神経親和性を示す理由など 5 項目、そして第二副査の稲垣教授からは唾液腺腫瘍の病理分類、特異的遺伝子異常など 5 項目の専門領域における質問がなされた。一部の質問に対して回答に窮する場面もあったが、それ以外は概ね適切な回答が得られ、申請者は学位論文の趣旨を理解し専門領域の知識も有しているものと判断した。本論文で著者らは、唾液腺腺様嚢胞癌における遺伝子異常や下流シグナルとの関連を明らかにし、そのことが本腫瘍の診断、予後予測、将来的な治療に有用であることを示した。以上より、審査委員会は申請者に対して博士 (医学) の称号を与えるに相応しいと判断した。