

# 論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	甲 ② 第 号	論文提出者名	石橋 謙一郎
論文審査 委員氏名	主査	下郷 和雄	印
	副査	栗田 賢一	印
		前田 初彦	印
		野本 周嗣	印
論文題名	ワルチン様粘表皮癌：新しいバリエントの提唱		

インターネットの利用による公表用

(論文審査の要旨)

No. ....1.....

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

近年、唾液腺腫瘍に特異的なキメラ遺伝子の発現が明らかになっている。粘表皮癌 (Mucoepidermoid carcinoma: MEC) の50%以上に *CRTC1-MAML2* キメラ遺伝子 (chimeric gene: CG) が発現していることが報告されているが、このCGが唾液腺良性腫瘍のワルチン腫瘍 (Warthin tumor: WT) の一部にも認め、この *CRTC1-MAML2* CG陽性 (CG+) ワルチン腫瘍の特色は腫瘍上皮に化生を認める化生WT (metaplastic Warthin tumor: mWT) であることが解明されつつある。しかしながら、CG+mWTについては、報告が少なく、Skalovaらの研究では、mWTに *CRTC1-MAML2* CGを認めなかったと報告され、現在もお議論の的になっている。この問題を解析するためには、CG陽性腫瘍の組織学的特徴、特性、診断について解明するために、*CRTC1-MAML2* CGが、mWT様腫瘍の組織標本でどのように発現しているかを明らかにし、組織標本内のCG+細胞の局在を腫瘍上皮、リンパ性細胞、間質組織に関して、細胞レベルで解析する必要性があった。このため、本研究中で述べたように Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 解析に対応したホールスライドイメージング (Whole slide image: WSI) を開発した。これにより、これらのCG+ mWT様腫瘍におけるCG+細胞の正確な局在性を求めるのとともに、CG+ mWT様腫瘍をCG陰性 (CG-) mWT様腫瘍、典型的WTおよびCG+ MECの標本群から区別するための組織学的、臨床病理学的特徴を明らかにしている。

具体的に本研究では107例の切除されたワルチン腫瘍から、組織学的に15

例を mWT 様腫瘍と診断した。この 15 症例を対象に HE 染色、ISH、FISH-WSI、p63 の免疫組織化学、および RNA 抽出を行うために各ホルマリン固定パラフィン包埋標本の連続切片を作成し、解析し、症例を典型的な WT、*CRTC1-MAML2* CG+、CG- mWT 様腫瘍、CG+ MEC の 4 つの腫瘍群に分け、臨床病理学的特徴について比較解析を行った。15 例中 5 症例が RT-PCR で *CRTC1-MAML2* CG 転写産物陽性で、この 5 症例は同様に FISH 解析においても *MAML2* スプリットシグナルを認めた。この 5 例の *CRTC1-MAML2* CG+ mWT 様腫瘍の組織学的特徴は、典型的 WT と同様に反応性リンパ球の高密度浸潤を伴っているものの、腫瘍上皮は「化生」か、もしくは oncocytic ではない異型 2 層性上皮であった。WSI で検討を行うと CG+ mWT 様腫瘍には WT に典型的な oncocytic な 2 層性上皮が存在しないことを明らかになり、HE 染色のみで CG+ と CG- mWT 様腫瘍を識別する有用な特徴を明らかにした。

臨床病理学的特徴としては、CG+ mWT 様腫瘍は CG+ MEC と同様に女性に多く、年齢は、CG+ MEC 症例と近似し、CG- mWT 様腫瘍や典型的 WT よりやや若年で罹患している傾向があった。

これらの組織学的および臨床病理学的特徴から、CG+ mWT 様腫瘍が WT より CG+ MEC に類似した特徴を多く認めた。そこで、CG+ mWT 様腫瘍は MEC の同族であると考えると、「化生」腫瘍上皮に代表される squamoid や goblet の所見は、それぞれ低悪性度 MEC の中間細胞や粘液産生細胞であると解釈し得る。次に、本研究での CG+ mWT 様腫瘍患者はすべて予後良好で、リン

(論文審査の要旨)

No. .... 3 .....

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

パ節転移や遠隔転移もなく、malignant potential を証明できないが、CG + MEC が以前の報告からも予後良好であること、さらに mWT 様腫瘍の MEC 併発症例はすべて CG + mWT 様腫瘍であることから、CG + mWT 様腫瘍は CG + MEC と同様の malignant potential であると考えられる。これらの点から、われわれは CG + mWT 様腫瘍を MEC の新たなバリエントで、WT 様 MEC と提唱できると考えている。

また、FISH-WSI を利用することで、WT と MEC の細胞起源についても明らかにしている。WT 様 MEC において、すべての腫瘍上皮が *CRTC1-MAML2* CG をもつことから、WT 様組織所見の部位と MEC の部位に対して共通の細胞起源と考えられる。さらに、本研究では既存の WT を示唆するような CG- の上皮はなかったことから、WT から mWT を生じ、さらに WT 様 MEC に悪性転化したのではなく、組織学的に一見すると WT に類似するのみで、WT 様 MEC として正常唾液腺組織から *de novo* で発生したものと証明している。

本研究で、新たなバリエントと提唱するに至った基本技術である FISH-WSI も、申請者自身で開発し、*MAML2* スプリットシグナルと p63 発現を伴った細胞の比較を可能とし、「化生」腫瘍上皮や 2 層性の oncocytic な腫瘍上皮、間質やリンパ性細胞における CG の発現を明らかにできるようにしている。これにより、初めて *CRTC1-MAML2* CG + mWT の組織学的特徴を解明することができるようになった。WSI と組み合わせた最新の FISH 技術で mWT 様腫瘍を分析し、WT 様 MEC という MEC の新規バリエントを提言した。この発生率

( 論文 審査 の 要 旨 )

No. .... 4 .....

(2000 字以内のこと)

愛知学院大学

も、本研究においてmWT様腫瘍の5/15症例(33%)に、WTの5/107症例(4.7%)にあったと明らかにしている。WT様MECの診断には、組織学的特徴を踏まえ、適切な遺伝子検査を行う重要性を示した。今後、WT様MECという新たな概念は、WTとMECの診断に大きな影響を与えると思われる。

本研究は、顎顔面口腔外科関連の学科に寄与するところが多い。よって本論文は博士(歯学)の学位授与に値すると判定した。

平成28年 1 月 1 4 日