

# 論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 乙 第 号	論文提出者名	伊藤 洋平
論文審査 委員氏名	主査 下郷 和雄  副査 栗田 賢一  野本 周嗣  前田 初彦		
論文題名	唾液腺乳腺相似分泌癌における臨床病理学的・分子病理学的検討： <i>ETV6</i> 遺伝子の融合相手遺伝子検索		

インターネットの利用による公表用

近年、新たに提唱された乳腺相似分泌癌 (Mammary analogue secretory carcinoma; 以後 MASC) は、乳腺分泌癌と形態的、遺伝子的に類似した特徴を示す唾液腺腫瘍である。MASC は全唾液腺悪性腫瘍の約 10%程とされ、年齢層は広く、男女比には諸説がある。約 70%が耳下腺に発生し、予後は比較的良好である。病理組織学的には、分葉状に増殖し、複数の組織型が混在し、核異型は軽度で、核分裂像、壊死像は稀である。鑑別診断としては、腺房細胞癌、粘表皮癌等の低悪性度唾液腺腫瘍があげられ、特に非腺房型腺房細胞癌とは HE 標本のみでの鑑別は困難で、特異的な融合遺伝子の検出が鑑別の決め手とされている。その為、MASC にみられる *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子は重要で、*ETV6* 遺伝子の融合相手は *NTRK3* 遺伝子のみと考えられているが、新規の融合相手が存在することも示唆される。そこで申請者は、本研究において、MASC の 14 症例の臨床病理学的及び分子病理学的検討を行った。

対象は、一旦は異型腺房細胞癌と診断したものの、再確認後に MASC が疑われた 36 例に、MASC ではない 43 例の唾液腺腫瘍を加えた計 79 例である。この 79 例で *ETV6* 遺伝子の split が MASC に特異的であることの確認と MASC の確定診断のため、*ETV6* 遺伝子の split を fluorescence in situ hybridization (以後 FISH) 法で確認している。そして MASC が疑われた 36 例で RT-PCR 法または nested RT-PCR 法で *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子を確認している。その結果、*ETV6* 遺伝子の split は MASC ではない唾液腺腫瘍には認

められず、MASC においては *ETV6* 遺伝子の分断、再構成が特異的であることを再確認し、この 36 例中の 14 例を MASC と確診している。次にこの MASC の 14 例で、さらに *NTRK3*、*NTRK1*、*NTRK2* 遺伝子の split ならびに、*ETV6-NTRK3*、*ETV6-NTRK1*、*ETV6-NTRK2* の fusion の確認を FISH 法で行い、14 例中 12 例では、*NTRK3* 遺伝子の split と *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子の存在を確認し、そのうち 6 症例では、RT-PCR 法または nested RT-PCR 法によって *ETV6-NTRK3* 融合転写産物が確認されている。その他の 6 例では *ETV6-NTRK3* 融合転写産物は確認できなかった。このように FISH 法と RT-PCR 法との間で診断症例数に解離が生じており、一致しなかった症例では、新規の融合遺伝子、あるいは、*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子の切断点が違う variant の可能性があると考えている。このように、MASC の診断や *ETV6* 遺伝子の融合相手遺伝子検索においては FISH 法の方がより感度の高い解析手法として推奨されると考えている。実際に、残りの 2 例では、*NTRK3* 遺伝子の split と *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子は陰性かつ、RT-PCR 法で *ETV6-NTRK3* 融合転写産物が陰性であり、*ETV6* 遺伝子の融合相手が *NTRK3* 遺伝子ではない *ETV6-X* 症例であることが確認された。これらの結果から、申請者は、この 2 例が *ETV6* 遺伝子が未知の相手遺伝子と融合している *ETV6-X* 症例の可能性があると考えている。そして、*ETV6-X* 症例で著明な間質の線維化と腫瘍の神経、脈管侵襲を認め、低悪性度の組織像を有する従来の MASC 症例に比べてより aggressive な組織像を示したことから、*ETV6-X* 症例は腫瘍の高悪性度化と関連するものと考え

えてはいるも、臨床病理学的には従来の MASC 症例のものと明らかな差はなく、さらなる検討が必要としている。*ETV6* の融合相手遺伝子の検索では、*NTRK3* 遺伝子の属する NTRK family 内の *NTRK1* と *NTRK2* 遺伝子の関与を検討したが、これらの関与は確認できず、*ETV6* 遺伝子の融合相手の検出には至っていない。

*ETV6-NTRK3* 融合転写産物の発現レベルと腫瘍との関連性をみるため、通常の RT-PCR で *ETV6-NTRK3* 融合転写産物を確認された 5 例で転写産物の発現レベルを real time RT-PCR 法で確認している。結果は、*ETV6-NTRK3* 融合転写産物の発現レベルは様々であるものの、症例間で臨床病理学的な違いはほとんどなく、融合転写産物の発現レベルが癌の生存発育と関連しない可能性を示すものと考えている。

本論文において示された *ETV6-X* 症例は、申請者により新たに提唱されたもので、その後、MASC の提唱者である Skalova らが申請者の基盤論文を基に同様の症例を報告をし、さらには次期 WHO 規約にも引用される予定であり、MASC の分子病理学的な解明に重要な役割をもたらしたと考え、博士 (歯学) の学位授与に値すると判定した。