

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	齋田昂佑
論文審査 委員氏名	主査 長尾徹 副査 栗田賢一 野本周嗣 前田初彦			
論文題名	唾液腺悪性腫瘍における遺伝子・免疫組織学的解析とその臨床病理学的意義			

インターネットの利用による公表用

唾液腺悪性腫瘍の中で腺様嚢胞癌(AdCC)と粘液表皮癌(MEC)はその発生頻度の大部分を占める。近年、AdCCに特徴的な遺伝子異常である *MYB/MYBL1-NFIB* 融合遺伝子は腫瘍発生に大きく関与しているとされるが、患者予後との関連は認めないといった報告が多く、腫瘍の進行や患者予後と関連するような因子の検索が必要である。MECにおける *CRTC1/3-MAML2* 融合遺伝子は腫瘍発生に関与するが、患者予後との関連は未だはっきりしていない。

◎対象及び方法について

本研究では70例の唾液腺原発腺様嚢胞癌(SAdCC)の *MYB*、*MYBL1*、*NFIB* 遺伝子異常の有無をFluorescence *in situ* hybridization(FISH)法で検索し、さらに上皮成長因子受容体(EGFR)経路に変異ホットスポットを有する遺伝子(*EGFR*、*RAS*ファミリー、*PIK3CA*、*BRAF*、*AKT1*)の突然変異の有無を一塩基伸長法の一つである SNaPshot 法を用いて検索している。臨床病理学的因子との関連は Fisher's exact test を用いて検定し、無病生存率(DFS)、全生存率(OS)は Kaplan-Meier 法で算定し、2群間の差異を Log-rank test を用いて解析している。

30例のMECに対しては、*MAML2* 遺伝子異常の有無をFISH法で検索し、さらに、様々な悪性腫瘍で高発現し、予後不良因子とされている podoplanin の発現性を免疫組織化学的に検索し、上記と同様の統計解析が行われている。

◎結果及び考察について

52例の SAdCC に判定可能な FISH シグナルが得られ、その内 45 例 (86.5%) [MYB(33 例)、MYBL1(6 例)、NFIB(32 例)] にいずれかの遺伝子分離を認めた。融合法による FISH 解析では MYB-NFIB、MYBL1-NFIB 融合遺伝子はそれぞれ 23 例、4 例であった。融合相手遺伝子が不明(-X と定義)であった MYB-X、MYBL1-X、NFIB-X はそれぞれ 10、2、6 例であった。残りの 7 例はいずれの遺伝子異常も認めなかった。

70 例の SAdCC 中 13 例 (18.6%) に EGFR 経路の遺伝子変異が検出された。EGFR 変異は 1 例、RAS 変異は 10 例 (KRAS 変異：6 例、HRAS 変異：4 例、NRAS 変異：0 例) で、PIK3CA 変異は 5 例に検出された。BRAF、AKT1 変異、EGFR の exon 19 における欠失は認めなかった。

MYB/MYBL1 の遺伝子分離陽性群は陰性群と比較し、組織学的グレードⅢ群、病理学的切除断端陽性群、神経浸潤陽性群に高い割合を示した。EGFR 経路における遺伝子変異の内、RAS 変異陽性群は陰性群と比較して病理学的切除断端陽性群の割合が高かった。

SAdCC の 5 年及び 10 年の DFS はそれぞれ 57.9%、31.4% で、OS はそれぞれ 94.7%、72.7% であった。DFS、OS との関連における検討では、MYB-NFIB 陽性群、MYB 遺伝子分離陽性群、MYB/MYBL1 遺伝子分離陽性群は DFS、OS とともに予後との関連は認めなかったが、EGFR 経路変異陽性群と RAS 遺伝子変異陽性群は DFS、OS とともに予後不良因子であった。

これらの結果は、難治性腫瘍である唾液腺原発腺様嚢胞癌に対する予後予測因子となる可能性と、新たな分子標的治療への応用への可能性を示している。

30例のMECの内、*MAML2* 遺伝子の分離は18例(60.0%)に認められた。30例のMECに対して行ったpodoplaninの高発現は14例(46.7%)であった。

MECに関して *MAML2* キメラ遺伝子陽性群は陰性群と比較して T1/2群、リンパ節転移陰性群、臨床病期 I/II群に高い割合を示した。Podoplaninの高発現群と臨床病理学的因子との統計学的な関連は認めなかった。

MECにおける5年無病生存率は70.5%であった。DFSとの関連における検討では、podoplanin高発現群は再発までの期間が有意に短かった。また、*MAML2* 遺伝子異常群と患者予後との関連は認めなかった。

この結果は、粘表皮癌における予後の推定や分子標的治療の応用への可能性を示している。

本研究により明らかにされた結果は、唾液腺原発腺様嚢胞癌と粘表皮癌の診断・予後推定に有用な示唆を与えると考え、口腔外科学、口腔病理学ならび関連諸学科に寄与することが大きい。よって本論文は博士(歯学)の学位授与に値するものと判定した。