

平成31年 3月

# 遠藤由香利 学位論文審査要旨

主 査 片 岡 英 幸  
副主査 廣 岡 保 明  
同 林 一 彦

## 主論文

Possible relationship between *MYBL1* alterations and specific primary sites in adenoid cystic carcinoma: a clinicopathological and molecular study of 36 cases

(腺様嚢胞癌における*MYBL1*遺伝子異常と特定の原発部位との潜在的関連性:36例の臨床病理学および分子学的研究)

(著者:遠藤由香利、桑本聡史、大平崇人、松下倫子、松重貴大、福原隆宏、中本周、林一彦、久郷裕之、廣岡保明)

平成31年 Yonago Acta Medica 掲載予定

## 参考論文

1. SMARCA4-deficient thoracic sarcoma: report of a case and insights into how to reach the diagnosis using limited samples and resources

(SMARCA4欠損型胸部肉腫: 症例報告ならびに限られた検体と資材を使用して診断に至る方法についての洞察)

(著者:桑本聡史、松下倫子、武田賢一、田中那津美、遠藤由香利、山崎章、孝橋賢一、小田義直、堀江靖)

平成29年 Human Pathology 70巻 92頁~97頁

# 学位論文要旨

Possible relationship between *MYBL1* alterations and specific primary sites in adenoid cystic carcinoma: a clinicopathological and molecular study of 36 cases

(腺様嚢胞癌における*MYBL1*遺伝子異常と特定の原発部位との潜在的関連性：36例の臨床病理学および分子学的研究)

腺様嚢胞癌 (ACC) は、唾液腺および他の様々な器官で起こるまれな悪性新生物である。先行研究により、ACCのほとんどの割合で、*MYB*または*MYBL1* (主に*NFIB*との融合) を含む遺伝子変異が相互排他的に起こることが明らかにされた。しかしながら、その臨床的意義は十分に確立されていない。著者らは鳥取大学医学部附属病院病理部および鳥取県立中央病院病理診断科で診断し、加療されたACC症例を後ろ向きに振り返り、*MYB-NFIB*および*MYBL1-NFIB*融合遺伝子の有無や臨床病理学的事項および分子生物学的事項を解明するため、特に*MYBL1*変異のACCに対する意義に着目し、研究を行った。

## 方法

病理学的にACCと診断された36例のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて、*MYB/MYBL1-NFIB*融合遺伝子異常および*MYBL1*遺伝子再構成の有無をそれぞれ検出するため、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) および蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション (FISH) を実施した。RT-PCR法では10種類のプライマーを作製し、先行研究で報告されているfusion variantsの殆どをカバーできるよう設定した。RT-PCRにて増幅産物が得られた場合は、それが非特異的な産物かこれまで報告されていないfusionによる産物かを鑑別するため、配列のシーケンス解析を併せて行った。また、RT-PCR法により融合遺伝子異常が検出されなかった症例に対しては、*MYBL1*遺伝子上流と下流をコードするプローブを作製し、Break apart FISH法で*MYBL1*遺伝子再構成の検索を行った。さらに、同一組織材料から免疫組織化学染色により、各腫瘍のMYB発現を評価した。以上の分子学的解析を元に、ACCにおける遺伝子異常と臨床病理学的事項との関連を調査した。

## 結果

RT-PCR法により、*MYB-NFIB*および*MYBL1-NFIB*融合遺伝子はそれぞれ10例 (27.8%) および7例 (19.4%) のACC症例で検出した。FISHでは11例で判定可能なシグナルが得られ、そ

の結果はRT-PCRで検出した結果と一致した。免疫組織化学染色では、MYB蛋白の強発現が36例中23例(63.9%)の腫瘍で観察されたが、それらはいずれもMYBL1遺伝子異常を検出されなかった症例であった。臨床病理学的には、MYB異常群(MYB-NFIB融合遺伝子を有する、またはMYB蛋白の強発現を有する症例群)よりもMYBL1異常群(MYBL1遺伝子異常を有する症例群)において、より長い疾患特異的生存期間を示す傾向を認めた。ただし、有意差は示されなかった。さらに著者らは、MYBL1遺伝子変異を伴う腫瘍は下顎領域に有意に好発するという結果を示した( $P = 0.012$ )。

## 考 察

本研究では、ACCはMYB-NFIBまたはMYBL1-NFIB融合遺伝子を保有し、MYBおよびMYBL1遺伝子変異は相互排他的に起こること、またMYB蛋白の強発現はMYB遺伝子変異と相関する、既知の知見を確認した。これらの知見は、MYBおよびMYBL1変異がACC腫瘍形成の初期に起こる重要な事象である可能性を意味し、したがってMYBおよびMYBL1遺伝子やそれらの下流のシグナル伝達経路の阻害は、ACCの新規治療の対象となり得る可能性が考えられた。

また本研究では、下顎領域に生じたACCにMYBL1遺伝子異常が有意に多い結果が示された。ACCで遺伝子変異と特定の身体部位の関係が示唆された最初の研究報告である。この視点に着目し、先行研究の調査を行い、1つの研究では同様の結果が見出された。本結果は、偶然またはサンプリングバイアスに起因した可能性も否定できないと考えられた。しかしながら、特定の融合遺伝子と身体部位との相関関係については、他の腫瘍では報告があり、ACCにおいても下顎領域にMYBL1遺伝子異常を持つ腫瘍が形成されやすい、何らかの未知の機序や病因が存在する可能性が示唆された。

本研究において、統計学上の差は認めなかったが、MYBL1異常群の患者はMYB異常群と比較してより良好な予後が得られた。この結果は先行研究の結果と一致し、MYB遺伝子変異を有するACCは、MYBL1遺伝子変異の場合に比べてよりaggressiveに進行し、ACC腫瘍でのMYBおよびMYBL1遺伝子の分子生物学的な差異があるのではないかと考えられた。

## 結 論

著者らはACC症例36例を用いて臨床病理学および分子生物学的な検索を行い、MYBL1遺伝子変異を有する症例は下顎領域に有意に好発する傾向を見出した。また、生存分析では、MYB異常群と比較してMYBL1異常群は、疾患特異的生存期間がより長い傾向が示された。本研究の結果を検証するためには、今後の更なる検討を要すると考えられた。