

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10081

研究課題名（和文）多形腺癌(PAC)における新規遺伝子異常の臨床病理学的解析と分子標的治療法の確立

研究課題名（英文）Clinicopathological analysis of novel genetic abnormalities in polymorphous adenocarcinoma (PAC).

研究代表者

宮部 悟 (MIYABE, Satoru)

愛知学院大学・歯学部・講師

研究者番号：40534582

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：全国12施設より収集した36例の多形腺癌（polymorphous adenocarcinoma: PAC）を対象とし、臨床病理学的特徴と特異な遺伝子異常（PRKD1 E710DとPRKD1/2/3, ARID1A, DDX3X遺伝子再構成）の臨床病理学的特徴について検討した。【結論・考察】本邦におけるPACの臨床病理学的特徴とPAC関連遺伝子再構成率は欧米におけるものと同様であり、本研究によりPAC関連遺伝子異常の臨床病理組織学的診断と予後における重要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、稀な唾液腺癌である多形腺癌の臨床病理学的解析を行った。その結果、より正確な患者治療の層別化として多形腺癌特異的遺伝子異常を用いる可能性が示唆された。多形腺癌の遺伝子異常や治療方針に関して、これまで十分なエビデンスが示されてきていない。我々が得た成果が唾液腺腫瘍の標準的治療を定めているNCCNガイドラインへ将来的に反映されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the clinicopathological features and specific genetic abnormalities (PRKD1 E710D and PRKD1/2/3, ARID1A, and DDX3X gene reconstructions) in 36 polymorphous adenocarcinoma (PAC) cases collected from 12 centers nationwide. The clinicopathological features of PAC in Japan and the rate of PAC-related gene reconstructions are comparable to those in Europe and the United States. This study suggests the importance of PAC-related gene abnormalities in the clinicopathological diagnosis and prognosis of PAC.

Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

研究分野：口腔外科学

キーワード：分子病理学 唾液腺癌 遺伝子異常 融合遺伝子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

唾液腺悪性腫瘍の一つである多形腺癌 (Polymorphous adenocarcinoma: PAC) は頭頸部癌の 1%以下を占める。特に本邦では極めて希な腫瘍であるため標準治療が確立しておらず、経験的に頭頸部扁平上皮癌の方法に準じて治療を行う施設が多い経緯がある。稀少癌であるうえ特異的な分子マーカーがないことから、PAC は典型例でも病理組織学的診断に難渋し、病理医の主観に頼って診断されている問題が指摘されている。PAC 患者の治療成績を改善するには分子生物学的な解明と更なる効果的な治療薬の開発が喫緊の課題であるなか、PAC の一部に特徴的な 2 つの遺伝子異常が報告された。ドライバー変異として作用する *PRKD1* 融合遺伝子 (*PRKD1-ARIDIA*) の存在 (Thompson ら, Genes Chromosomes Cancer, 2014) PAC の一部に *PRKD1* c.2130: A>T or A>C の一塩基変異と p.Glu710Asp.へのミスセンス変異 (Weinreb ら, Nature Genet, 2014) について、その後 c.2130 の一塩基異常のある症例は *PRKD2* や *PRKD3* と *ARIDIA* との融合遺伝子を認めることが報告された (Piscuoglio ら, Histopathology, 2016) が、未だ PAC に特異的なこれらの遺伝子異常の臨床病理学的な意義の解析はなされていない。一方これらの *PRKD1* 関連遺伝子異常の存在は、*PRKD1* がセリン/スレオニンキナーゼであることから、すでに存在する分子標的治療セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤使用への発展が期待出来る。さらにこれらの遺伝子異常を分子マーカーとして PAC を細分化し、悪性度分類作成の可能性が期待された。

2. 研究の目的

多形腺癌 (PAC) の一部に特異的に検出される遺伝子異常でありドライバー変異として作用する *PRKD1* 融合遺伝子 (*PRKD1-ARIDIA*)、および PAC の一部に *PRKD1* c.2130: A>T or A>C の一塩基変異と p.Glu710Asp.へのミスセンス変異の臨床病理学的な意義の確立を目的として、唾液腺領域を専門とする国内外の医師の協力のもと、多施設共同研究の形で多数例の収集と検討を行った。

3. 研究の方法

全国 12 施設より収集した 36 例の PAC 症例を対象とした。また PAC 類似唾液腺腫瘍 (腺様嚢胞癌・多形腺腫由来癌など) 26 症例についても PAC 関連遺伝子異常の有無を精査した。PAC 関連遺伝子異常の解析には FISH 法および SNaPshot 法を用いた。さらに、臨床病理学的因子や遺伝子異常と無病生存期間 (DFS) を指標とした予後との関連も調べた。

4. 研究成果

1) 共同研究施設で収集した全 PAC 36 例には多彩な病理組織所見を認めた (Fig. 1)。全生存期間 (10 年) は 92.9% で、局所再発と頸部リンパ節転移率は共に 23.3% だった (Table 1)。PAC 関連遺伝子異常を 20 例 (55.6%) で認めた。その内訳としては、*PRKD1E710D* は 4 例、*PRKD1/2/3*、*ARIDIA*、および *DDX3X* 遺伝子再構成は 17 例で認めた (Table 2)。単変量解析で *ARIDIA* 分離は DFS の有意な低下を認め ( $P = 0.018$ )、多変量解析で独立危険因子であった ( $P = 0.004$ )。PAC 類似唾液腺腫瘍にこれらの遺伝子異常は認めなかった。本邦における PAC の臨床病理学的特徴と PAC 関連遺伝子再構成率は欧米におけるものと同等であり、本研究により PAC 関連遺伝子異常の臨床病理組織学的診断と予後における重要性が示唆された (J Oral Pathol Med. 2022;51(8):710-720)。

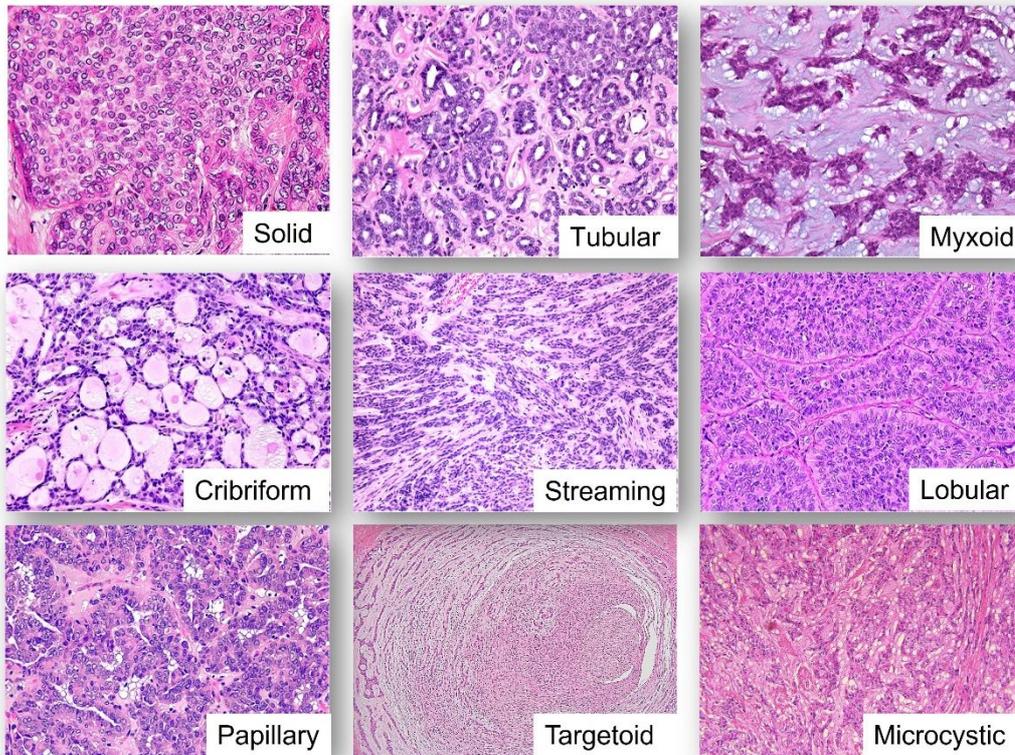
結果 (Table 1)

因子		全症例 (n=36)	因子		全症例 (n=36)
年齢	中央値 (years)	63	病期分類 (n=30)	I / II	24
	≥60	21		III / IV	6
	<60	15	術後放射線照射	有	6
性別	男性	20		無	30
	女性	16	頸部郭清術 (n=30)	有	7
原発部位	口蓋	20		無	23
	舌根	3	予後観察期間 (months)		6-216
	頬粘膜	4		再発	有
	舌下腺	2	無		29
	口唇	1	転帰	生存	35
	鼻咽腔	3		死亡 (他病)	1 (2.8%)
初診時リンパ節転移 (n=30)	有	7 (23.3%)	切除断端	陽性	5
	無	23		陰性	31

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36		
Age	[Color-coded age groups]																																					
Sex	[Color-coded sex]																																					
Primary site	[Color-coded primary sites]																																					
Genetic alteration	<i>PRKD</i> FISH	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	1	1																						
	<i>ARID1A</i> FISH																																					
	<i>DDX3X</i> FISH																																					
	<i>PRKD1</i> E710D																																					
Histological patterns	Papillary																																					
	Cribriform																																					
	Solid																																					
	Tubular																																					
	CASG feature																																					
	High grade feature																																					
	Others																																					

Age	Sex	Primary Site	Gene Alterations
~39	Female	Palate	1 <i>PRKD1</i> split positive
40~59	Male	Tongue base	2 <i>PRKD2</i> split positive
60~		Buccal mucosa	3 <i>PRKD3</i> split positive
		Sublingual gland	<i>ARID1A</i> split positive
		Lip	<i>DDX3X</i> split positive
			<i>PRKD1</i> E710D
			Wild-type

( Table 2 )



( Fig. 1 )

2)過去に報告された *PRKD* 関連融合遺伝子の存在が新規の早期診断ツールになり得る可能性を示した (唾液腺多型腺癌の臨床病理学的・遺伝学的検討: 多施設症例集積研究福村 元洋, 石橋謙一郎, 中黒 匡人, 長尾 俊孝, 浦野誠, 柳生 貴裕, 杉田好彦, 長谷川正午, 後藤満雄, 前田初彦, 桐田忠昭, 宮部悟, 長尾徹. 第 67 回日本口腔外科学会総会・学術大会 (2022): 優秀ポスター賞受賞演題) .

3)多施設共同集積検討した PAC 症例について, 非常に稀な超稀少癌であることから, その臨床病理学的特徴に焦点を当て, 特徴的な臨床動態を示すことに焦点を絞って報告した. PAC 関連遺伝子異常が病理診断におけるサロゲートマーカーになり得ることを示した (唾液腺多型腺癌の臨床病理学的・遺伝学的検討: 多施設共同研究, 宮部悟, 福村元洋, 石橋謙一郎, 中黒匡人, 長尾俊孝, 浦野誠, 谷川真希, 平井秀明, 菊池建太郎, 矢田直美, 杉田好彦, 山元英崇, 大内知之, 草深公秀, 小川郁子, 多田雄一郎, 高田隆, 森永正二郎, 前田 初彦, 長尾 徹. 第 66 回日本

唾液腺学会総会・学術大会(2022) ) .

4) PAC を含めた全唾液腺腫瘍で近年報告されている分子病理学的知見，すなわち唾液腺腫瘍に報告されている遺伝子異常について，詳細をまとめたものをシンポジウムで講演した（「唾液腺腫瘍診断に関する分子病理学的知見」第 31 回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会 シンポジウム）（Fig. 2）.

## FISH 結果 (Fig. 2)

Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PRKD FISH	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	1	1		
ARID1A FISH																	
DDX3X FISH																	

PRKD1 5 例  
 PRKD2 5 例  
 PRKD3 5 例  
 ARID1A 3 例  
 DDX3X 1 例

Case14, 15にPRKD1-ARID1A 融合遺伝子を認めた.

Authors	Year	n	PRKD1 split	PRKD2 split	PRKD3 split	ARID1A split	DDX3X split
Weinreb et al.	2014	60	21.7%	13.3%	15.7%	6.7%	1.7%
Sebastiao et al. and Xu et al.	2020	37	16.2%	5.4%	21.6%	ND	ND
本解析	2022	36	13.9%	13.9%	13.9%	5.6%	2.8%

5) 「歯科衛生士講座 口腔外科の治療と診療補助(永末書店)2022」において，PAC を含む「唾液腺腫瘍」および「口腔粘膜疾患」を共同執筆した .

6) 「唾液腺多型腺癌(PAC)： その組織像と臨床・分子病理学的特徴を(第 64 回日本臨床細胞学会総会春期大会 シンポジウム 16 「唾液腺腫瘍 Update」)」において本研究とこれまでの PAC 関連研究で得られた知見をまとめ、講演している .

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Watanabe Satoshi, Izuhara Eri, Oh-Shige Hideo, Miyachi Hitoshi, Goto Mitsuo, Hasegawa Shogo, Miyabe Satoru, Nagasaka Yoshiki, Shimozato Kazuo, Nagao Toru	4. 巻 229
2. 論文標題 Relationship between age and sex and the numbers of ingestions and swallows for foods of different textures among healthy adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 113225 ~ 113225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2020.113225	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kondo Yutaro, Suzuki Susumu, Takahara Taishi, Ono Shoya, Goto Mitsuo, Miyabe Satoru, Sugita Yoshihiko, Ogawa Tetsuya, Ito Hideaki, Satou Akira, Tsuzuki Toyonori, Yoshikawa Kazuhiro, Ueda Ryuzo, Nagao Toru	4. 巻 112
2. 論文標題 Improving function of cytotoxic T lymphocytes by transforming growth factor inhibitor in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4037 ~ 4049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15081	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 In Situ PD-L1 Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma Is Induced by Heterogeneous Mechanisms among Patients	4. 巻 23
2. 論文標題 In Situ PD-L1 Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma Is Induced by Heterogeneous Mechanisms among Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 4077	6. 最初と最後の頁 4077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Satoshi, Izuhara Eri, Oh-Shige Hideo, Miyachi Hitoshi, Goto Mitsuo, Hasegawa Shogo, Miyabe Satoru, Nagasaka Yoshiki, Shimozato Kazuo, Nagao Toru	4. 巻 229
2. 論文標題 Relationship between age and sex and the numbers of ingestions and swallows for foods of different textures among healthy adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 113225 ~ 113225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2020.113225	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 UEDA SEI, HASHIMOTO KENGO, MIYABE SATORU, HASEGAWA SHOGO, GOTO MITSUO, SHIMIZU DAI, OH-IWA ICHIRO, SHIMOZATO KAZUO, NAGAO TORU, NOMOTO SHUJI	4. 巻 34
2. 論文標題 Salivary NUS1 and RCN1 Levels as Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma Diagnosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 2353 ~ 2361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohira Memi, Kawahara Kou, Oriyama Tasuku, Oguri Takashi, Shibata Akio, Miyabe Satoru	4. 巻 32
2. 論文標題 Secondary ameloblastic carcinoma in the midline of the mandible: A case report and literature review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 109 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoms.2019.09.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toshio Yoshida, Takehito Terabe, Hiroki Nagai, Fumihiko Uchida, Shogo Hasegawa, Toru Nagao, Satoru Miyabe, Naomi Ishibashi-Kanno, Kenji Yamagata, Eiji Warabi, Masahiko Goshu, Toru Yanagawa, Hiroki Bukawa	4. 巻 25
2. 論文標題 Association Between p62 Expression and Clinicopathological Characteristics in Oral Leukoplakia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Dent Res .	6. 最初と最後の頁 389-397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.193	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto, Dai Shimizu, Sho Hirabayashi, Sei Ueda, Satoru Miyabe, Ichiro Oh-Iwa, Toru Nagao, Kazuo Shimozato, Shuji Nomoto	4. 巻 10
2. 論文標題 Changes in Oral Microbial Profiles Associated With Oral Squamous Cell Carcinoma vs Leukoplakia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Investig Clin Dent . 1-7	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jicd.12445	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 宮部 悟
2. 発表標題 唾液腺腫瘍診断に関する分子病理学的知見
3. 学会等名 第31回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会（招待講演）（国際学会）（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮部 悟
2. 発表標題 唾液腺腫瘍診断に関する分子病理学的知見
3. 学会等名 第31回日本臨床口腔病理学会総会・学術大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮部 悟
2. 発表標題 口腔細胞診の基礎と臨床 - 口腔細胞診の実際と分子病理学的知見を用いた補助診断への発展 -
3. 学会等名 愛知県臨床細胞学会主催 第16回細胞検査研修会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 草深 公秀, 鬼塚 哲郎, 宮部 悟, 石橋 謙一郎
2. 発表標題 耳下腺原発混成癌の2症例
3. 学会等名 日本唾液腺学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 草深 公秀, 宮部 悟, 石橋 謙一郎, 中島 孝, 杉野 隆
2. 発表標題 非常に稀な唾液腺原発混成癌の2症例
3. 学会等名 日本病理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 草深 公秀, 鬼塚 哲郎, 上條 朋之, 宮部 悟, 石橋 謙一郎, 濱田 宜子, 森田 浩太郎, 向川 卓志, 西谷 友樹雄, 飯田 善幸, 中島 孝, 寺田 忠史
2. 発表標題 耳下腺原発混成癌2例の病理学的解析
3. 学会等名 頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮部 悟
2. 発表標題 唾液腺多型腺癌(PAC) : その組織像と臨床・分子病理学的特徴
3. 学会等名 第64回日本臨床細胞学会総会春期大会 シンポジウム16 「唾液腺腫瘍 Update」(招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 樋口佳代子, 浦野誠, 宮部悟ほか	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社 金芳堂155頁	5. 総ページ数 155
3. 書名 唾液腺細胞診ミラノシステム (原書名: The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology)	

1. 著者名 池邊 哲郎、片岡 あい子、里見 貴史、長尾 徹、百田 義弘、宮部悟ほか	4. 発行年 2023年
2. 出版社 永末書店	5. 総ページ数 312
3. 書名 歯科衛生士講座 口腔外科の治療と診療補助	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石橋 謙一郎  (Ishibashi Kenichiro)  (80714609)	愛知学院大学・歯学部・歯学部研究員   (33902)	
研究分担者	長尾 徹  (Nagao Toru)  (90261007)	愛知学院大学・歯学部・教授   (33902)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------