

令和 2 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：2016～2019

課題番号：16K11467

研究課題名(和文) 乳腺相似分泌癌(MASC)関連変異遺伝子の分子病理学的意義と臨床病理学的研究

研究課題名(英文) Molecular and clinicopathological study of mammary analogue secretory carcinoma (MASC)

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：乳腺相似分泌癌はWHO(head neck 4th)で新規疾患単位として分類され、分泌癌として認知されている。ETV6-NTRK3が本腫瘍の特徴とされていたが、その後ETV6 partner genesとしてRET、MET、MAML3が報告され、さらにVIM-RETやEGFR-SEPT14を認めるのも報告された。SC38例を収集し、35例にETV6-NTRK3を認めETV6-RET、ETV6-MET、ETV6-MAML3をそれぞれ1例認めた。ETV6-MET/MAML3の2例も強い線維化と壊死を認めたことから、過去に報告したETV6-XにはETV6-RET以外にも存在する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、唾液腺分泌癌においてETV6-NTRK3以外の融合遺伝子の存在を収集症例においても明らかにした。研究目的の一つであった新たな関連遺伝子異常の検出が可能になったことから、「組織像が分泌癌であるがETV6遺伝子異常が検出されない症例」の存在が唾液腺腫瘍診断医を悩ます機会が減少すると考える。本研究は分泌癌から独立疾患単位として認められた分泌癌の診断精度の向上にもつながると考えられる。surrogate markerとしての遺伝子異常解析が、唾液腺分泌癌の診断精度を高めることを明らかにした点に学術的意義がある考える。

研究成果の概要(英文)：MASC was a similar secretory carcinoma of the mammary gland, but it was classified as a new unit on WHO (4th ed), and now as secretory carcinoma (SC). 38 cases of secretory carcinoma were collected. It was reported that ETV6-NTRK3 was a molecular pathological feature of this tumor, but then RET, MET, MAML3 was used as the ETV6 partner gene. In addition, cases in which novel fusion genes such as VIM-RET and EGFR-SEPT14 are recognized have also been reported. ETV6-NTRK3 fusion gene was found in 35 out of 38 cases, and ETV6-RET in 1, ETV6-MET in 1, and ETV6-MAML3 in 1 case. We reported that the ETV6-X fusion was assumed including cases with strong fibrosis and necrosis in secretory carcinoma, and it was reported that these cases harbored ETV6-RET. Among the cases collected we also found that two cases of ETV6-MET and ETV6-MAML3 each other also showed strong fibrosis and necrosis, we reported these results at the 16th cytology workshop held by the Aichi Clinical Cytology Society 2019.

研究分野：口腔腫瘍の分子病理学的解析

キーワード：臨床病理学 唾液腺腫瘍 分子病理学的解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本課題の採択当初には MASC (Mammary analogue secretory carcinoma)として研究を開始された乳腺相似分泌癌であるが、その後 WHO Classification of Head & Neck Tumours (4th ed) 2017 で新規亜型として分類され、現在は分泌癌 (SC: Secretory carcinoma)として広く認識されている。乳腺相似分泌癌(Mammary analogue secretory carcinoma : MASC)は腺房細胞癌の一部から ETV6-NTRK3 がクローニングされたことから新規疾患単位として提唱された唾液腺悪性腫瘍であるが、ETV6 の融合遺伝子を伴う血液疾患などの報告から、ETV6 の NTRK3 以外のパートナー遺伝子の存在や、ETV6-NTRK3 以外の融合遺伝子の存在が予想されていた。

2. 研究の目的

本疾患の関連変異遺伝子の解析を行うため、当初の計画通り、唾液腺分泌癌 38 例を症例収集した。当初は ETV6-NTRK3 の融合遺伝子が腫瘍の分子病理学的特徴として報告されていたが、その後、ETV6 のパートナー遺伝子として RET (Andreasen S, Am J Surg Pathol. 2018), MET (Guilmette J, Hum Pathol. 2019), MAML3 (Guilmette J, Hum Pathol. 2019)が報告された。さらには VIM-RET (2019 USCAP)や EGFR-SEPT14 (Black M, et al Head Neck Pathol. 2019)などの新規融合遺伝子を認める症例も報告されている。SC は融合遺伝子陰性群である腺房細胞癌より予後不良とされているが、その臨床病理学的特徴はいまだ明らかになっていない。SC の ETV6 関連融合遺伝子の臨床病理学的意義と融合遺伝子を利用した新しい悪性度評価法の構築を目指して以下の研究を行った。

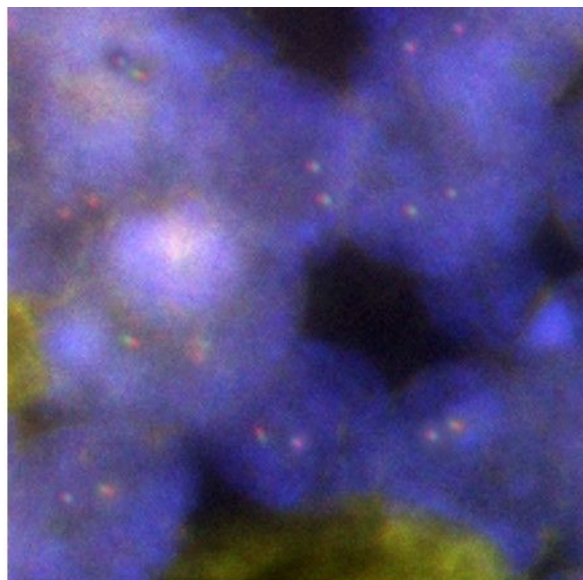
3. 研究の方法

SC において ETV6 融合遺伝子の臨床病理学的特徴を明らかにし、新たな関連遺伝子異常の検出、高悪性群の差別化の有用性を明らかにするために、以下 1)2)の研究を行った

- 1) SC の臨床病理学的診断基準の確立を目指した多施設共同での臨床病理学的解析、
- 2) SC 新規 ETV6 関連遺伝子異常の検索、

4. 研究成果

1)共同研究施設で収集した SC38 例においては、35 例に ETV6-NTRK3 融合遺伝子を認め、その他として ETV6-RET 融合遺伝子 1 例、ETV6-MET 融合遺伝子 1 例、および ETV6-MAML3 融合遺伝子症例も 1 例認めた。過去に分泌癌症例に強い線維化と壊死所見を認める症例が含まれ、ETV6 - X 融合遺伝子を内包する症例が存在することを報告 (Am J Surg Pathol. 39(5)2015, p302-610)したが、その後 Czech Republic の Dr. Skalova らによりこれらの症例は ETV6-RET 融合遺伝子を認めることが報告された。我々の収集した症例においては、ETV6-RET 融合遺伝子のみでなく、ETV6-MET および ETV6-MAML3 融合遺伝子を認める 2 症例も同様に強い線維化と壊死所見を認めたことを 2019 年愛知県臨床細胞学会主催第 16 回細胞検査研修会 基調講演で報告した。(愛知県臨床細胞学会主催 第 16 回細胞検査研修会)



FISH画像：ETV6-MET融合遺伝子

(作成したETV6-MET fusion probeによる)

- 2) 口腔がんとして SC と異なる組織型である口腔扁平癌と口腔前がん病変に対する唾液マイクロバイオーム解析を行い、唾液マイクロバイオーム解析が口腔がんの新規の早期診断ツールになり得る可能性を示した。(J Investig Clin Dent.2019;10:e12445)
- 3) 口腔がんとして SC と異なる組織型である口腔潜在的悪性病変に対する免疫組織学的解析の結果、p62 蛋白の腫瘍細胞核発現は口腔潜在的悪性病変の悪性化を検出するサロゲートマーカーになり得ることを示した。(Clin Exp Dent Res 2019 25;5(4):389-397)
- 4) 口腔がんとして SC と異なる組織型である口腔潜在的悪性病変(口腔白板症)の免疫組織学的解析結果では、p53 の発現は、口腔白板症の傍基底層よりも基底層で大きく、p53 の平均傍基底 LI は、非応答者(26.0)の方が応答者(11.2)よりも高値だった(P=0.028)。p53 の発現は、サプリメントに対する臨床反応と反比例しており、p53LI は口腔白板症における、サプリメント臨床反応を予測するマーカーとなる可能性を示した。(J Oral Pathol Med 2017 46(5):346-352)
- 5) 「唾液腺細胞診ミラノシステム(金芳堂)2019」における第8章「唾液腺細胞診の補助診断」の項を担当し、共同翻訳した。
- 6) 「癌診療指針のための病理診断プラクティス 唾液腺/口腔・歯源性腫瘍(中山書店 2019)」では、粘表皮癌の項を担当し、共同執筆した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Miyabe Satoru, Ishibashi Kenichiro, Saida Kosuke, Fujiyoshi Yukio, Fukano Hideo, Ueda Kaori, Ueda Sei, Watanabe Satoshi, Nagao Toru	4. 巻 27
2. 論文標題 Adenoid Cystic Carcinoma With Sialolithiasis of the Left Submandibular Gland: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 305～310
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1066896918814304	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 Nagao Toru, Warnakulasuriya Saman, Sakuma Hidenori, Miyabe Satoru, Hasegawa Shogo, Machida Junichiro, Suzuki Koji, Fukano Hideo, Shimozato Kazuo, Hashimoto Shuji	4. 巻 46
2. 論文標題 p53 and ki67 as biomarkers in determining response to chemoprevention for oral leukoplakia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Oral Pathology & Medicine	6. 最初と最後の頁 346～352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jop.12498	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5件（うち招待講演 3件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Satoru Miyabe, et al.
2. 発表標題 Salivary gland carcinoma with gene rearrangements.
3. 学会等名 43th AOMSI, Chennai, 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ishibashi Kenichiro, Satoru Miyabe, et al.
2. 発表標題 Salivary gland carcinoma with gene alterations.
3. 学会等名 23rd ICOMS, Hong Cong, 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦野誠、樋口 佳代子、宮部 悟、長尾 俊孝、黒田 誠、宮部悟
2. 発表標題 唾液腺腫瘍の細胞診:新WHO分類を踏まえて 唾液腺分泌癌の細胞学的特徴と鑑別診断
3. 学会等名 日本臨床細胞学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飯田 俊、山口 岳彦、小野 祐子、河合 繁夫、宮部 悟、今田 浩生、藤井 晶子、伴 慎一、上田 善彦
2. 発表標題 術後再発によりmammary analogue secretory carcinomaと診断し得た耳下腺腫瘍の1例
3. 学会等名 日本病理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飯田 俊、山口 岳彦、小野 祐子、河合 繁夫、宮部 悟、今田 浩生、藤井 晶子、伴 慎一、上田 善彦
2. 発表標題 術後再発により mammary analogue secretory carcinoma と診断し得 た耳下腺腫瘍の 1 例
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 宮部 悟ほか (共著)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 不明
3. 書名 病理診断プラクティス『唾液腺・歯源性腫瘍』『粘表皮癌』	

1. 著者名 宮部 悟ほか(共著)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金芳堂	5. 総ページ数 不明
3. 書名 「唾液腺細胞診報告様式ミラノシステム」日本語訳 第8章 "Chapter 8: Ancillary Studies for Salivary Gland Cytology."	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>愛知学院大学 教員情報 http://aris.agu.ac.jp/aiguhp/KgApp?kyoinId=ymdegkodggy</p>

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	下郷 和雄 (Kazuo Shimozato) (00158966)	愛知学院大学・歯学部・非常勤講師 (33902)	