

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	神田 修治
論文担当者	主査 廣田 誠一
	副査 都築 建三
	副査 大村谷 昌樹
学位論文名	Establishment of a patient-derived mucoepidermoid carcinoma cell line with the <i>CRTC1-MAML2</i> fusion gene (<i>CRTC1-MAML2</i> 融合遺伝子を保持した唾液腺由来粘表皮癌の培養細胞の樹立)
論文審査の結果の要旨	
<p>粘表皮癌 (Mucoepidermoid carcinoma : MEC) は全唾液腺腫瘍の約 5%を占め、唾液腺悪性腫瘍の中で最も多い。MEC に対する治療は切除が中心で、放射線治療や化学療法に対する感受性は不明な点が多いが、これは MEC を含めて唾液腺悪性腫瘍の発生頻度がまれで分子病理的解析が進んでいないことや、患者由来の培養細胞株の樹立が困難なこと、などが原因と考えられる。申請者らは患者の切除検体から MEC の培養細胞株 (HCM-MEC010) を樹立し、HCM-MEC010 に MEC の責任遺伝子として知られている <i>CRTC1-MAML2</i> 融合遺伝子が存在するか、上皮増殖因子受容体 (EGFR) やそのリガンドである Amphiregulin (AREG) などが発現しているのかを検討した。まず、患者由来の腫瘍組織を 1-2 mm 片にして培養し、線維芽細胞を除去して得られた細胞を F 培地で培養した。30 回以上の細胞継代を行い、樹立された培養細胞株 HCM-MEC010 が患者由来であることを患者リンパ球との STR (short tandem repeat) 遺伝子型解析で確認した。さらに、HCM-MEC010 からの RNA を用いた RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) により <i>CRTC1-MAML2</i> 融合遺伝子を確認し、ウェスタンブロット法と免疫染色を用いて AREG と EGFR、p-EGFR の高発現を確認した。E-cadherin の高発現と Vimentin の軽度の発現も検出された。また、RNA シークエンスでは KRT5、KRT14 などのケラチンファミリーが上位で発現していることが分かった。以上から、転写因子として働く <i>CRTC1-MAML2</i> 融合遺伝子の標的蛋白の 1 つと考えられている AREG は、オートクライン的に EGFR を活性化して MEC の細胞増殖を促進していることが示唆された。この結果は、AREG-EGFR 経路が MEC における治療の標的となる可能性を示しており、頭頸部癌に対して保険適応となっている抗 EGFR 抗体が、<i>CRTC1-MAML2</i> 融合遺伝子陽性の MEC 患者の治療に有効であることを期待させた。本研究は、MEC の特性を解明するために有用と考えられる培養細胞株 (HCM-MEC010) を樹立しただけでなく、治療法が十分に確立されていない MEC に対する新たな治療戦略を示唆したものであり、学位授与に値すると判断した。</p>	