

学 位 論 文 要 旨

研究題目 *LAMB3* and *TACSTD2*, both highly expressed in salivary gland mucoepidermoid carcinoma, represent potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets

(唾液腺粘表皮癌における *LAMB3*, *TACSTD2* のバイオマーカーおよび分子標的薬のターゲットとしての可能性)

兵庫医科大学大学院医学研究科
医科学専攻
器官・代謝制御系
口腔科学 (指導教授 岸本 裕充)
氏 名 吉田 和功

粘表皮癌 (Mucoepidermoid carcinoma: MEC) は唾液腺悪性腫瘍の中で最も発生頻度が高い。AFIP grading system で低, 中, 高悪性度に分類されるが治療方針の第一選択はいずれも外科的切除で有効な化学療法はない。病理組織学的には扁平上皮細胞, 中間細胞, 粘液産生細胞による多様な組織像を示すため診断に苦慮することがある。特に分子遺伝学的特性については不明な点が多いが, MEC の 60-80% に認める *CRTC1/3-MAML2* 融合遺伝子が腫瘍発生に関与するとされる。しかし下流シグナルの解析は進んでおらず, 腫瘍浸潤や転移に関するバイオマーカーは存在しない。本研究では MEC の細胞株で *CRTC1-MAML2* 融合遺伝子 (+) の HCM-MEC010, 同一患者由来で線維芽細胞の HCM-MEC010Fibro, さらに腫瘍組織で *CRTC1-MAML2* 融合遺伝子 (+) の HCM-MEC020T と *CRTC1/3-MAML2* 融合遺伝子 (-) の HCM-MEC030T を用いて MEC の分子遺伝学的特性の解析および新規バイオマーカーの探索を行った。

RNA-Seq を行い, 各試料の遺伝子発現量を解析した。上皮細胞, 線維芽細胞, 間質細胞のマーカー遺伝子および *MUC* の発現量を比較したところ, 各試料の遺伝子発現傾向は細胞学的特性および病理組織学的所見に一致していた。各高発現遺伝子上位 500 の遺伝子のうち MEC 特異的高発現遺伝子は 53 あり, この中から *LAMB3* と *TACSTD2* に注目した。*LAMB3* は *LAMC2*, *LAMA3* と Laminin 332 を形成, 細胞遊走, 接着などに機能し, 癌組織では浸潤, 転移に関与する。*TACSTD2* は EpCAM ファミリーで各 signaling pathway を制御し, 各種癌では予後不良マーカーとされる。免疫組織化学染色で *LAMB3* と *TACSTD2* の発現を 13 例の MEC で確認し, 悪性度および評価項目 (嚢胞成分 < 20%, 神経周囲侵襲, 壊死, 核分裂像 4 個/10HPF 以上, 退形成) との関係性を統計解析した。*LAMB3* および *TACSTD2* は *LAMB3* の 1 例を除いた全ての症例で腫瘍細胞に特異的発現を認めたが, 統計学的に有意ではなかった。一方で pEMT のマーカーでもある *LAMB3* は間質と接する腫瘍細胞に特徴的に高発現し, 腫瘍細胞の浸潤, 遊走に関与している可能性が示唆された。*TACSTD2* は正常唾液腺の腺房, 導管にも発現するが, 腫瘍発生後も発現は保存, 促進され増殖に関与すると推察される。欧米では抗 *TACSTD2* 抗体薬物複合体の sacituzumab govitecan がトリプルネガティブ乳癌に臨床応用されており, MEC に対しても将来的な臨床応用が期待できる。

以上より, *LAMB3* と *TACSTD2* は MEC における新規バイオマーカーおよび分子標的薬のターゲットとなる可能性を有していると考えられた。