

第60回 名古屋市立大学医学会総会
特別講演 I

粘表皮癌：特異的遺伝子異常とその臨床病理学的意義

稲垣 宏, 中山崇久

名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床病態病理学

Mucoepidermoid carcinoma: Specific gene abnormalities and
their clinicopathological significance

HIROSHI INAGAKI and TAKAHISA NAKAYAMA

Department of Pathology

Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

1. はじめに

粘表皮癌 (mucoepidermoid carcinoma) の発生頻度は10万人に0.1人, 全唾液腺腫瘍の5%と稀ではあるが, 唾液腺悪性腫瘍の20%を占め, 大人から子供まで唾液腺原発の悪性腫瘍では最も頻度が高い。大唾液腺と小唾液腺に1対1の割合で発生し, 男女比は3対2でやや男性に多い¹⁾。さまざまな組織型を示し (図1), 臨床病態も低悪性度から高悪性度まで様々であり, 予後予測がしばしば困難である。われわれは粘表皮癌に特異的な遺伝子異常であるCRTC1-MAML2およびCRTC3-MAML2キメラ遺伝子を解析し, これらを有する腫瘍が臨床病理学的に予後良好な集団を形成することを明らかにした。

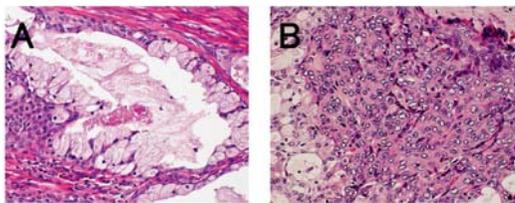


図1 粘表皮癌の組織像 (HE染色), 低悪性度腫瘍 (A), 高悪性度腫瘍 (B)。

2. 粘表皮癌の組織学的悪性度評価の変遷

1945年, Stewartらは, 粘表皮癌を組織学的所見と臨床経過に基づいて良性と悪性に分類した²⁾。1953年, FooteとFrazellは, 大唾液腺粘表皮癌98症例を解析し, 良性と分類していた腫瘍の一部が転移を起こしていることを認め, 低悪性度と高悪性度の呼称を提案した³⁾。Jakobssonら⁴⁾, その後にEvans⁵⁾は低悪性度と高悪性度の2段階分類が有用であることを報告した。Jakobssonらは浸潤性発育の有無を重要視し, Evansは90%以上が充実性の構造を持つ腫瘍を高悪性度とした。Healeyら⁶⁾やBatsakisとLuna⁷⁾は, grade 1 (低悪性度), grade 2 (中等度悪性度), grade 3 (高悪性度)の3段階分類を提唱した。それは細胞分化度と発育様式を組み込み, 中間細胞集団を強調した。この3段階の悪性度評価は, Hicksら⁸⁾によって臨床的に評価され, 5年生存率はgrade 1, 2, 3の患者で100%, 70%, 22%であった。

Auclairら⁹⁾やGoodeら¹⁰⁾は, 粘表皮癌の悪性度評価に個人のばらつきが大きいことを明らかにし, 簡便な悪性度評価の必要性を強調した。彼らは, 臨床結果と関連した, より再現性の高い組織学的分類を1992年続いて1997年に提唱した。彼らは嚢胞形成, 分裂像, 神経浸潤, 腫瘍壊死, 細胞退形成の5つの因子にポイント

表1 粘表皮癌の組織学的悪性度評価

組織学所見	点数
嚢胞状成分<20%	2
神経周囲侵襲あり	2
壊死あり	3
核分裂像 4個/10HPF*以上	3
退形成	4
悪性度	合計点数
低悪性度	0-4
中悪性度	5-6
高悪性度	7以上

*HPF, high-power field (強拡大視野)

を割り振り、その合計で腫瘍の悪性度を評価した。5年生存率は、低悪性度、中等度悪性度、高悪性度でそれぞれ97%、90%と54%であった。Brandweinら¹¹⁾は、腫瘍の発育様式、脈管浸潤、骨浸潤の因子を付け加え、それぞれに点数を割り当て、新しい分類を2001年に提唱した。

現在もっとも使用されているのはWHOのclassification of head and neck tumor¹⁾に記載されているAuclairとGoodeの分類(表1)である。しかし、その悪性度評価は顎下腺原発粘表皮癌にはあてはまらないことや、低悪性度に偏る傾向が認められるなど解決されていない点もあり、この分類を補完する因子が求められている。

3. CRTC1-MAML2 キメラ遺伝子

粘表皮癌に特徴的な染色体異常としてt(11;19)(q21;p13)がEl-Naggarらによって1996年に報告された¹²⁾。2003年にTononらはこの転座が19p13に位置するCRTC1(cyclic AMP/cyclic AMP-responsive element-binding protein(CREB)-regulated transcription coactivator1:MECT1, TORC1, WAMP1とも呼ばれる)のCREBタンパク結合領域N末端と11q21に位置するNotchシグナルの補活性因子であるMAML2(Mastermind-like gene family2)の転写活性化因子領域C末端と結合し、新規の融合タンパク質を形成することを明らかにした¹³⁾。最近の研究ではCRTC1-MAML2によっ

て促されるCREBの活性化が腫瘍発生に重要であると考えられている¹³⁻¹⁶⁾。

われわれは粘表皮癌症例におけるCRTC1-MAML2キメラ遺伝子の頻度や、キメラ遺伝子陽性腫瘍の持つ臨床病理学的特徴を明らかにするため、ホルマリン固定・パラフィン包埋標本や細胞診標本にも応用可能な、RT-PCR法によるCRTC1-MAML2キメラ遺伝子検出法を開発し、71例の唾液腺原発粘表皮癌を解析した¹⁷⁾。同時にワルチン腫瘍26例、多形成腺腫19例、腺様嚢胞癌6例もCRTC1-MAML2キメラ遺伝子解析に加えた。

CRTC1-MAML2キメラ遺伝子は、粘表皮癌71例中27例(38%)に認めた。キメラ遺伝子はその他の唾液腺腫瘍では認めなかった。CRTC1-MAML2キメラ遺伝子陽性症例は、低い臨床病期を示した(p=0.0082)。年齢、性別、腫瘍部位、腫瘍径、頸部リンパ節転移とCRTC1-MAML2キメラ遺伝子発現に相関は認めなかった。キメラ陽性症例は、組織学的低悪性度と相関し(p<0.0001,表2)、さらに悪性度を構成する5組織学的因子においては、4因子(嚢胞成分、核分裂像、壊死、退形成)と相関した(表2)。

粘表皮癌患者の生存率を解析したところ、無病生存において、単変量解析では臨床病期、年齢、腫瘍径、頸部リンパ節転移、組織学的悪性度、CRTC1-MAML2キメラ遺伝子陰性が選択され、多変量解析では、組織学的高悪性度のみが独立予後不良因子であった。全生存において、注目すべきことにCRTC1-MAML2キメラ遺伝子陽性症例に死亡例は認めなかった。単変量解析では年齢、腫瘍径、頸部リンパ節転移、

表2 CRTC1-MAML2キメラ遺伝子と臨床病理学的因子

	CRTC1-MAML2		p	
	陽性 (n=27)	陰性 (n=44)		
年齢	>60	11	22	NS
性別	男性	11	24	NS
原発部位	大唾液腺	15	15	NS
腫瘍径	<2cm	13	15	NS
リンパ節転移	陰性	25	32	NS
臨床病期	I, II	24	32	0.0082
組織学的悪性度	低・中等度	27	29	<0.0001

表3 粘表皮癌の予後解析

		無病生存率		全生存率	
		単変量	多変量	単変量	多変量
年齢 (yr)	<60	0.012	NS	0.044	NS
性別	男性	NS		NS	
原発部位	大唾液腺	NS		NS	
腫瘍径	<2cm	0.0075	NS	0.0023	0.034
リンパ節転移	陰性	0.0014	NS	0.014	NS
組織学的悪性度	低・中等度	0.0001	0.032*	0.0002	NS
キメラ遺伝子	陽性	0.028	NS	0.0002	0.0049*
臨床病期	I, II	0.0003		0.017	

*臨床病期と独立因子

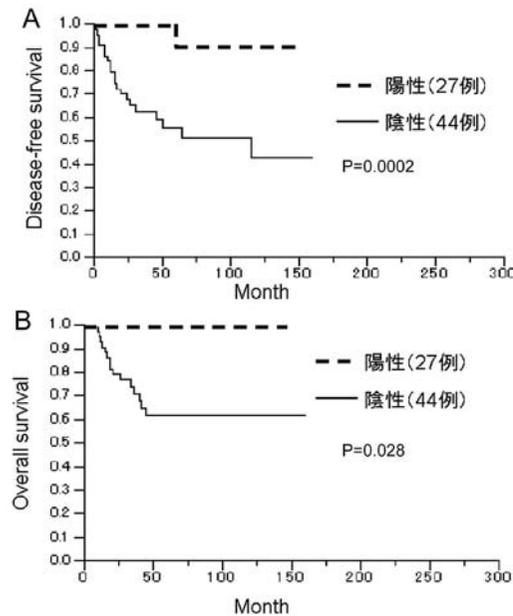


図2 CRTC1-MAML2 キメラ遺伝子と無病生存率 (A) および全生存率 (B)

組織学的悪性度、キメラ遺伝子が選択され、多変量解析では、腫瘍径 2 cm 以上とキメラ遺伝子陰性が独立予後不良因子であった (表 3)。キメラ遺伝子と予後との関連について図 2 に示す。これらの解析から、CRTC1-MAML2 キメラ遺伝子は粘表皮癌に特異的であり、また組織学的悪性度が低く、予後良好な腫瘍群を構成することが明らかとなった。

4. CRTC3-MAML2 キメラ遺伝子

ヒトゲノムにおいて CRTC family には、CRTC1 以外に CRTC2 および CRTC3 と呼ばれる二つの遺伝子が存在する。それぞれ CRTC 1 と 32% の相同性を持つ¹⁸⁾。Fehr ら¹⁹⁾は 66 例

の粘表皮癌を検索し、CRTC3-MAML2 キメラ遺伝子を持つ一例を報告した。これにより、CRTC3 も CRTC1 と同様に腫瘍発生に関与している可能性が示唆された。

われわれは CRTC1-MAML2 キメラ遺伝子に続いて、RT-PCR 法を用いた CRTC3-MAML2 キメラ遺伝子検出法を開発し、101 症例のホルマリン固定・パラフィン包埋粘表皮癌標本を解析した²⁰⁾。腺様嚢胞癌 8 例、口腔原発の扁平上皮癌 22 例、多形性腺腫 21 例、そして典型的ワルチン腫瘍 38 例も解析に用いた。粘表皮癌 101 例において CRTC3-MAML2 キメラ遺伝子は 6 例 (6%) に認められた。CRTC3-MAML2 キメラ遺伝子と CRTC1-MAML2 キメラ遺伝子との重複陽性例は認めなかった。CRTC1-MAML2 キメラ遺伝子と同様に、粘表皮癌以外の唾液腺原発腫瘍に CRTC3-MAML2 キメラ遺伝子は認められなかった。同時に行った CRTC2-MAML2 キメラ遺伝子の検索では全例が陰性であった。

CRTC3-MAML2 キメラ遺伝子が陽性であった 6 例は男性 2 名、女性 4 名で年齢は 24 歳から 53 歳 (平均 36 歳, 中央値 32 歳) であった。大唾液腺原発症例は 3 例で、全例耳下腺原発であった。小唾液腺原発症例は 3 例で硬口蓋部、口底部、臼後部それぞれ 1 例ずつであった。全症例が外科的切除され、化学療法や放射線療法などの追加処置は行われなかった。腫瘍径が 2 cm 以上は 4 例でリンパ節転移は認めなかった。組織学的にキメラ陽性症例は充実性に発育し、嚢胞成分 < 20% が 4 例であった。神経周囲浸潤、壊死、核分裂像の増加は認めなかったが、退形成を 1 例で認めた。組織学的には低悪性度腫瘍が 5 例、中等度悪性腫瘍が 1 例で、高悪性度腫瘍は認めなかった。臨床病期は I 期 2 例、II 期 4 例であった。経過観察期間は 28-147 ヶ月 (中央値 57.5 ヶ月) で、全員が生存しており、腫瘍の再発、病因死は認めなかった (表 4)。

このように CRTC3-MAML2 キメラ遺伝子陽性症例は CRTC1-MAML2 キメラ遺伝子陽性症例と同様、良好な臨床病理学的特徴を示したが、前者の患者は後者と比較して有意に年齢が

表4 CRTC3-MAML2 キメラ遺伝子陽性粘表皮癌の臨床病理学的特長

症例	年齢	性別	原発部位	腫瘍径 (mm)	Nodal status	TNM	臨床 病期	組織学的 悪性度	治療	経過観察期間 (months)	転帰
1	25	F	耳下腺	18x15	Negative	T1N0M0	I	Low	Resection	147	NED
2	27	F	耳下腺	26x20	Negative	T2N0M0	II	Intermediate	Resection	55	NED
3	24	F	硬口蓋	27x20	Negative	T2N0M0	II	Low	Resection	60	NED
4	47	M	耳下腺	27x25	Negative	T2N0M0	II	Low	Resection	113	NED
5	53	M	口腔底	22x18	Negative	T2N0M0	II	Low	Resection	28	NED
6	37	F	臼後部	10x10	Negative	T1N0M0	I	Low	Resection	39	NED

若かった (36歳 vs 58歳, $P=0.0006$). この傾向はキメラ遺伝子陰性患者と比較しても明らかであった (36歳 vs 55歳, $P=0.01$).

5. おわりに

われわれはCRTC1-MAML2 および CRTC3-MAML2 キメラ遺伝子はともに粘表皮癌に特異的であり, 予後良好な腫瘍群を構成することを明らかにした. キメラ遺伝子の有無は細胞診標本, または生検組織から検索することができるため, 機能温存的な手術方法など最適な治療を行うために有用である. おそらくこれらのキメラ遺伝子は必須の治療前検査となっていくと考えられる. それに伴い, 遺伝子異常を考慮した粘表皮癌の新しい病理分類が必要となると思われる.

REFERENCES

- 1) Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al: World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics, Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon; 2005 p219-220
- 2) Stewart FW, Foote FW, Becker WF: Mucoepidermoid tumors of salivary glands. Am J Surg, 122: 820-840, 1945.
- 3) Foote FW, Frazell EI: Tumors of the major salivary glands. Cancer, 6: 1065-1133, 1953.
- 4) Jakobsson PA, Blanck C, Encroth CM: Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. Cancer, 22: 111-124, 1968.
- 5) Evans HL: Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: a study of 69 case with special attention to histologic grading. Am J Clin Pathol, 81: 696-701, 1984.
- 6) Hearley WV, Perzin KH, Smith L: Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. Cancer, 26: 368-388, 1970.
- 7) Batsakis JG, Luna MA: Histopathologic grading of salivary gland neoplasms: I. Mucoepidermoid carcinoma. Am Otol Rhinol Laryngol, 99: 835-838, 1990.
- 8) Hicks J, Flaitz C, El-Naggar A, et al: Role of histocytologic grading of mucoepidermoid carcinoma of major salivary glands in prognosis and survival. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 78: 773-774, 1994.
- 9) Auclair PL, Goode RK, Ellis GL: Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. Cancer, 69: 2021-2030, 1992.
- 10) Goode RK, Auclair PL, Ellis GL: Mucoepidermoid tumor of the major salivary glands: clinical and histological analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. Cancer, 82: 1217-1224, 1998.
- 11) Brandwein MS, Ivanov K, Wallace DI, et al: Mucoepidermoid carcinoma. A clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histologic grading. Am J Surg Pathol, 25: 835-845, 2001.
- 12) El-Naggar AK, Lovell M, Killary AM, et al: A mucoepidermoid carcinoma of minor salivary gland with t (11; 19) (q21; p13.1) as the only karyotypic abnormality. Cancer Genet Cytogenet, 87: 29-33, 1996.
- 13) Tonon G, Modi S, Wu L, et al: t (11; 19) (q21; p13) translocation in mucoepidermoid carcinoma creates a novel fusion product that dis-

- rupts a Notch signaling pathway. *Nat Genet*, 33: 208-213, 2003.
- 14) Enlund F, Behboudi A, Andren Y, et al: Altered Notch signaling resulting from expression of a WAMTP1-2 gene fusion in mucoepidermoid carcinomas and benign Warthin's tumors. *Exp Cell Res*, 292: 21-28, 2004.
 - 15) Wu L, Liu J, Gao P, et al: Transforming activity of MECT1-MAML2 fusion oncoprotein is mediated by constitutive CREB activation. *EMBO J*, 24: 2391-2402, 2005.
 - 16) Coxon A, Rozenblum E, Park YS, et al: MECT1-MAML2 fusion oncogene linked to the aberrant activation of cyclic AMP/CREB regulated genes. *Cancer Res*, 65: 7137-7144, 2005.
 - 17) Okabe M, Miyabe S, Nagatsuka H, et al: MECT1-MAML2 fusion transcript defines a favorable subset of mucoepidermoid carcinoma. *Clin Cancer Res*, 12: 3902-3907, 2006.
 - 18) Iourgenko V, Zhang W, Mickanin C, et al: Identification of a family of cAMP response element-binding protein coactivators by genome-scale functional analysis in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100: 12147-12152, 2003.
 - 19) Fehr A, Roser K, Heidorn K, et al: A new type of MAML2 fusion in mucoepidermoid carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 47: 203-206, 2008.
 - 20) Nakayama T, Miyabe S, Okabe M, et al: Clinicopathological significance of the CRT3-MAML2 fusion transcript in mucoepidermoid carcinoma. *Mod Pathol*, 22: 1575-1581, 2009.

