

Investigation of -PRKACA/-PRKACB fusion genes in oncocytic tumors of the pancreatobiliary and other systems

| | |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: English 出版者: 公開日: 2023-06-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Yifare, Maimaitiaili メールアドレス: 所属: |
| URL | https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002937 |

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2622 号

Investigation of -PRKACA/-PRKACB fusion genes in oncocytic tumors of the pancreatobiliary and other systems

膵胆道系および他臓器の好酸性腫瘍における-PRKACA/-PRKACB 融合遺伝子の検討

Yifare Maimaitiaili (いばら ままていえり)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、膵癌、胆管癌前癌病変の一つである胆管・膵管内好酸性腫瘍 (IOPN) およびその類似疾患における遺伝子異常を解析している。本論文では先ず、近年発見された遺伝子異常である、-PRKACA/-PRKACB 融合遺伝子が IOPN において感度が高く、特異度も高いことを確認している。3 種類の融合遺伝子は、18 例すべて (100%) で RT-PCR により確認された。ATP1B1::PRKACA は 9 例 (50.0%)、DNAJB1::PRKACA は 5 例 (27.8%)、ATP1B1::PRKACB は 4 例 (22.2%) に確認された。IOPN は稀な腫瘍で、申請者は他施設共同研究を通じて 18 例を収集しているが、本論文は、上記の融合遺伝子が発見され以来、初めての多数症例での遺伝子解析を行った研究である。また、IOPN は細胞質内に異常ミトコンドリアの増加するいわゆる膨大細胞化した腫瘍細胞が増殖する腫瘍であるが、他の臓器 (甲状腺、腎臓、唾液腺) のおける同様な腫瘍 (膨大細胞腫瘍) や、胆膵腫瘍における限局性の膨大細胞出現に対しても融合遺伝子解析を行い、これらでは IOPN に特異的な融合遺伝子が認められないことも明らかにしている。後者は申請者が世界で初めて報告した内容となる。次に、IOPN には他の成分と混在するタイプ (混合型 IOPN) が存在することから、本論文では、混在型症例の詳細な遺伝子解析・タンパク発現解析を通し、IOPN の腫瘍形成機転について仮説を立てている。申請者は、融合遺伝子解析を、融合部位特異的プライマーを用いた RT-PCR 法および PRKACA breakapart プローブを用いた FISH 法の両手法を用いることで、世界で初めて、混合型 IOPN の遺伝子異常を明らかにしている。混在型 IOPN 症例では、IOPN 成分では ATP1B1::PRKACA が 3 例、DNAJB1::PRKACA が 1 例で陽性であった。混在型 IOPN 症例における非好酸性成分については、4 例中 3 例で融合遺伝子は陰性であったが、4 例中 1 例 (症例 No. 12=混合型症例-3) で胃 IPMN 成分に ATP1B1::PRKACA が陽性となった。さらに、IOPN の間質浸潤部での融合遺伝子解析や IOPN 全症例における KRAS エクソン 2/3 および GNAS エクソン 8/9 のターゲットシーケンス、免疫染色を行うことで、IOPN 18 症例の遺伝子異常・タンパク発現を明確に詳細に提示している。このように新規性があり、精度の高い論文であり、よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。