

唾液腺癌における *RAS* 遺伝子変異の役割

愛知県がんセンター病院
遺伝子病理診断部
医長 佐々木英一

背景と目的

唾液腺癌における *RAS*(*KRAS/HRAS/NRAS*) 変異の役割を解明するために、われわれの経験症例の中から *RAS* 変異陽性の唾液腺癌を抽出したところ、「胸腺分化を示す癌 (CASTLE)」という唾液腺腫瘍としては極めてまれな組織型の症例が見出された。CASTLE は甲状腺での発生が以前より知られており、CD5 が有用なマーカーであることが報告されている。そこで、唾液腺腫瘍においても CASTLE における診断マーカーとして CD5 が有用かどうかを検証することを研究の目的とした。そのうえで、唾液腺 CASTLE における *RAS* 変異の意義について考察した。

対象と方法

唾液腺 CASTLE を含む 23 の組織型からなる計 109 の唾液腺腫瘍のホルマリオン固定パラフィン切片を使用して、CD5 の免疫染色を行った。唾液腺 CASTLE の症例においては、*RAS* 遺伝子変異検索および免疫染色による *RAS* Q61R 変異特異的抗体での染色性を検討した。

結果

CD5 は CASTLE を除く 108 の唾液腺腫瘍では、4 つの腫瘍のみが陽性を示した (4/108, 3.7%)。その 4 つの腫瘍はいずれもワルチン腫瘍であったが、CD5 の染色性は軽度～中等度で、陽性細胞は局所的であった。ワルチン腫瘍での陽性率は 40% (4/10) であった。一方で、CASTLE の症例では CD5 はびまん性に強陽性を示した。過去の文献レビューにおいても CASTLE 10 症例中 9 症例が

CD5 に強陽性を示しており、本研究での検討症例を含めて陽性率は 91% (10/11)と評価された。

また、背景の唾液腺組織では CD5 は介在導管に陽性を示すことが見いだされた。しかしながら、介在導管の CD5 の染色性は唾液腺の部位によって異なっており、顎下腺において明瞭に見出されたものの、耳下腺においては低発現もしくは陰性であった。ただし、介在導管の形質を有する腫瘍（介在導管過形成/腺腫、導管内癌、分泌癌）はいずれも CD5 陰性を示していた。

CASTLE の症例は形態学的に、低異型度の成分とともに、核分裂像の増加や壊死を伴う高異型度の成分が認められた。DNA シークエンスでの遺伝子解析¹⁾により本腫瘍から *NRAS* Q61R 変異が検出されたため、*RAS* Q61R の免疫染色を行ったところ、低異型度の成分は *RAS* Q61R 陰性、高悪性度の成分は *RAS* Q61R 陽性を示した。さらに、サンガーシークエンスによる検討を行い、低異型度の成分では *NRAS* 変異陰性、高悪性度の成分では *NRAS* Q61R 変異陽性であり、免疫染色での検討と一致した。

結語

本研究により、唾液腺腫瘍における CD5 の発現は CASTLE に特異性が高く、特にびまん性強陽性所見は CASTLE に診断に有用な所見であることが示された^{2,3)}。なお、CASTLE 以外にはワルチン腫瘍においても CD5 が陽性を示したが、CASTLE とワルチン腫瘍のいずれも背景にリンパ球浸潤を伴うことを特徴としている。胸腺癌における CD5 の発現はリンパ球を豊富に伴う間質との相互作用により誘導されている可能性が報告されており⁴⁾、唾液腺腫瘍における CD5 発現も同様の機序による可能性がある。また、本研究の CASTLE 症例では、*NRAS* 変異が高悪性度転化に関与していることが示唆された。*NRAS* 変異は唾液腺腫瘍においてきわめてまれである一方で、胸腺癌においては一定の頻度で認められるため、CASTLE は一般的な唾液腺腫瘍というよりも、胸腺癌に類似する遺伝子的な特徴を有しているかもしれない。

文献

1. Sasaki E, Masago K, Fujita S, et al. Frequent KRAS and HRAS mutations in squamous cell papillomas of the head and neck. *J Pathol Clin Res.* 2020; 6:

- 154–159.
2. Sasaki E, Terada H, Oishi N, et al. Expression of CD5 in salivary gland tumors: an ancillary marker for carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) of the major salivary gland. *Virchows Arch.* 2023. Nov 13. doi: 10.1007/s00428-023-03701-8. Online ahead of print.
 3. Sasaki E, Terada H, Hanai N. Comment on "Ectopic thymic carcinoma of the parotid gland". *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2024. Mar 30: S0901-5027(24)00062-6. doi: 10.1016/j.ijom.2024.03.006. Online ahead of print.
 4. Hosaka N, Ohe C, Miyasaka C, et al. The role of CD5 expression in thymic carcinoma: possible mechanism for interaction with CD5+ lymphoid stroma (microenvironment). *Histopathology.* 2016; 68: 450–455.

論文発表

本研究の結果は英文雑誌 (Virchows Archiv) に掲載された。
(Sasaki E, Terada H, Oishi N, et al. Expression of CD5 in salivary gland tumors: an ancillary marker for carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) of the major salivary gland. *Virchows Arch.* 2023. Nov 13. doi: 10.1007/s00428-023-03701-8. Online ahead of print.)