

Title	Mutational analysis of MED12 in fibroadenomas and phyllodes tumors of the breast by means of targeted next-generation sequencing
Author(s)	三嶋, 千恵子
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/67030
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 三嶋 千恵子

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授	野口 眞三郎
	副 査 大阪大学教授	木村 正
	副 査 大阪大学教授	土井 英一

論文審査の結果の要旨

本研究は、次世代シーケンサー (NGS) を用いて乳腺線維腺腫 (FA、58例) と葉状腫瘍 (PT、27例) における *MED12* 変異について検討したものである。FAの47%、及び、PTの74%に *MED12* 変異が検出され、exon 2 のcodon 44のミスセンス変異が大部分を占めた。変異の頻度はFAよりPTで有意に高率であり ($P=0.016$)、組織型別の検討ではintraacinar FAはPTと同等の変異頻度 (69%) を示した。さらにDNAの変異アレルの頻度はFA、PTいずれにおいても上皮より間質において高く、かつ、変異mRNAは、間質のみで発現していることが確認された。*MED12* 変異が両腫瘍の発生に関与し、変異頻度の高いintraacinar FAは、他の組織型のFAよりもPTとの関連性が高いことを示唆した本研究は、学位の授与に値すると考えられる。

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	三嶋 千恵子
論文題名 Title	Mutational analysis of <i>MED12</i> in fibroadenomas and phyllodes tumors of the breast by means of targeted next-generation sequencing (乳腺線維腺腫および葉状腫瘍における <i>MED12</i> 変異の次世代シーケンサーによる解析)
論文内容の要旨	
<p>〔目 的〕</p> <p>乳腺線維腺腫(FA)と葉状腫瘍(PT)はいずれも上皮細胞と間質細胞の増生よりなる腫瘍であるが、両者の臨床経過は大きく異なる。FAのExome解析から59%のFAに<i>MED12</i>遺伝子の変異の存在が報告され、同遺伝子の変異がFAの病因として注目された。<i>MED12</i>はCDK8/19, Cyclin-Cなどとmediator complexを構成し、RNA polymerase IIのリン酸化を介してmRNA転写の開始を制御する。これまで子宮筋腫などの間質腫瘍において高率に変異が存在することが報告されていた。乳腺腫瘍における後発研究では、さらにPTにおいても<i>MED12</i>変異がさらに高率(67-80%)に存在することがわかり、<i>MED12</i>変異はFAとPTの腫瘍発生における共通したドライバー変異である可能性が示唆された。そこで本研究では、FAとPTにおける<i>MED12</i>変異について、組織型との関連や多発腫瘍における変異状況に注目し、次世代シーケンサー(NGS)を用いて解析した。</p> <p>〔方法ならびに成績〕</p> <p>当院で手術を施行したFA 58例、PT 27例のホルマリン固定パラフィン包埋切片を対象にDNAを抽出し、NGSを用いて<i>MED12</i>変異の解析を行った。<i>MED12</i>変異はFA 27例(47%)、PT 20例(74%)で陽性で、中でもexon 2のcodon 44のミスセンス変異が大部分を占めていた。PTの変異はFAより有意に高率であったが($P = 0.016$)、組織型別の検討ではintracanalicular FAはPTに匹敵する変異頻度を示した(74%)。さらにlaser microdissectionを用いてFA及びPTの上皮成分と間質成分を分離して採取し、それぞれの成分からDNAとRNAを抽出して変異解析を施行した。その結果、DNAの変異アレル頻度はFA、PTいずれにおいても上皮より間質において高かった。さらに変異RNAは、間質のみで発現していることが確認された。続いて多発腫瘍における<i>MED12</i>変異を解析した。同時多発6例(FA多発5例、FAとPTの多発1例)および異時多発3例(PT多発2例、FAとPTの多発1例)の解析では、同時多発腫瘍では<i>MED12</i>変異状況は必ずしも一致しなかったが、異時性腫瘍では一例において同じ変異を認め同一クローンの再発であることが示唆された。</p> <p>〔総 括〕</p> <p><i>MED12</i>変異はFAよりPTにおいてより高頻度に認められ、また、変異<i>MED12</i>は両腫瘍とも間質細胞に認められた。以上の結果より、変異<i>MED12</i>がこれらの腫瘍の発生(間質細胞の増生)に関与していることが示された。さらに、FAの中でもintracanalicular typeは、<i>MED12</i>変異の頻度が高くPTとの関連性が高いことが示唆された。</p>	