



CCNB2 and AURKA overexpression may cause atypical mitosis in Japanese cortisol-producing adrenocortical carcinoma with TP53 somatic variant

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 池谷, 章 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003824

論文審査の結果の要旨

副腎皮質がん（ACC）は、稀ではあるが、5 年生存率 35%程度と悪性度の高いがんである。特に、コルチゾール産生 ACC や *TP53* および *CTNNB1* 体細胞変異を有する ACC は、予後不良と報告されている。

申請者は、これらの ACC が予後不良となる機序について、コルチゾール産生 ACC 7 症例を対象として解析した。本研究は、浜松医大倫理委員会の承認のもと、書面同意を得たうえで実施された。その結果、ACC の driver gene を含む合計 12 遺伝子を対象とするターゲットシーケンスにより、6 種の病原性変異と *PRKAR1A* (NM_002734.4):c.545C>A (p.T182K) という新規変異が同定された。同定された体細胞変異と病理所見を比較検討したところ、「*TP53* 体細胞変異症例では異常核分裂像が出現しやすい」という傾向が認められた。これを基に、The Cancer Genome Atlas (TCGA) データを用い追加検証を実施したところ、*TP53* 体細胞変異症例では異常核分裂像が有意に高い頻度で認められ、さらに、ACC において mRNA 過剰発現が報告されている M 期の制御分子のうち、*CCNB2* と *AURKA* mRNA 発現が *TP53* 体細胞変異や異常核分裂像を呈する症例で有意に高値であることが判明した。この結果を自験例で再解析したところ、コルチゾール産生 *TP53* 体細胞変異と異常核分裂像を共に呈する ACC では、コルチゾール産生副腎皮質腺腫と比較して、*CCNB2* の mRNA が 21.7-31.3 倍、*AURKA* の mRNA が 8.3-16.2 倍高値であることが見いだされた。

以上、当該研究は、*PRKAR1A* 変異が ACC の発症原因となりうることを示すと共に、ACC における *TP53* 体細胞変異と異常核分裂像の関連をはじめて明らかにしたものである。さらに、*TP53* 体細胞変異 ACC 症例では *CCNB2* および *AURKA* の過剰発現が異常核分裂像を惹起すると考えられることから、*AURKA* 阻害薬が ACC の新規治療薬となり得ることを示唆するものである。審査委員会では、これらの点を高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 緒方 勤

副査 前川 真人 副査 三宅 秀明