

---

**研 究**

---

## 唾液腺癌における YB-1 発現の病理組織学的研究

三 橋 拓 之

## Histopathological Investigation of Nuclear Y-box Binding Protein-1 Expression in Salivary Gland Carcinoma

Hiroyuki Mihashi

(Kurume University School of Medicine)

Histopathological diagnosis of salivary gland carcinoma is relatively difficult because of the low frequency and variety of histopathological types of this cancer. There is at present no effective immunohistochemically identifiable prognostic marker in cases of salivary gland carcinoma. Since nuclear expression of Y-box binding protein-1 (YB-1) is known to be correlated with the tumor aggressiveness and poor prognosis in various types of cancers, this study was aimed at investigating the relationship between the expression of YB-1 and other relevant proteins (androgen receptor (AR), epidermal growth factor receptor (EGFR) and human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2)) and the histopathological grade, clinical parameters and prognostic factors in patients with salivary gland carcinoma.

Immunohistochemistry was performed to evaluate the expression of YB-1, AR, EGFR and HER2 proteins in 66 cases of salivary gland carcinoma. The histopathological types included salivary duct carcinoma (n=37), mucoepidermoid carcinoma (n=24) and adenocarcinoma not otherwise specified (NOS) (n=5).

The expression rate of YB-1 protein was 83.7% in salivary duct carcinoma and 80% in adenocarcinoma NOS. The expression of YB-1 and HER2 were correlated with the presence of lymph node and distant metastasis ( $p < 0.05$ ). AR expression was correlated with the presence of lymph node metastasis ( $p < 0.05$ ). Using univariate survival analysis, YB-1 and HER2 expressions were identified as being correlated with the overall and disease-free survival rates ( $p < 0.05$ ). Furthermore AR expression was identified as being correlated with the disease-free survival rate ( $p < 0.05$ ).

Nuclear expression of YB-1 in salivary gland carcinomas appears to be useful for the histopathological diagnosis of malignancy. Into the clinical significance of immunohistochemistry for AR and HER2 expressions, nuclear YB-1 expression appears to be a prognostic factor in cases of salivary gland carcinoma.

**Keywords :** YB-1, salivary gland carcinoma, immunohistochemistry

## はじめに

唾液腺癌は全悪性腫瘍の約 0.3% と頻度が低い癌であるが、組織型は 23 種類と多彩であり<sup>1)</sup>、しばしば病理組織診断に難渋する。病理組織診断を補助するために免疫組織化学的検査が行われ、その有用性についてはいくつ

かの報告がみられる。また唾液腺癌の予後因子について組織型の悪性度や TNM 分類、臨床病期などは知られているが、有用な免疫組織化学の報告は少ない。

Y ボックス結合蛋白 -1 (Y-box binding protein-1 : YB-1) は DNA binding protein family の一つであり、Y-box とよば

れる塩基配列に結合する。Y-box は抗腫瘍薬への多剤耐性に関与する P 糖蛋白をコードする multidrug resistance 1 (MDR1) や proliferating cell nuclear antigen (PCNA) などの増殖に関与する遺伝子のプロモーター領域に存在することが知られている。YB-1 は DNA 損傷の修復や DNA の転写、翻訳の調節に関与する多機能蛋白であり、その局在はヒト癌細胞の核内と細胞質の両方に存在する<sup>23)</sup>。また YB-1 の多くは非ストレス下では細胞質に局在しているが、抗腫瘍薬や紫外線処理、熱ショックなどのストレスにより核内に移行し、DNA 修復や転写制御に関与する。YB-1 の核内発現上昇は、シスプラチンなど DNA 損傷を惹起する薬剤に耐性を示す<sup>4)</sup>。さらに YB-1 の核内発現は乳癌<sup>5)6)</sup>、卵巣癌<sup>7)8)</sup>、肺癌<sup>9)10)</sup>、胃癌<sup>11)</sup>、滑膜肉腫<sup>12)</sup> において予後不良因子である。近年、乳癌において YB-1 の核内発現と human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) 発現との相関性やホルモンレセプター発現との逆相関が報告され<sup>5)</sup>、YB-1 はさまざまな悪性腫瘍において悪性度や予後を規定する重要な因子と考えられている。

epidermal growth factor receptor (EGFR) と HER2 は上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼファミリーに属し、悪性腫瘍の増殖に重要な役割を担っている。EGFR は大腸癌において癌の発症や進行に関与し<sup>13)</sup>、HER2 は乳癌における過剰発現が予後不良因子であるとされている<sup>14)</sup>。また YB-1 の核内発現とこれらの上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼファミリーとの関連は、乳癌や肺癌において報告されている<sup>5)11)</sup>。

androgen receptor (AR) は男性ホルモンであるアンドロゲンをリガンドとして転写を制御し、ホルモン依存性癌である前立腺癌や乳癌に関与するとされている。また AR の過剰発現は前立腺癌では予後が良いと報告されている<sup>15)</sup>。AR は唾液腺導管癌において高率に陽性になることから、病理組織診断の一助となることが報告されている<sup>16)</sup>。

これまでに唾液腺癌における YB-1 の発現を検討した報告はみられない。本研究の目的は免疫組織化学を用いて唾液腺癌における YB-1 の核内発現を検討し、YB-1 の核内発現が病理組織診断の際に悪性度の評価として有用であるのか、また臨床像と予後に影響を与えるかを調べることである。また AR、EGFR、HER2 の発現と YB-1 発現の関連性についても検討した。

表 1 対象症例

年齢	11 ~ 92 歳 (平均 60.7 歳)
性別	男性: 51 例 女性: 15 例
観察期間	1 ~ 195 ヶ月 (平均 54.4 ヶ月)
T 分類	T1: 2 例 T2: 11 例 T3: 19 例 T4: 34 例
リンパ節転移	有: 34 例 無: 32 例
遠隔転移	有: 14 例 無: 52 例
臨床病期	I: 2 例 II: 7 例 III: 13 例 IV: 44 例

### 対象と方法

対象は 1979 年から 2008 年までに久留米大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科で治療を行った唾液腺悪性上皮性腫瘍 148 例中、組織学的検討が行えた 66 例である (表 1)。なお腺様嚢胞癌は導管上皮細胞と筋上皮細胞よりなるため<sup>17)</sup> 対象症例に含めていない。組織型は唾液腺導管癌 37 例 (このうち多形腺腫由来癌は 22 例)、粘表皮癌 24 例 (高度悪性 6 例のうち多形腺腫由来癌が 2 例、中等度悪性 13 例、低度悪性 5 例)、腺癌 not otherwise specified (NOS) 5 例 (このうち多形腺腫由来癌は 2 例) である。病理組織診断は WHO 分類 (2005 年)<sup>1)</sup> に従った。性別は男性 51 例、女性が 15 例、年齢は 11 ~ 92 歳 (平均 60.7 歳) であった。原発部位は耳下腺が 46 例、顎下腺が 19 例、舌下腺が 1 例であった。66 例の観察期間は 1 ~ 195 ヶ月 (平均 54.4 ヶ月、中央値 27.5 ヶ月) であった。原発巣の T 分類は T1 が 2 例、T2 が 11 例、T3 が 19 例、T4 が 34 例であった。リンパ節転移を 34 例 (初診時の転移 30 例、後発転移 4 例) に認め、遠隔転移を 14 例 (初診時の転移 3 例、後発転移 11 例) に認めた。臨床病期は I 期が 2 例、II 期が 7 例、III 期が 13 例、IV 期が 44 例であった。T 分類と臨床病期は UICC (2002 年) に従った。

#### 1) 免疫組織化学

摘出標本を 10%ホルマリンで固定後、パラフィン包埋したブロックを作製し、このパラフィンブロックから 4 μm の薄切切片を作成した。免疫組織化学は自動免疫染色装置 VENTANA BenchMark<sup>®</sup> XT (Ventana Medical Systems, Inc., USA) を用いて施行した。一次抗体として YB-1 (2000 倍、九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学講座より提供)<sup>4)</sup>、AR (100 倍、Dako Cytomation, Dako Cytomation, Denmark)、EGFR (希釈済み、VENTANA 5B7)、HER2 (希釈済み、VENTANA 4B5) を使用した。すべての標本は脱パラフィン後、CC1 (Ventana Medical

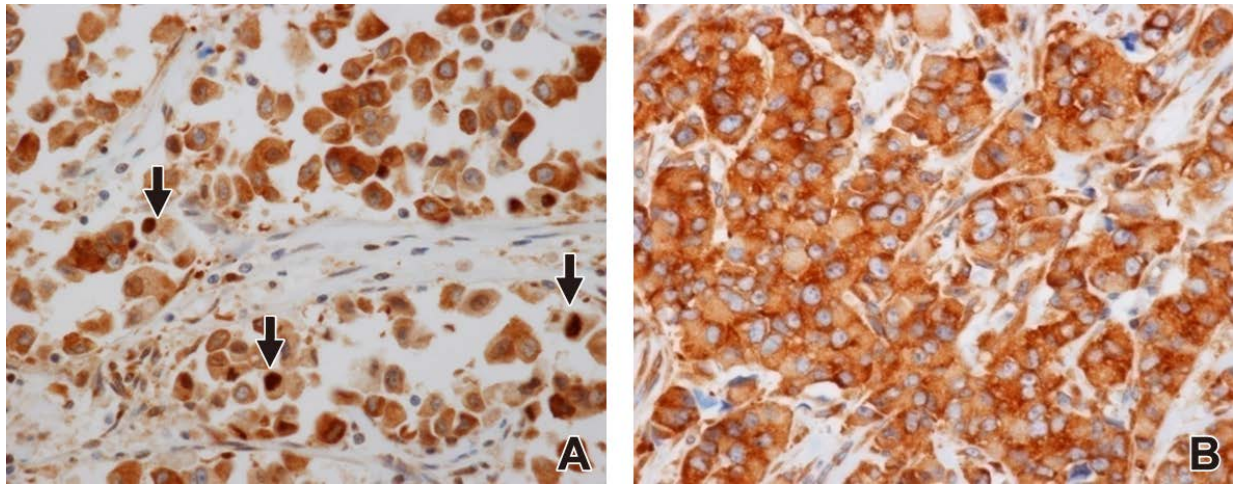


図1 免疫組織化学 (YB-1) (200倍)

A : 核内発現陽性 (矢印 : 染色細胞陽性), B : 核内発現陰性

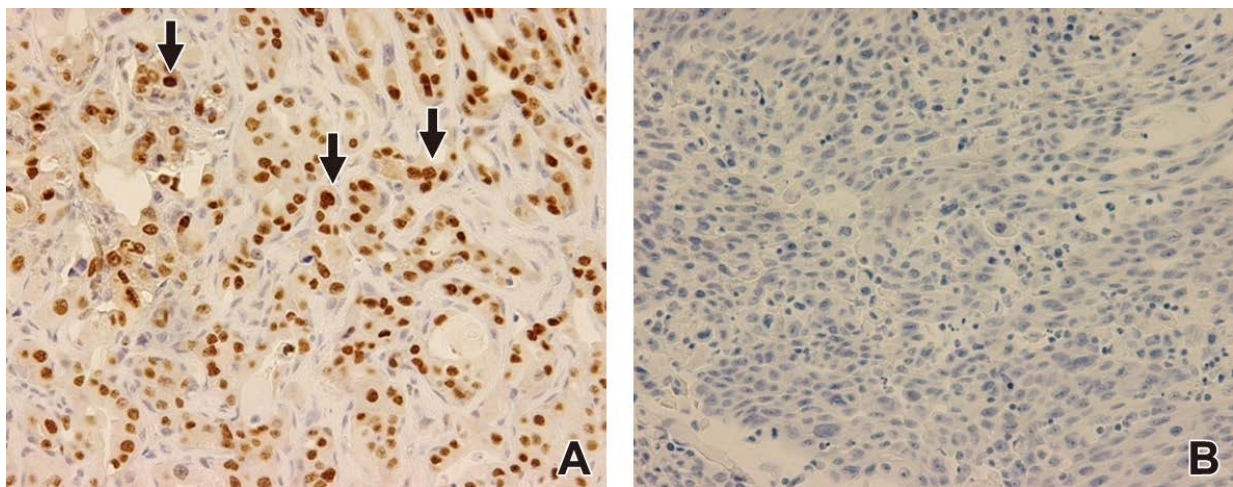


図2 免疫組織化学 (AR) (200倍)

A : 核内発現陽性 (矢印 : 染色細胞陽性), B : 核内発現陰性

Systems, Inc., USA) 賦活液を用いて 99°C で熱処理を行った。賦活化の時間は YB-1 標本は 60 分間, AR, EGFR および HER2 標本は 30 分間行った。その後, 一次抗体を 30 分間反応させ, Ventana ultraVIEW Universal DAB Detection Kit を用いて二次反応させた。

## 2) 判定および評価

YB-1, AR は核が褐色に染色されたものを核内発現陽性細胞とし, 核内発現陽性細胞が認められたものを陽性, 認められなかったものを陰性として, 顕微鏡下に任意の視野で観察した (図 1, 2)。EGFR と HER2 は細胞膜が

褐色に染色されたものを下記のように 4 段階に分類した。顕微鏡下に任意の視野で腫瘍細胞を 1000 個観察し, まったく染色されないか腫瘍細胞の 10% 未満に染色を認めた場合を -, 腫瘍細胞の 10% 以上に弱く染色される染色細胞を認めた場合を 1+, 腫瘍細胞の 10% 以上に中程度に染色される染色細胞を認めた場合を 2+, 腫瘍細胞の 10% 以上に強く完全に染色される染色細胞を認めた場合を 3+ とした。- と 1+ を陰性, 2+ と 3+ を陽性と判定した (図 3, 4)<sup>18)</sup>。染色の判定は 1 名の病理医と 1 名の耳鼻咽喉科医によって行われた。

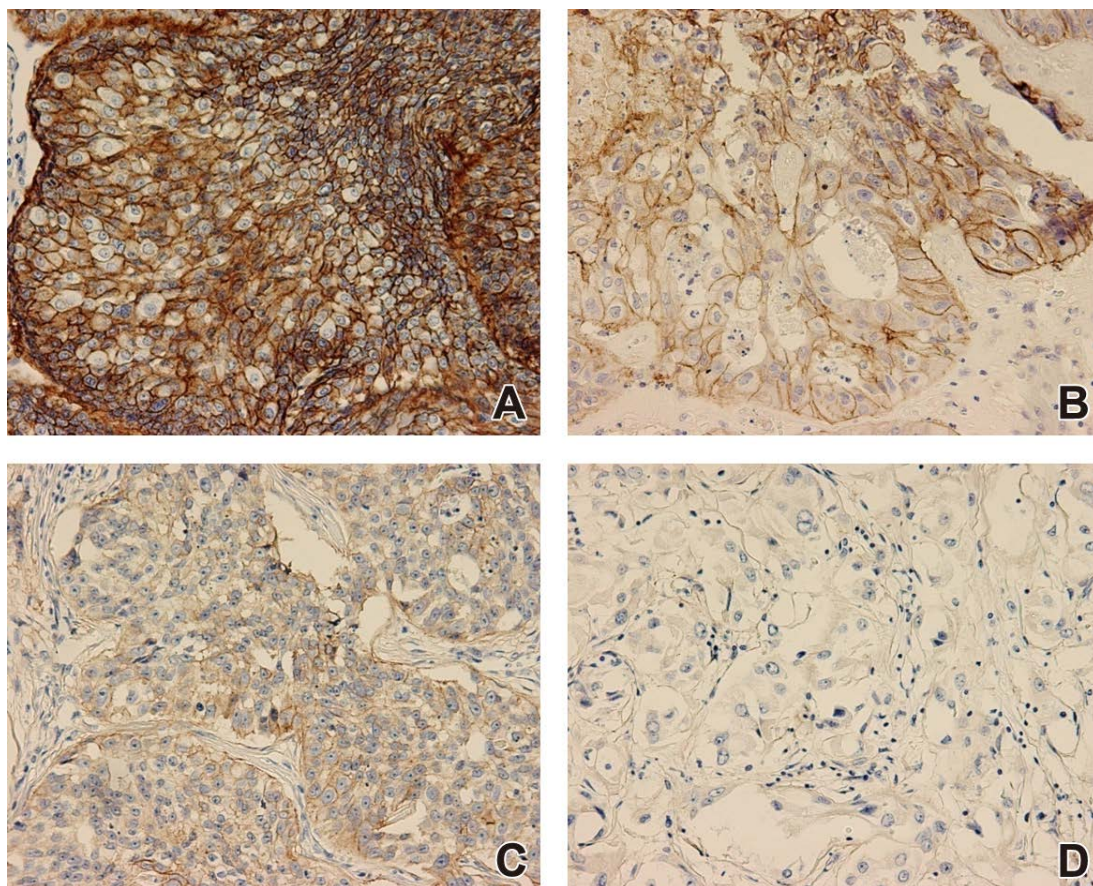


図3 免疫組織化学 (EGFR) (200倍)

A : 3+ (この標本では腫瘍細胞の85%が染色されている), B : 2+ (この標本では腫瘍細胞の40%が染色されている),  
C : 1+ (この標本では腫瘍細胞の10%が染色されている), D : -

### 3) 統計学的解析方法

組織型別に YB-1, AR, EGFR, HER2 の発現率を算出した。YB-1 と AR, YB-1 と EGFR, YB-1 と HER2 の関連, YB-1, AR, EGFR, HER2 と TNM 分類との関連, 組織型別に YB-1 と TNM 分類との関連を検討し, 有意差検定は  $\chi^2$  乗検定を用いた。YB-1, AR, EGFR, HER2 それぞれの因子別に生存率を算出した。EGFR と HER2 はカットオフを変更して (- vs 1+, 2+, 3+ と -, 1+ vs 2+, 3+) 生存率を算出した。生存率はそれぞれ粗生存率と無病生存率を Kaplan-Meier 法で算出した。有意差検定は log-rank test を用いた。P 値 < 0.05 を有意とした。また他因子影響を除外して純粋な予後因子としての有用性とその程度をみるために Cox-Hazard モデルを用いて多変量解析を行い, 生命危険率を計算して予後因子について検討した。本研究は久留米大学倫理審査委

員会の了承を得て行った。

### 結 果

1) 組織型別の YB-1, AR, EGFR, HER2 の発現率 (表 2)

YB-1 の核内発現は 39 例 (59.1%) が陽性であった。組織型別では唾液腺導管癌の 83.8% (31/37 例), 腺癌 NOS の 80.0% (4/5 例), 粘表皮癌の 16.7% (4/24 例) が陽性であった。AR は 43 例 (65.2%) が陽性であった。組織型別では腺癌 NOS の 100% (5/5 例), 唾液腺導管癌の 86.5% (32/37 例), 粘表皮癌の 25.0% (6/24 例) が陽性であった。EGFR は 40 例 (60.6%) が陽性であった。組織型別では粘表皮癌の 83.3% (20/24 例), 腺癌 NOS の 60.0% (3/5 例), 唾液腺導管癌の 45.9% (17/37 例) が陽性であった。HER2 は 19 例 (28.8%) が陽性であっ

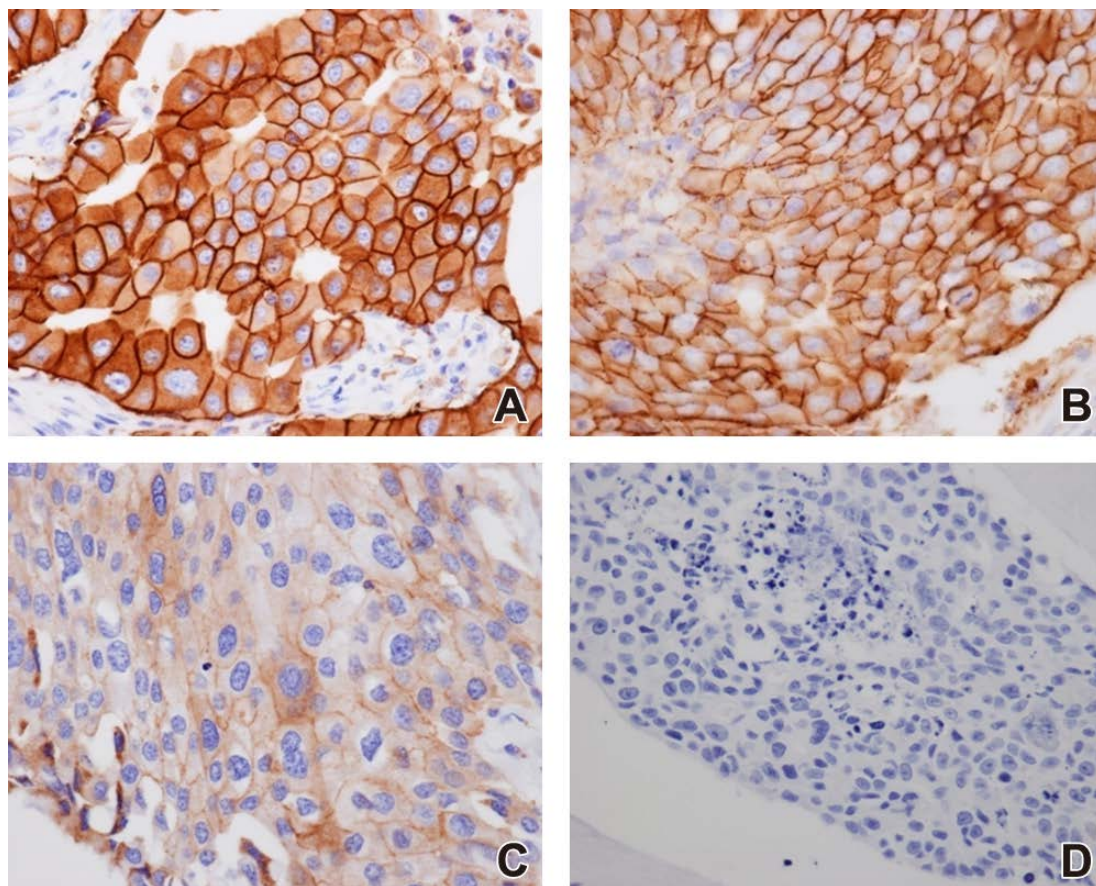


図4 免疫組織化学 (HER2) (200倍)

A: 3+ (この標本では腫瘍細胞の80%が染色されている), B: 2+ (この標本では腫瘍細胞の60%が染色されている), C: 1+ (この標本では腫瘍細胞の10%が染色されている), D: -

た. 組織型別では唾液腺導管癌の51.4% (19/37例)が陽性で粘表皮癌と腺癌 NOS はすべて陰性であった.

2) YB-1の発現とAR, EGFR, HER2発現との関連性 (表3)

YB-1の核内発現はAR ( $P = 0.003$ )とHER2 ( $P = 0.001$ )に明らかな関連を認めたが, EGFR ( $P = 0.062$ )に関連はなかった.

3) YB-1, AR, EGFR, HER2の発現とTNM分類との関連性 (表4)

YB-1の核内発現はリンパ節転移 ( $P < 0.001$ )と遠隔転移 ( $P = 0.022$ )に関連を認めた. ARの発現はリンパ節転移 ( $P = 0.046$ )と関連を認めた. EGFRの発現はリンパ節転移 ( $P = 0.004$ )と関連を認めた. HER2の発現はリンパ節転移 ( $P = 0.021$ )と遠隔転移 ( $P = 0.048$ )に関連を認めた.

4) 組織型別のYB-1の発現とTNM分類との関連性 (表5)

唾液腺導管癌においてYB-1の核内発現はリンパ節転移 ( $P = 0.016$ )と関連を認めた. 粘表皮癌と腺癌 NOSにおけるYB-1の核内発現はTNM分類に関連はなかった.

5) YB-1, AR, EGFR, HER2の発現と予後との関連性 (図5~8)

非発現群と比較してYB-1, HER2の発現群は粗生存率と無病生存率ともに予後不良であった ( $P < 0.05$ ). 非発現群と比較してARの発現群は無病生存率で予後不良であった ( $P = 0.009$ ). EGFRは予後と関連がみられなかった. カットオフを変更してもHER2の発現群は粗生存率, 無病生存率ともに予後不良であった ( $P < 0.05$ ).

6) 予後因子としてのYB-1, AR, EGFR, HER2の発

表2 組織型別の YB-1, AR, EGFR, HER2 の発現率

	唾液腺導管癌	粘表皮癌	腺癌 NOS
YB-1 陽性 n = 39	31	4	4
陰性 n = 27	6	20	1
AR 陽性 n = 43	32	6	5
陰性 n = 23	5	18	0
EGFR 3+ n = 23	5	16	2
2+ n = 17	12	4	1
1+ n = 17	14	1	2
- n = 9	6	3	0
HER2 3+ n = 14	14	0	0
2+ n = 5	5	0	0
1+ n = 15	12	2	1
- n = 32	6	22	4

YB-1 は唾液腺導管癌, 腺癌 NOS で発現する一方, 粘表皮癌では発現が少なかった. AR は腺癌 NOS, 唾液腺導管癌で発現が多かった. EGFR は粘表皮癌で発現が多かった. HER2 は唾液腺導管癌で発現が多かった.

表3 YB-1 の発現と AR, EGFR, HER2 発現との関連性

	YB-1 陽性 n = 39	YB-1 陰性 n = 27	P 値
AR 陽性 n = 43	31	12	0.003
陰性 n = 23	8	15	
EGFR 陽性 n = 40	20	20	0.062
陰性 n = 26	19	7	
HER2 陽性 n = 19	17	2	0.001
陰性 n = 47	22	25	

YB-1 の核内発現は AR と HER2 に関連を認めたが, EGFR に関連はなかった.

表4 YB-1, AR, EGFR, HER2 の発現と TNM 分類との関連性

	YB-1			AR			EGFR			HER2		
	陰性	陽性	P 値	陰性	陽性	P 値	陰性	陽性	P 値	陰性	陽性	P 値
T1,2 n = 13	6	7	0.667	5	8	0.760	4	9	0.477	9	4	0.860
T3,4 n = 53	21	32		18	35		22	31		38	15	
N (-) n = 32	20	12	< 0.001	15	17	0.046	7	25	0.004	27	5	0.021
N (+) n = 34	7	27		8	26		19	15		20	14	
M (-) n = 52	25	27	0.022	20	32	0.235	18	34	0.125	40	12	0.048
M (+) n = 14	2	12		3	11		8	6		7	7	

YB-1 と HER2 の発現はリンパ節転移 (N) と遠隔転移 (M) に関連を認めた. AR と EGFR の発現はリンパ節転移と関連を認めた.

表5 組織型別の YB-1 と TNM 分類との関連性

	唾液腺導管癌			粘表皮癌			腺癌 NOS		
	YB-1 陰性	YB-1 陽性	P 値	YB-1 陰性	YB-1 陽性	P 値	YB-1 陰性	YB-1 陽性	P 値
T1,2	2	7	0.574	4	0	0.327	0	0	算出できず
T3,4	4	24		16	4		1	4	
N (-)	4	6	0.016	15	3	1,000	1	3	0.576
N (+)	2	25		5	1		0	1	
M (-)	6	21	0.103	18	3	0.407	1	3	0.576
M (+)	0	10		2	1		0	1	

唾液腺導管癌において YB-1 の核内発現はリンパ節転移 (N) と関連を認めた.

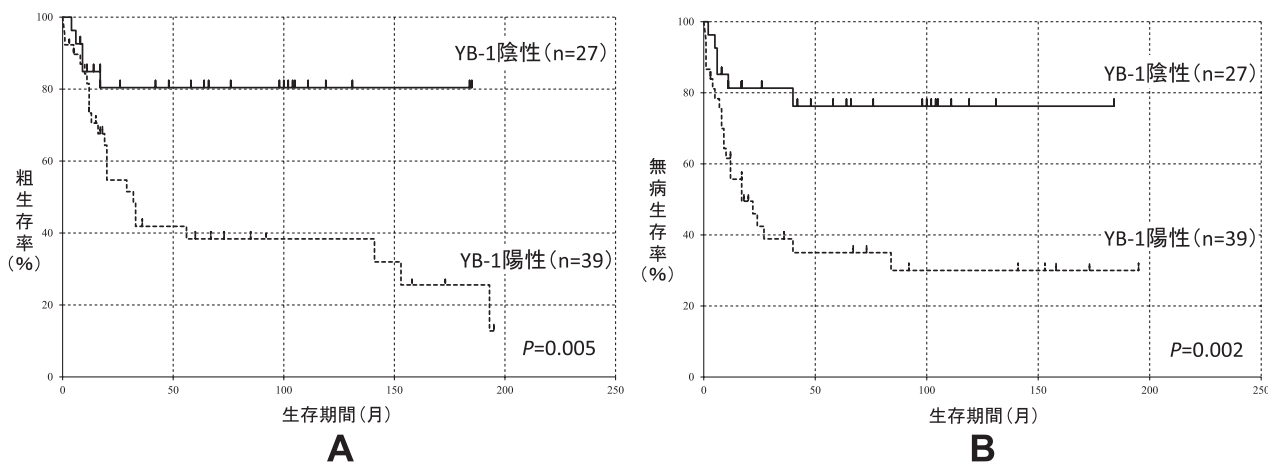


図5 YB-1 の発現と生存率

A : 粗生存率, B : 無病生存率

非発現群と比較して, YB-1 の発現群は粗生存率と無病生存率ともに予後不良であった.

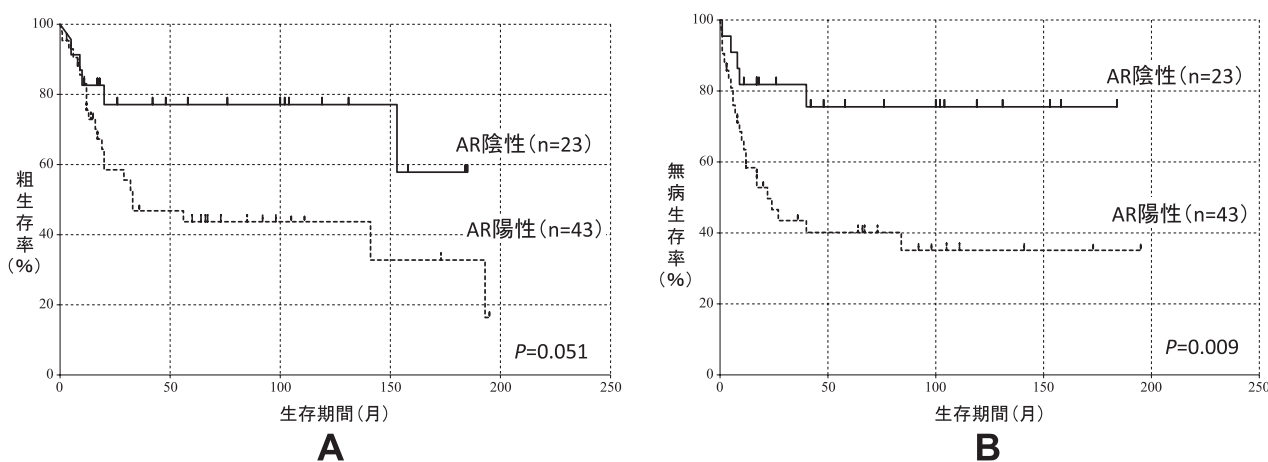


図6 AR の発現と生存率

A : 粗生存率, B : 無病生存率

非発現群と比較して, AR の発現群は無病生存率で予後不良であった.

現 (表6)

多変量解析の結果, YB-1, AR, EGFR, HER2 は独立した予後因子とはならなかった.

### 考 察

#### 1) 唾液腺癌の予後と免疫組織化学

YB-1 の核内発現は部位や組織型が異なる悪性腫瘍において予後不良因子であると多数報告されている. しかし唾液腺癌では YB-1 の発現を検討した報告はなく, 予後因子として免疫組織化学的検査の有用性も唾液腺癌で

は確立していない. 頭頸部領域においては Kolk ら<sup>19)</sup> は頭頸部扁平上皮癌において YB-1 の核内発現は予後不良因子と報告し, Tay ら<sup>20)</sup> も上咽頭癌において YB-1 の核内発現は再発因子, 抗腫瘍薬や放射線治療の耐性因子であると報告している. 本研究では YB-1 の核内発現は唾液腺癌のリンパ節転移と遠隔転移に関連性がみられた. YB-1 の核内発現は唾液腺癌の独立した予後因子とはなりえなかったが, 単変量解析では有意に予後不良であった. 唾液腺癌における YB-1 の核内発現は, 予後や治療成績を予測するうえで有用である可能性が示唆された.

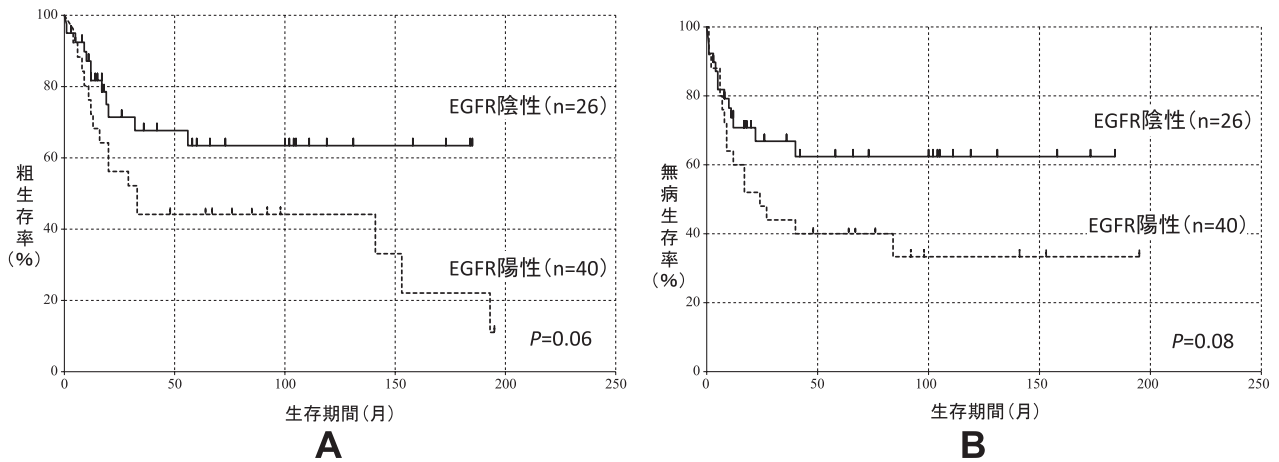


図7 EGFRの発現と生存率

A: 粗生存率, B: 無病生存率

EGFRの発現は予後との関連がみられなかった。

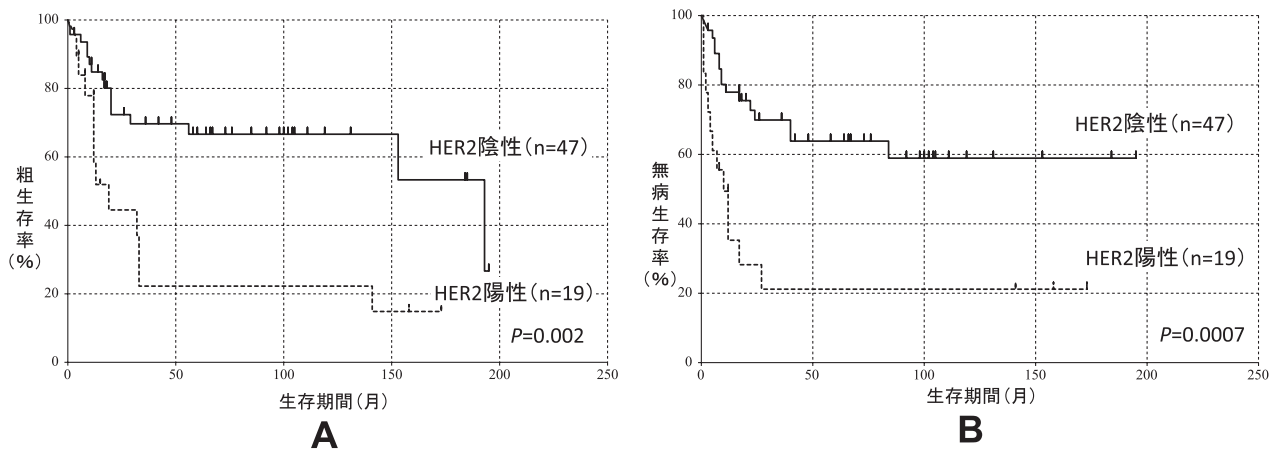


図8 HER2の発現と生存率

A: 粗生存率, B: 無病生存率

非発現群と比較して, HER2の発現群は粗生存率, 無病生存率ともに予後不良であった。

唾液腺癌におけるEGFRの発現は病理組織学的悪性度や予後において一致した見解は得られていない<sup>18)21)</sup>。本研究においても, EGFRの発現は唾液腺癌のリンパ節転移に関連性を認めたが, 予後との関連は認めなかった。

Jaehneら<sup>22)</sup>は唾液腺導管癌においてHER2の過剰発現は遠隔転移と関連し, 予後不良であると報告した。またEttlら<sup>18)</sup>は粘表皮癌においてHER2の過剰発現は予後不良であると報告した。一方, ARの発現が唾液腺癌において生存率と関与するという報告はない。本研究ではHER2の発現は, 唾液腺癌のリンパ節転移と遠隔転

移に関連性がみられ, 単変量解析では有意に予後不良であった。またARの発現は唾液腺癌のリンパ節転移と関連性がみられ, 無病生存率では有意に予後不良であった。

独立した予後因子に関しては, 本研究において多変量解析で見出すことはできなかったが, YB-1とAR, HER2は予後との関連性を認め, これらの免疫組織化学的検査を行うことで予後や治療成績を予測できる可能性が示唆された。

## 2) 唾液腺癌の組織型と免疫組織化学

これまでのYB-1に関する報告は臨床像や予後に関す



表6 予後因子としての YB-1, AR, EGFR, HER2 の発現

	P 値	粗生存率	
		リスク比	95%信頼区間
YB-1	0.616	1.450	0.337 ~ 6.227
AR	0.924	1.054	0.354 ~ 3.133
EGFR	0.289	0.644	0.286 ~ 1.452
HER2	0.085	2.108	0.901 ~ 4.929

	P 値	無病生存率	
		リスク比	95%信頼区間
YB-1	0.325	1.859	0.539 ~ 6.404
AR	0.350	1.761	0.536 ~ 5.775
EGFR	0.572	0.793	0.355 ~ 1.770
HER2	0.092	2.057	0.887 ~ 4.771

多変量解析の結果, YB-1, AR, EGFR, HER2 は独立した予後因子にはならなかった.

るものが多く, 多彩な組織型をもつ唾液腺癌で発現の違いを検討した報告はない. 本研究では YB-1 は唾液腺導管癌, 腺癌 NOS で発現していた. 一方粘表皮癌では YB-1 はほとんど発現していなかった. また YB-1 発現は高悪性度の粘表皮癌においても 6 例中 1 例にしか認められず, YB-1 の発現は組織型により異なっていた.

EGFR の発現は粘表皮癌, 腺癌 NOS, 唾液腺導管癌, 扁平上皮癌, 腺様嚢胞癌において認められると報告されている<sup>18)21)23)</sup>. 本研究では粘表皮癌における EGFR の発現率は他の組織型に比較して高かったが, 唾液腺導管癌と腺癌 NOS にも発現している症例があり, EGFR の発現と組織型に関連性はなかった.

一方 HER2 の発現率は組織型によって異なる傾向がある. 唾液腺導管癌における HER2 の発現率は 44 ~ 100% と報告により大きな幅があるが<sup>18)23)~26)</sup>, 腺癌 NOS においては HER2 の発現率は 14 ~ 38% と唾液腺導管癌より低く<sup>18)23)24)27)</sup>, 粘表皮癌においては HER2 の発現率は 0 ~ 21% とさらに低い<sup>18)23)~25)27)28)</sup>. 組織型別に HER2 発現率を比較した検討では, 鈴木ら<sup>23)</sup> は腺癌 NOS や粘表皮癌よりも唾液腺導管癌は発現率が高くなることから HER2 が病理組織診断の一助になる可能性があるとして報告している. 本研究でもこれまでの報告と同様に HER2 の発現率は粘表皮癌や腺癌 NOS と比較して唾液腺導管癌で高かった.

Kapadia ら<sup>16)</sup> は唾液腺導管癌で AR が高率に陽性になることから病理組織診断の一助となることを報告している. 本研究でも唾液腺導管癌で AR の発現率が高かった. さらに腺癌 NOS でも AR の発現がみられ, 粘表皮癌では AR の発現は少なかった.

本研究では多彩な組織型に分類され, 症例数が少ない唾液腺癌のなかで頻度が高い唾液腺導管癌, 粘表皮癌, 腺癌 NOS の YB-1, AR, EGFR, HER2 発現を検討した. 難渋することがある唾液腺癌の病理組織診断において単独の免疫組織化学的検査では診断の確定が困難であっても, これらの発現を検討することで診断の一助になる可能性が示唆された.

### 3) 唾液腺癌と分子標的治療

近年, 唾液腺癌に対する分子標的治療として抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブ投与の報告が散見される. トラスツズマブは HER2 蛋白陽性転移性乳癌に対してその有効性が示され, 本邦で保険適用が認可された分子標的治療薬である.

Haddad ら<sup>29)</sup> による HER2 蛋白陽性の進行唾液腺癌に対して行ったトラスツズマブ単剤投与の第 II 相臨床試験では 14 例中 1 例に部分寛解を認めたのみで, その有効性は示されなかった. しかし青井ら<sup>30)</sup> は多発骨転移をきたした HER2 蛋白陽性の唾液腺導管癌症例にトラスツズマブを単剤投与して, 完全寛解を認めた症例を報告している. また多発遠隔転移をきたした唾液腺癌に対してトラスツズマブと化学療法併用で完全寛解となった症例報告もある<sup>31)32)</sup>. Fujii ら<sup>5)</sup> は乳癌において YB-1 発現は HER2 発現と関連することを報告している. また Kashiwara ら<sup>10)</sup> は分子標的治療薬であるゲフィチニブ投与を行った肺癌の 26 例で, YB-1 発現群が予後不良であったと報告している. 乳癌と同様に, 本研究でも唾液腺癌で YB-1 と HER2 の発現には関連性が認められ, YB-1 の核内発現は単変量解析で予後不良であった. 将来, 唾液腺癌に対する分子標的治療薬が現れた時には, YB-1 発現が治療効果を予測するマーカーとなる可能性が示唆された.

### まとめ

唾液腺癌の YB-1 核内発現は, リンパ節転移と遠隔転移に関連性がみられ, YB-1 の核内発現群が有意に予後不良であった. YB-1 核内発現が病理組織診断や唾液腺癌の病理組織学的悪性度を定めるうえで補助的な免疫組

織化学となる可能性が示唆された。また AR や HER2 などの免疫組織化学的検査を組み合わせることで唾液腺癌の予後を予測できる可能性が示唆された。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、YB-1 抗体をご提供をいただいた九州大学大学院薬学研究院創薬腫瘍科学講座に深謝いたします。また本研究にご指導を賜りました久留米大学病院病理部の鹿毛政義教授、河原明彦先生に深謝いたします。また論文執筆のご指導を賜りました久留米大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座の佐藤公則客員教授に深謝いたします。また本研究の機会を与えていただきご指導を賜りました久留米大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座の中島 格名誉教授、梅野博仁主任教授に深謝いたします。

本論文の要旨は第 23 回日本口腔・咽頭科学会総会学術講演会 (2010 年 9 月 16 ~ 17 日, 東京) で口演した。

#### 参考文献

- Barnes L, Evenson JW, Reichart P, et al. : Tumours of the salivary glands: Introduction. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Head and Neck Tumours. pp 209–215, IARC Press, Lyon, 2005.
- Matsumoto K and Wolffe AP : Gene regulation by Y-box proteins: coupling control of transcription and translation. Trends Cell Biol 8: 318–323, 1998.
- Kohno K, Izumi H, Uchiumi T, et al. : The pleiotropic functions of the Y-box-binding protein, YB-1. Bioessays 25: 691–698, 2003.
- Ohga T, Koike K, Ono M, et al. : Role of the human Y box-binding protein YB-1 in cellular sensitivity to the DNA-damaging agents cisplatin, mitomycin C, and ultraviolet light. Cancer Res 56: 4224–4228, 1996.
- Fujii T, Kawahara A, Basaki Y, et al. : Expression of HER2 and estrogen receptor  $\alpha$  depends upon nuclear localization of Y-box binding protein-1 in human breast cancers. Cancer Res 68: 1504–1512, 2008.
- Janz M, Harbeck N, Dettmar P, et al. : Y-box factor YB-1 predicts drug resistance and patient outcome in breast cancer independent of clinically relevant tumor biologic factors HER2, uPA and PAI-1. Int J Cancer 97: 278–282, 2002.
- Kamura T, Yahata H, Amada S, et al. : Is nuclear expression of Y box-binding protein-1 a new prognostic factor in ovarian serous adenocarcinoma? Cancer 85: 2450–2454, 1999.
- Oda Y, Ohishi Y, Basaki Y, et al. : Prognostic implications of the nuclear localization of Y-box-binding protein-1 and CXCR4 expression in ovarian cancer: their correlation with activated Akt, LRP/MVP and P-glycoprotein expression. Cancer Sci 98: 1020–1026, 2007.
- Shibahara K, Sugio K, Osaki T, et al. : Nuclear expression of the Y-box binding protein, YB-1, as a novel marker of disease progression in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 7: 3151–3155, 2001.
- Kashihara M, Azuma K, Kawahara A, et al. : Nuclear Y-box binding protein-1, a predictive marker of prognosis, is correlated with expression of HER2/ErbB2 and HER3/ErbB3 in non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 4: 1066–1074, 2009.
- Wu Y, Yamada S, Izumi H, et al. : Strong YB-1 expression is associated with liver metastasis progression and predicts shorter disease-free survival in advanced gastric cancer. J Surg Oncol 105: 724–730, 2012.
- Oda Y, Ohishi Y, Saito T, et al. : Nuclear expression of Y-box-binding protein-1 correlates with P-glycoprotein and topoisomerase II alpha expression, and with poor prognosis in synovial sarcoma. J Pathol 199: 251–258, 2003.
- Ciardiello F and Tortora G : EGFR antagonists in cancer treatment. N Engl J Med 358: 1160–1174, 2008.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. : Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. Science 235: 177–182, 1987.
- Debes JD and Tindall DJ : The role of androgens and the androgen receptor in prostate cancer. Cancer Lett 187: 1–7, 2002.
- Kapadia SB and Barnes L : Expression of androgen receptor, gross cystic disease fluid protein, and CD44 in salivary duct carcinoma. Mod Pathol 11: 1033–1038, 1998.
- 長尾俊孝 : 唾液腺腫瘍の病理診断—最近の進歩と診断の実際—。診断病理 31: 181–193, 2014.
- Ettl T, Schwarz S, Kleinsasser N, et al. : Overexpression of EGFR and absence of C-KIT expression correlate with poor prognosis in salivary gland carcinomas. Histopathology 53: 567–577, 2008.
- Kolk A, Jubitz N, Mengele K, et al. : Expression of Y-box-binding protein YB-1 allows stratification into long- and short-term survivors of head and neck cancer patients. Br J Cancer 105: 1864–1873, 2011.
- Tay WL, Yip GW, Tan PH, et al. : Y-Box-binding protein-1 is a promising predictive marker of radioresistance and chemoradioresistance in nasopharyngeal cancer. Mod Pathol 22: 282–290, 2009.
- Monteiro LS, Bento MJ, Palmeira C, et al. : Epidermal growth factor receptor immunoevaluation in malignant salivary gland tumours. J Oral Pathol Med 38: 508–513, 2009.
- Jaehne M, Roeser K, Jaekel T, et al. : Clinical and immunohistologic typing of salivary duct carcinoma: a report

- of 50 cases. *Cancer* **103**: 2526–2533, 2005.
- 23) 鈴木崇祥, 加納里志, 折館伸彦, 他 : 唾液導管癌における HER2 の発現解析. *頭頸部外* **21**: 195–201, 2011.
- 24) Locati LD, Perrone F, Losa M, et al. : Treatment relevant target immunophenotyping of 139 salivary gland carcinomas (SGCs). *Oral Oncol* **45**: 986–990, 2009.
- 25) Skálová A, Stárek I, Vanecek T, et al. : Expression of HER-2/neu gene and protein in salivary duct carcinomas of parotid gland as revealed by fluorescence in-situ hybridization and immunohistochemistry. *Histopathology* **42**: 348–356, 2003.
- 26) 大塚邦憲, 今西順久, 羽生 昇, 他 : 唾液腺導管癌の予後因子解析と HER-2 およびアンドロゲン受容体発現の免疫組織化学的検討. *日耳鼻会報* **116**: 1024–1032, 2013.
- 27) Glisson B, Colevas AD, Haddad R, et al. : HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype. *Clin Cancer Res* **10**: 944–946, 2004.
- 28) Shang J, Shui Y, Sheng L, et al. : Epidermal growth factor receptor and human epidermal growth receptor 2 expression in parotid mucoepidermoid carcinoma: possible implications for targeted therapy. *Oncol Rep* **19**: 435–440, 2008.
- 29) Haddad R, Colevas AD, Krane JF, et al. : Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol* **39**: 724–727, 2003.
- 30) 青井二郎, 弘瀬かほり, 小林泰輔, 他 : トラスツズマブが著効した副耳下腺原発の唾液腺導管癌多発性骨転移例. *耳鼻臨床* **108**: 221–227, 2015.
- 31) Nashed M and Casasola RJ : Biological therapy of salivary duct carcinoma. *J Laryngol Otol* **123**: 250–252, 2009.
- 32) Prat A, Parera M, Reyes V, et al. : Successful treatment of pulmonary metastatic salivary ductal carcinoma with trastuzumab-based therapy. *Head Neck* **30**: 680–683, 2008.
- 
- 原稿受付 : 2015年 7月24日  
原稿採択 : 2016年 1月18日  
別刷請求先 : 三橋拓之  
〒830-0011 久留米市旭町67  
久留米大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
- 利益相反に該当する事項 : なし