

## 涙腺腫瘍における c-erbB-2 遺伝子産物の発現について

登坂 良雄<sup>1)</sup>, 石本 恵子<sup>1)</sup>, 沢口 昭一<sup>1)</sup>, 関谷 政雄<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>新潟大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>新潟県立中央病院病理

### 要 約

c-erbB-2 遺伝子産物 (ErbB-2 蛋白) に対するポリクローナル抗体を用い, 涙腺腫瘍の ErbB-2 蛋白発現に関する免疫組織化学的検索を行った. 多形性腺腫 12 例中 4 例 (33.3%) で ErbB-2 蛋白の発現が認められたが, 腺様嚢胞癌の 2 例および正常涙腺の 1 例では, この蛋白の発現はみられなかった. 免疫組織化学反応は細胞膜と胞体とに認められたが, 細胞膜でより強い染色がみられた. 染色が強陽性であった細胞は導管系上皮細胞と充実性領

域の細胞であり, 一部ミクソイド/コンドロイド領域の細胞にも弱い染色が認められた. 涙腺腫瘍全体で ErbB-2 蛋白の発現と悪性度との相関は明らかではないが, 多形性腺腫と ErbB-2 蛋白には何らかの関係があるものと思われた. (日眼会誌 98:704-709, 1994)

キーワード: c-erbB-2 遺伝子, ErbB-2 蛋白, 多形性腺腫, 涙腺, 腺様嚢胞癌

## c-erbB-2 Oncogene Product Expression in Lacrimal Gland Tumors

Yoshio Tosaka<sup>1)</sup>, Keiko Ishimoto<sup>1)</sup>, Syouichi Sawaguchi<sup>1)</sup>  
and Masao Sekiya<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Niigata Prefectural Center Hospital

### Abstract

Using a polyclonal antibody to the c-erbB-2 oncogene product (ErbB-2 protein), an immunohistochemical study on the expression of ErbB-2 protein in lacrimal gland tumors was performed. The expression of ErbB-2 protein was observed in 4 (33.3%) of 12 cases of pleomorphic adenoma, but was not in two cases of adenoid cystic carcinoma and one case of normal lacrimal gland. The immunohistochemical reaction was localized in the cell membrane and cytoplasm, and was more intense in the former. There were strongly stained cells in the epithelium

of ductal cell lineage and in the solid area, and some of the cells in the myxoid/chondroid areas were weakly stained. The relation ErbB-2 protein with the malignant lacrimal gland tumors in general is not clear, but pleomorphic adenomas of lacrimal gland could have some relation with this protein. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:704-709, 1994)

Key words: c-erbB-2 oncogene, ErbB-2 protein, Pleomorphic adenoma, Lacrimal gland, Adenoid cystic carcinoma

## I 緒 言

トリ赤芽球症ウイルス v-erbB およびヒト上皮成長因子レセプターと相同性を示す c-erbB-2 遺伝子は 1985 年に発見された<sup>1)~3)</sup>. この遺伝子は, それまでラット神経芽細胞腫の系列において点突然変異により活性化する遺伝子で, “neu”と呼ばれていたものと同一であることが示されている<sup>4)</sup>. neu 遺伝子は, 蛋白の膜貫通ドメインにおいて一つのアミノ酸を変化させることによりヌクレオチ

ドの変換を引き起こすとされている<sup>5)</sup>. その遺伝子産物 (ErbB-2 蛋白) は分子量 185 Kd, チロシンキナーゼ活性を有する糖蛋白である<sup>6)7)</sup>. チロシンキナーゼ活性は細胞の変異と密接な関連があることから, c-erbB-2 遺伝子は癌遺伝子として近年盛んに研究されてきている. 我々は c-erbB-2 遺伝子産物 (ErbB-2 蛋白) が涙腺腫瘍においても発現しているか否かを免疫組織化学的に検索し, 臨床予後についても検討を加えたのでここに報告する.

別刷請求先: 951 新潟県新潟市旭町通 1-757 新潟大学医学部眼科学教室 登坂 良雄  
(平成 5 年 10 月 25 日受付, 平成 6 年 3 月 10 日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshio Tosaka, M.D. Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine,  
1-757 Asahimachidori, Niigata-shi, Niigata-ken, 951, Japan

(Received October 25, 1993 and accepted in revised form March 10, 1994)

## II 対象と方法

免疫組織化学的検索の対象としたのは、1974～1992年までの間に新潟大学医学部附属病院において病理学的検索のなされた、涙腺および涙腺上皮性腫瘍15例(正常涙腺1例、多形性腺腫12例、腺様嚢胞癌2例)である。なお、正常涙腺は眼窩腫瘍(涙腺原発ではない)の治療において眼窩内容除去の際に得られたものである。また、多形性腺腫12例中3例は再発をみているが、標本の保存状態の関係で1例は再発時の標本のみを免疫染色し、他の2例は初発時と再発時の標本で免疫染色を行った。これらの症例から得られた標本は、10%フォルマリンに固定後パラフィン包埋されたものを使用した。症例の年齢、性別、病理所見、再発の有無などを表1にまとめた。

免疫染色に使用した抗体、染色方法、染色手順などは以下のごとくである。

一次抗体：抗ヒト c-erbB-2 遺伝子産物(ウサギ IgG, ポリクローナル, ニチレイ社)

染色方法：ストレプトアビジン・ビオチン法による間接法

染色キット：ヒストファイン SAB-PO キット®(生化学工業社)

染色手順は以下の如くであり、Guesdon ら<sup>8)</sup>の原法に基づくものである。① キシレン系列による脱パラフィン、燐酸緩衝食塩水(PBS: phosphate buffered saline, pH 7.6, 0.1 mol)による洗浄(5分間)、② 3% 過酸化水素水により室温下で10分間インキュベート、③ ブロッキング試薬(10%ヤギ正常血清)と室温で10分間反応、④ 一次抗体の添加(100倍希釈, 4℃, 30分)、PBSにより洗浄、⑤ 二次抗体の添加(ビオチン標識ヤギ抗ウサギ IgG)、室温で10分間反応後 PBS で洗浄、⑥ 酵素試薬の添加(ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン)、室温で5分間反応後 PBS で洗浄、⑦ diaminobenzidine による発色、室温で5分間反応後蒸留水で洗浄、⑧ 対比染色(メチルグリーン)、⑨ 封入。

なお、現在までに c-erbB-2 遺伝子産物の発現が最も多く報告されているヒト乳癌<sup>9)~12)</sup>の標本に対して上記の染色を実施し、染色の得られたものを陽性対照として評価した。乳癌標本は新潟県立中央病院病理検査部において保存されていたパラフィンブロックから切り出しを行

表1 症例の年齢・性別・病理所見・再発の有無

| 症例 | 年齢 | 性別 | 病理所見  | 再発の有無 | 備                                     | 考 |
|----|----|----|-------|-------|---------------------------------------|---|
| 1* | 37 | 男性 | 多形性腺腫 | なし    |                                       |   |
| 2* | 47 | 女性 | 多形性腺腫 | なし    |                                       |   |
| 3* | 9  | 女性 | 多形性腺腫 | あり    | 切開生検先行、その後クレンライン法で摘出、2年半後に頭蓋底進展、生存。   |   |
| 4* | 52 | 女性 | 多形性腺腫 | あり    | 切開生検の後、不完全摘出、4年後に再発、頭蓋底へ浸潤、生存。        |   |
| 5  | 55 | 男性 | 多形性腺腫 | なし    |                                       |   |
| 6  | 41 | 女性 | 多形性腺腫 | あり    | 不完全摘出の後、約17年後に再発、生存。(今回は再発時の標本を染色)    |   |
| 7  | 58 | 男性 | 多形性腺腫 | なし    |                                       |   |
| 8  | 36 | 女性 | 多形性腺腫 | なし    |                                       |   |
| 9  | 57 | 女性 | 多形性腺腫 | なし    |                                       |   |
| 10 | 72 | 女性 | 多形性腺腫 | なし    |                                       |   |
| 11 | 53 | 男性 | 多形性腺腫 | なし    |                                       |   |
| 12 | 28 | 女性 | 多形性腺腫 | なし    |                                       |   |
| 13 | 19 | 女性 | 腺様嚢胞癌 | あり    | 初回手術(眼窩内容除去)から3年後に再発、7年後に肺転移、生存。      |   |
| 14 | 40 | 男性 | 腺様嚢胞癌 | (なし)  | 初回手術で既に頭蓋底への浸潤あり、全摘不可、全経過2年で死亡。       |   |
| 15 | 71 | 女性 | 正常涙腺  | (なし)  | 眼窩未分化癌のため眼窩内容除去施行、その際に得られた涙腺組織を染色に使用。 |   |

注1) 各症例の年齢は初診時のものである。

2) \*は抗 c-erbB-2 遺伝子産物抗体による免疫染色陽性を示す。

表2 多形性腺腫における抗 c-erbB-2 遺伝子産物抗体の反応

| 症例 | 免疫反応の局在                                 | 染色強度と形態                |
|----|-----------------------------------------|------------------------|
| 1  | 導管系上皮の細胞膜, 胞体                           | 細胞膜(+), 胞体(+)一部顆粒状     |
| 2  | 導管系上の皮細胞膜, 胞体                           | 細胞膜(+), 胞体(+)一部顆粒状     |
| 3  | 充実性領域細胞の細胞膜, 胞体<br>ミクソイド/コンドロイド領域の細胞の胞体 | 細胞膜(+), 胞体(+)<br>胞体(+) |
| 4  | 導管系上の皮細胞膜, 胞体                           | 細胞膜(+), 胞体(+)          |

注 (+)染色強陽性, (+)染色陽性

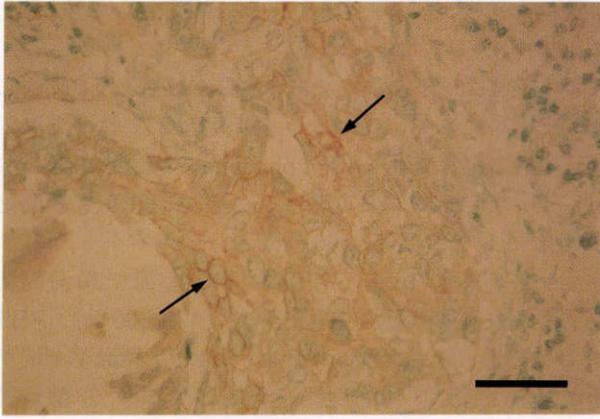


図1 陽性対照 (乳癌).

抗 c-erbB-2 遺伝子産物抗体による免疫反応が細胞膜と胞体に認められる. 胞体よりも細胞膜での染色が強くみられる (矢印). バーは 40  $\mu$ m

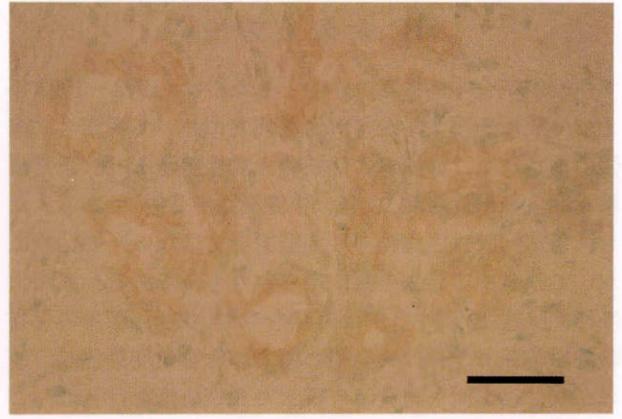


図3a 症例2.

導管系上皮細胞で染色陽性であるが細胞膜でより染色が強い傾向が認められる. バーは 40  $\mu$ m

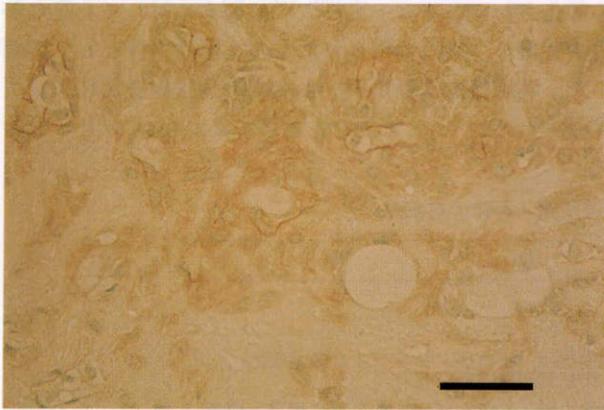


図2a 症例1.

導管系上皮細胞の細胞膜が強く染色されている. バーは 40  $\mu$ m

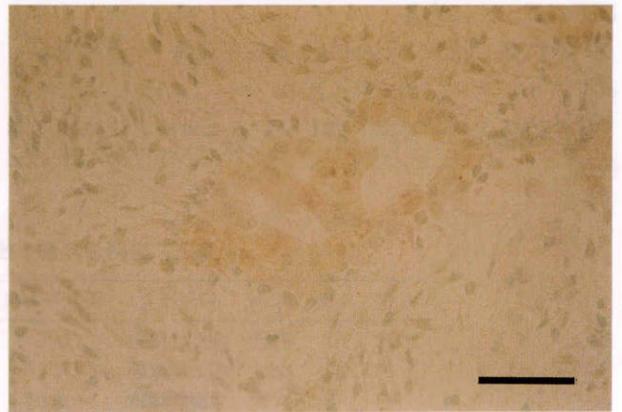


図3b 症例2.

症例1と同様に胞体内に顆粒状の染色がみられる. バーは 40  $\mu$ m

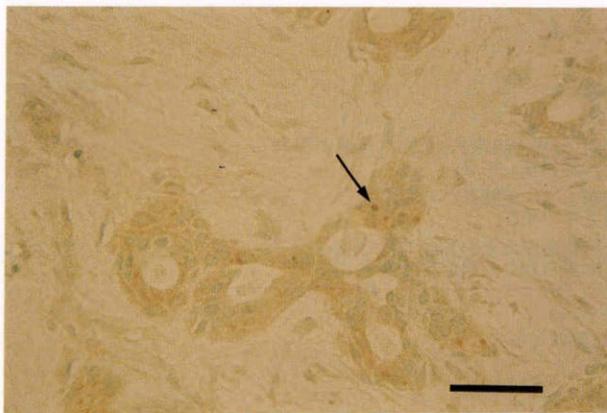


図2b 症例1.

導管系上皮細胞で染色陽性であるが, 胞体に顆粒状の染色が認められる (矢印). バーは 40  $\mu$ m

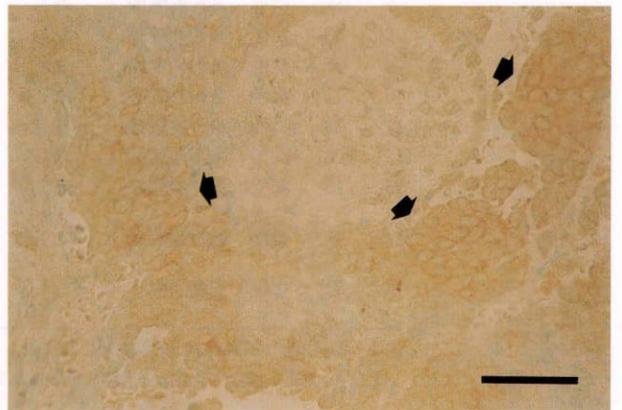


図4a 症例3.

充実性領域の細胞に染色が強く認められるが, 細胞膜での染色が強い傾向がみられる (矢印). バーは 40  $\mu$ m

い, 染色に使用した. また, 陰性対照としては涙腺上皮性腫瘍の標本において一次抗体のみを PBS と置換し, その他の操作を同一としたものを使用した.

### III 結 果

正常涙腺では c-erbB-2 遺伝子産物抗体による染色は認められなかった. まず, 陽性対照では染色は腫瘍細胞

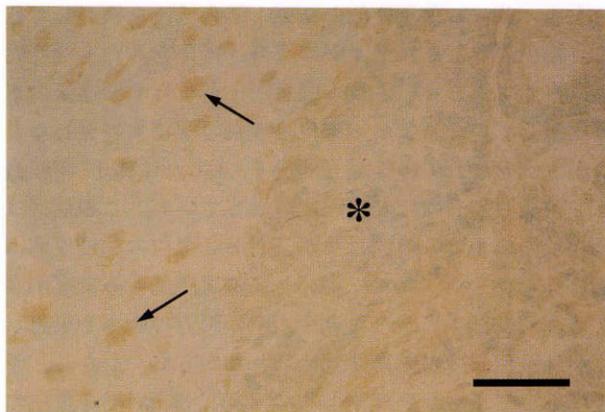


図 4b 症例 3.

コンドロイド領域の卵円形細胞に染色が認められる(矢印). これらの細胞では細胞膜での染色が強い傾向がみられない. コンドロイド領域に接する充実性領域(\*)の細胞にもわずかに染色が認められる. バーは 40  $\mu\text{m}$

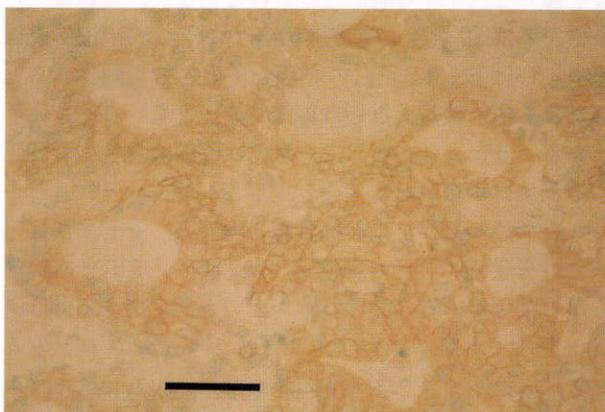


図 5a 症例 4.

導管系上皮細胞の細胞膜が強く染色され, 石垣のような所見を呈している. バーは 40  $\mu\text{m}$

の細胞膜と胞体に認められ, 細胞膜で染色性が強い傾向がみられた(図 1). 陰性対照では特異的な染色はみられなかった. 多形性腺腫では 12 例中 4 例 (33.3%) に染色が認められた. 染色が認められたものは症例 1~4 までであり, 染色の内容は以下の如くであった.

**症例 1:** 導管系上皮の胞体と胞体に染色が認められたが, 細胞膜がより強く染まっており, あたかも石垣のような染色を呈した(以下, 石垣状). 胞体内は一部顆粒状に染色された. ミクソイド/コンドロイド領域の細胞には染色は認められなかった(図 2 a, b).

**症例 2:** この症例も染色は導管系上皮に認められた. 染色強度は症例 1 よりもやや弱い, 細胞膜が強く染まること, 胞体に一部顆粒状に染色が認められることは症例 1 と同一である. やはりミクソイド/コンドロイド領域の細胞には染色はみられなかった(図 3 a, b).

**症例 3:** 他の症例と異なり, 導管系上皮での染色は陰

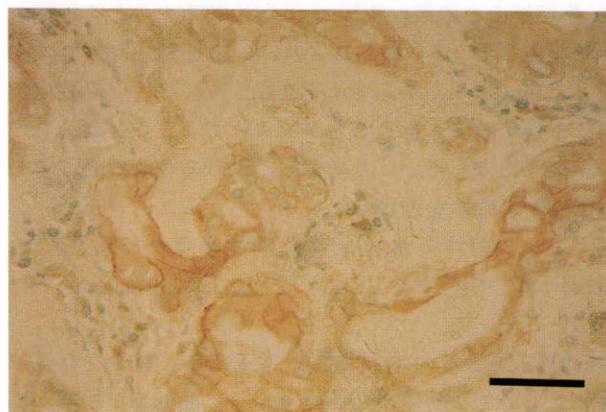


図 5b 症例 4.

比較的大きな導管系上皮細胞の細胞膜に強い染色が認められる. バーは 40  $\mu\text{m}$

性または微弱であったが, 充実性領域ではいわゆる石垣状の染色を呈した. また, この症例では, ミクソイド/コンドロイド領域の円形~卵円形細胞の胞体にも弱い染色が認められた(図 4 a, b).

**症例 4:** 導管系上皮での染色が非常に強く, 石垣状の染色像が認められた. この症例は症例 3 と異なり, ミクソイド/コンドロイド領域の細胞や充実性領域の細胞では染色は微弱または陰性であった(図 5 a, b).

以上の染色結果を表 2 にまとめた.

#### IV 考 按

c-erbB-2 遺伝子が乳癌において高頻度に増幅していると報告したのは Slamon ら<sup>13)</sup>であった. Slamon らが 1987 年に報告して以来, 乳癌とこの遺伝子との関連について多くの研究がなされ, 現在では乳癌の 30%前後で c-erbB-2 遺伝子の増幅がみられることが報告されている<sup>2)9)10)13)14)</sup>. c-erbB-2 遺伝子の解析にやや遅れて免疫組織化学的な ErbB-2 蛋白の検索も盛んに行われてきている. 1987 年に Venter ら<sup>9)</sup>は ErbB-2 蛋白に対する抗血清を凍結切片に用い, ErbB-2 蛋白が乳癌組織において発現していることを示した. さらに, Berger ら<sup>10)</sup>は 1988 年にパラフィン切片においても ErbB-2 蛋白が凍結切片と同様に検出されることを示し, 乳癌での ErbB-2 蛋白の発現を報告した. 1990 年に McCann ら<sup>11)</sup>は 191 例の乳腺腫瘍, 101 例の肺腫瘍, その他様々な臓器の腫瘍のパラフィン切片に対して免疫組織化学的検索を行い, 乳癌では 17%に ErbB-2 蛋白が発現しているが, 他臓器の悪性腫瘍では ErbB-2 蛋白の発現は稀であったと報告している. この ErbB-2 蛋白の発現とは, すなわち免疫組織化学的抗 c-erbB-2 遺伝子産物抗体による免疫反応が認められることと解釈してよく, 免疫染色の結果は DNA レベルの遺伝子増幅の結果とよく相関していることが示されている. Tsuda ら<sup>12)</sup>は c-erbB-2 遺伝子の増幅が認められた乳癌 28 例全例で ErbB-2 蛋白の発現を認め, さら

に、免疫染色の結果は術後の10年生存率ともよく相関したと報告している。彼らによれば、10年以上経過したパラフィンブロックからでもErbB-2蛋白は免疫組織化学的に十分に検出されることが示されている。Bergerら<sup>10</sup>も同様な報告を行い、この領域における免疫組織化学の有用性と信頼性を強調している。ちなみに、パラフィンブロックに対する免疫組織化学的検索では乳癌でのErbB-2蛋白陽性率をTsudaら<sup>12</sup>)は25%、Bergerら<sup>10</sup>)は61%としている。

erbB-2遺伝子の増幅あるいはErbB-2蛋白の発現は乳癌においては腫瘍の浸潤性やリンパ節転移と相関があるとみてよいが<sup>9)10)~13)</sup>、必ずしも悪性腫瘍一般にはいえない<sup>11)</sup>。良性腫瘍におけるc-erbB-2遺伝子あるいはErbB-2蛋白の研究は少ないが、田垣内ら<sup>15)</sup>は1991年に免疫組織化学的手法により唾液腺多形性腺腫におけるErbB-2蛋白の局在を報告した。彼らによれば、唾液腺多形性腺腫16例中9例(56.3%)において抗c-erbB-2遺伝子産物抗体の反応を認め、ErbB-2蛋白の発現は腫瘍の悪性度のみに関係するものではないことを示唆している。我々の今回の免疫組織化学的検索では涙腺においても多形性腺腫でErbB-2蛋白の発現が認められ、一方、腺様嚢胞癌ではその発現を認めなかったことは、田垣内ら<sup>15)</sup>の見解を支持するものであった。腺様嚢胞癌は涙腺でも唾液腺でも組織浸潤性が強く、化学療法や放射線治療に抵抗する悪性度の強い腫瘍として知られているが、Suganoら<sup>16)</sup>は一連の唾液腺悪性腫瘍について免疫組織化学的にErbB-2蛋白を検索した結果、やはり腺様嚢胞癌では局在を認めなかったと報告している。しかし、唾液腺の腺癌と多形性腺腫内癌では発現を認めており、リンパ節転移や進行の早さに相関を認めたとしている。

我々の今回の免疫組織化学的検索では、多形性腺腫12例中4例に抗c-erbB-2遺伝子産物抗体の免疫反応が認められ、乳癌での報告とほぼ同頻度でErbB-2蛋白質の発現がみられた。しかし、田垣内ら<sup>15)</sup>の報告した唾液腺多形性腺腫での陽性率よりは低い数値である。田垣内らは免疫反応の局在を細胞質としているが、McCannら<sup>11)</sup>はErbB-2蛋白が膜貫通性蛋白であることから細胞膜としている。我々の染色では胞体のみ染色陽性の例はなく、染色は細胞膜と胞体において認められた。McCannらのように免疫反応の局在を細胞膜と取れば、すなわち、石垣状の染色を呈したものを陽性と解釈すれば、症例3のミクソイド/コンドロイド領域での円形細胞は除外されることになる。しかし、症例3では充実性領域の細胞では細胞膜が強く染まっており、染色陽性例であることに変わりがない。なお、我々は正常涙腺においてはErbB-2蛋白の発現を認めなかったが、田垣内ら<sup>15)</sup>は正常唾液腺において導管にErbB-2蛋白の発現をみたしと報告している。いずれにせよ正常涙腺組織での検索はわずか1例のみであり、これ以上の言及はできない。

次に、我々の免疫染色の結果と臨床予後を検討してみる。染色陽性であった4例のうち、再発をみたものは症例3と4であり、いずれも眼窩内に留まらず頭蓋底にまで浸潤していた。また、染色陰性例の中にも再発したものが1例含まれているが(症例6)、これは約17年経過して再発しており、眼窩内に限局している。この症例は再発時の標本のみ染色したが、ErbB-2蛋白の免疫反応はみられなかった。なお、再発し頭蓋底浸潤をみた症例3と4は、初回手術時と再発手術時の両方の標本を染色したが、染色強度に差異は認められなかった。しかし、予後の不良であった腺様嚢胞癌の2例ではErbB-2蛋白の発現はみられず、腫瘍の悪性度との相関はみられなかった。以上のように、ErbB-2蛋白の免疫染色の結果からでは再発の危険性や悪性度を評価するのは困難であると考えられた。また、多形性腺腫では不完全摘出や摘出に先行する切開生検があった場合には再発率は高くなるとされており<sup>17)</sup>、臨床予後を論ずるには手術方法や手術時期など様々な因子を考慮しなければならない。これまでの報告をみると、乳癌と唾液腺腺癌においてc-erbB-2遺伝子あるいはErbB-2蛋白の発現と予後との相関はあると思われるが、臓器あるいは組織特異性ともいべき偏りがあるようにも考えられ、一般的に腫瘍の悪性度を評価する上では困難があるものと推定される。

ここで一つ重要なことは乳腺と唾液腺、そして涙腺という外分泌腺に発生する腫瘍とc-erbB-2遺伝子には何らかの関係があるのではないかという推定である。Dardickら<sup>18)</sup>は乳癌が発育するようにデザインされたトランスジェニックマウス(mouse mammary tumor virus/v-Ha-ras)においては唾液腺腫瘍(腺房細胞癌)と眼窩内涙腺(ハーダー腺)の過形成を合併する頻度が高いことを指摘し、c-erbB-2遺伝子とこれらの腫瘍発生との関連を推定している。また、Suganoら<sup>16)</sup>は乳腺と唾液腺の組織学的類似性から唾液腺腫瘍の発育と進展にc-erbB-2遺伝子が重要な役割を演じているのではないかと推定している。今回、我々は涙腺の多形性腺腫を中心としたErbB-2蛋白の検索を行ったが、腺様嚢胞癌は2例のみであり、正常涙腺も1例しか検索していない。さらに、涙腺の腺癌と過形成については検索していないので、我々は現在のところ涙腺腫瘍におけるErbB-2蛋白の意義については言及できない。しかし、ErbB-2蛋白が涙腺の多形性腺腫と何らかの関係があること、腺様嚢胞癌との関係が乏しいことは明らかにされた。ErbB-2蛋白の実態が未だに明らかにされていない現在、乳腺や唾液腺と構造的に類似する涙腺においてもErbB-2蛋白の持つ意味を、さらに多くの症例で検討する必要があるものと思われる。

この論文の要旨は第97回日本眼科学会総会において講演した。最後に、御校閲下さった阿部春樹主任教授、免疫染色で多大の御協力をいただいた新潟県立中央病院病理検査部の技

師の方々に深く謝意を申し上げる。

文 献

- 1) **Semba K, Kamata N, Toyoshima K, Yamamoto T**: A v-erbB-related protooncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor-receptor gene and is a human salivary gland adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 6497—6501, 1985.
- 2) **King CR, Kraus MH, Aaronson SA**: Amplification of a novel v-erb B-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 229: 974—976, 1985.
- 3) **Coussins L, Yang-Feng TL, Chen Y-CLE, Gray A, McGrath J, Seeburg PH, et al**: A tyrosin kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 230: 1132—1139, 1985.
- 4) **Schechter AL, Hung M-C, Vaidynathan L, Weinberg RA, Yang-Feng TL, Francke U, et al**: The neu gene: An erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. *Nature* 229: 976—978, 1985.
- 5) **Bargmann CI, Hung M-C, Weinberg RA**: Multiple independent activations of the neu oncogene by a point mutation altering the transmembrane domain of p185. *Cell* 45: 649—657, 1986.
- 6) **Schechter AL, Stern DF, Vaidynathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, et al**: The new oncogene: An erb-B-related gene encoding a 185,000-M. tumor antigen. *Nature* 312: 513—516, 1984.
- 7) **Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T**: The product of the human c-erbB-related gene: A 185-kilodalton glycoprotein with tyrosin kinase activity. *Science* 232: 1644—1646, 1986.
- 8) **Guesdon JL, Ternynck T, Avrameas S**: The use of avidin-biotin interaction in immunoenzymatic techniques. *J Histochem Cytochem* 27: 1131—1139, 1979.
- 9) **Venter DJ, Tuzi NL, Kumar S, Gullick WJ**: Overexpression of the c-erbB-2 oncoprotein in human breast carcinomas: Immunohistochemical assessment correlates with gene amplification. *Lancet* 2: 69—72, 1987.
- 10) **Berger MS, Locher GW, Saurer S, Gullick WJ, Waterfield MD, Groner B, et al**: Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 48: 1238—1243, 1988.
- 11) **Mccann A, Dervan PA, Johnston PA, Gullick WJ, Carney DN**: c-erbB-2 oncoprotein in primary human tumors. *Cancer* 65: 88—92, 1990.
- 12) **Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Tanaka Y, Hirota T, Tsugane S, et al**: Immunohistochemical study on overexpression of c-erbB-2 protein in human breast cancer: Its correlation with gene amplification and long-term survival of patients. *Jpn J Cancer Res* 81: 327—332, 1990.
- 13) **Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ulrich A, McGuire WL**: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/ neu oncogene. *Science* 235: 177—182, 1987.
- 14) **Van de Vijver M, van de Bersselaar R, Devilee P, Corenelisse C, Peters J, Nusse R**: Amplification of the neu (c-erbB-2) oncogene in human mammary tumors is relatively frequent and is often accompanied by amplification of the linked c-erbA oncogene. *Mol Cell Biol* 7: 2019—2023, 1987.
- 15) 田垣内幸士, 辻 龍雄, 木村由香, 鈴木通彦, 佐々木功典, 篠崎文彦: 多形性腺腫における c-erbB-2 癌遺伝子産物の発現. *癌の臨床* 37: 33—35, 1991.
- 16) **Sugano S, Mukai K, Tsuda H, Hirohashi S, Furuya S, Shimosato Y, et al**: Immunohistochemical study of c-erbB-2 oncoprotein overexpression in human major salivary gland carcinoma: An indicator of aggressiveness. *Laryngoscope* 102: 923—927, 1992.
- 17) **Rootman J, Lapointe JS**: Tumors of the Lacrimal Gland. In: Rootman J (Ed): *Diseases of the Orbit*. JB Lippincott, Philadelphia, 384—398, 1988.
- 18) **Dardick I, Burford-Mason AP, Garlick DS, Carney WP**: The pathobiology of salivary gland. II. Morphological evaluation of acinic cell carcinomas in the parotid gland of male transgenic (MMTV/v-Ha-ras) mice as a model for human tumors. *Virchows Arch A Pathol Anat* 421: 105—113, 1992.