

別添4 (2)

II. 代表・分担研究報告

2. 腹腔外発生デスモイド型線維腫症診断におけるβカテニン染色の有用性に関する研究

研究代表者 西田佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

研究協力者 小池 宏 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 大学院

研究要旨

デスモイド型線維腫症と病理診断された126症例に対して、βカテニンの免疫染色評価とCTNNB1変異解析を実施した。CTNNB1変異をコドン41あるいは45に有する72例中、βカテニン免疫染色の核内陽性は40.3%、細胞質陽性は50%であった。またwild typeを含めた126例全例の解析において核内陽性は66%、細胞質陽性は62%であった。デスモイド型線維腫症の病理診断に使用されることの多いβカテニンの免疫染色は感受性、特異性がそれほど高くないことから、CTNNB1変異解析の導入が必要であると考えられた。

A. 研究目的

腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診断には病理組織を用いてβカテニンに対する免疫染色による評価が実施されることが多い。しかし、臨床的にはデスモイド型線維腫と考えられてもβカテニン免疫染色の結果が陰性であることをよく経験する。一方、デスモイド型線維腫症ではβカテニン遺伝子 (CTNNB1) の変異がコドン41あるいは43に特異的に認められることがわかっている。本研究では、デスモイド型線維腫症症例に対して、βカテニン免疫染色を実施し、その結果とCTNNB1変異との関連を解析し、従来より臨床の現場で実施されているβカテニン免疫染色の診断における意義を明らかにすることである。適切にデスモイド型線維腫症の診断をつけることは、患者に適切な治療法を実施する上できわめて重要であり、患者の健康状態を維持、改善する厚生労働行政の課題解決となる。

B. 研究方法

「腹腔外発生デスモイド型線維腫症患者の診断基準、重症度分類および診療ガイドライン確立に向けた研究」班への参加施設 (名古屋大学、新潟大学、国立がん研究センター中央病院、癌研有明病院、京都大学、岡山大学、九州大学) より、デスモイド型線維腫症と病理診断のついた症例を集積し、βカテニンに対する抗体を用いた免疫染色を実施した。抗体はBeta-Catenin Mouse Monoclonal Antibody (Novocastra™) を用いて、50倍希釈にて実施した。染色性は核内と細胞質に分けて実施し、陽性度によりStrong, Moderate, Weak, Negativeの4群に分類した。全例凍結腫瘍検体あるいはプレパラート検体を使用してCTNNB1

変異解析を行った。

(倫理面への配慮)

患者の各種臨床因子、 β カテニン免疫染色解析については個人情報の取り扱いに十分注意し、臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日全部改正)に準じ、遺伝子変異型解析についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成20年12月1日一部改正)に準じ、名古屋大学医学系研究科倫理委員会の承認および研究参加者の書面での同意を得た上で行った。また、研究分担施設での倫理委員会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果

研究代表施設、分担施設より計 126 例のデスマイド型線維腫症検体を集積した。内訳は名古屋大学 59 例、新潟大学 17 例、国立がん研究センター 23 例、岡山大学 15 例、九州大学 12 例であり、京都大学についてはプレパラートの送付がなかったため解析症例から除外した。CTNNB1 変異をコドン 41 あるいは 45 に有する症例は 72 例 (57%) であった。72 例中、 β カテニンの染色性について核内陽性は 40.3% (strong:2.8%, moderate 7%, weak 30.5%)、細胞質陽性は 50% (strong:2.1%, moderate 2.1%, weak 45.8%) であった。また wild type を含めた 126 例全例の解析において核内陽性は 66%、細胞質陽性は 62%であった。

D. 考察

本邦のデスマイド型線維腫症の診断には β カテニンの遺伝子変異解析は行われていない(平成 27 年度までの本研究事業により全国で臨床において解析・評価しているのは名古屋大学のみ)が、病理組織検体に対する β カテニンによる免疫染色評価は実施している施設が多い(平成 27 年度までの本研究事業により)。Amary らはデスマイド型線維腫症に対する β カテニン免疫染色は全例に陽性であったが類似疾患でも 72%に陽性であり、特異性は高くないことを報告している (Am J Surg Pathol 2007)。また Le Guellec らはデスマイド型線維腫症 260 例と類似疾患 191 例の CTNNB1 変異解析を実施し、デスマイド型線維腫症では 88%に変異を認めたと、類似疾患では全例で変異を認めなかったと報告している (Mod Pathol 2012)。これらの結果はデスマイド型線維腫症診断における CTNNB1 変異解析の特異性の高さ、 β カテニン免疫染色評価の特異性の低さを示唆している。本研究でも CTNNB1 変異が陽性である症例における β カテニン免疫染色の陽性率が高くなかったことから、臨床における病理診断に、CTNNB1 変異解析を導入する必要があると考えられた。また、研究代表施設における β カテニン免疫染色陽性率は他家からの報告よりも低かった。使用する抗体により陽性率が異なる可能性が高く、今後、抗体間の評価が必要である。

E. 結論

腹腔外発生デスマイド型線維腫症を適切に診断することは治療法決定の上できわめて重要である。 β カテニンの免疫染色を実施している施設が多いが、特異性が高くないこと、

また使用する抗体によっては感受性も低くなることが予想され、診断に CTNNB1 の変異解析を導入する必要があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

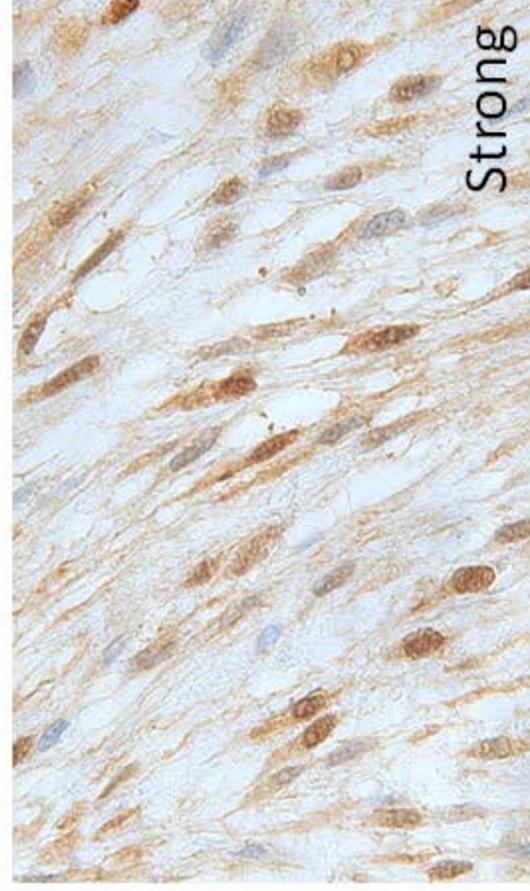
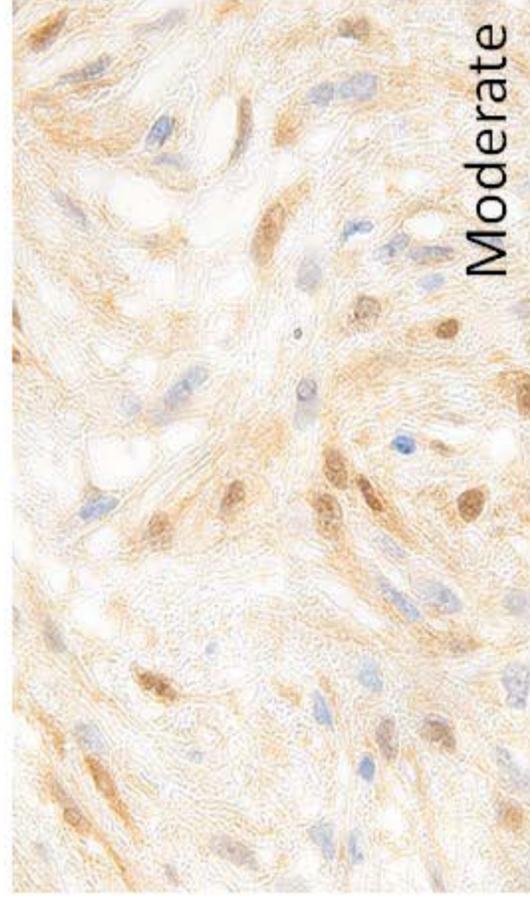
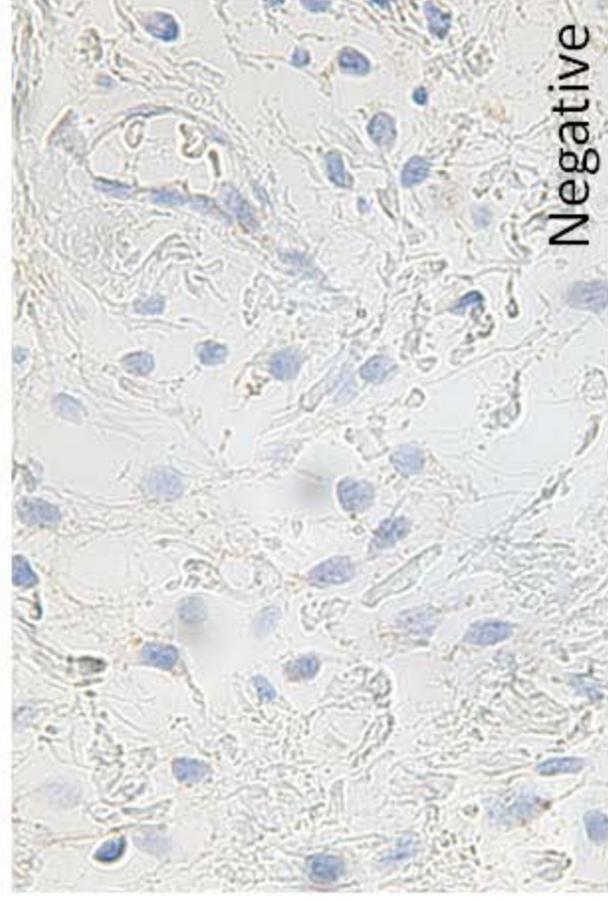


图1. β catenin 染色性(核内)

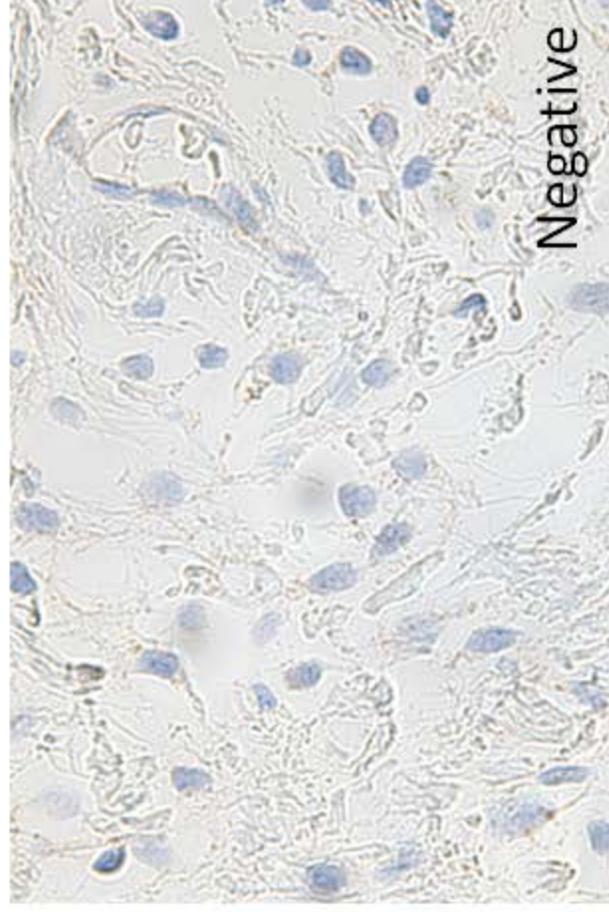


图2. β catenin 染色性(細胞質)

	Negative	Weak	Moderate	Strong
核内	43(59.7%)	22(30.5%)	5(7%)	2(2.8%)
細胞質	36(50%)	33(45.8%)	1(2.1%)	1(2.1%)

表1. β -catenin染色性(CTNNB1変異陽性例中)

	陰性 Negative	陽性 Weak, Moderate, and Strong
核內	83例(66%)	43例(34%)
細胞質	78例(62%)	48例(38%)

表2. β -catenin染色性(全例)