

## 別添4 (4)

### II. 代表・分担研究報告

#### 4. 腹腔外発生デスマイド型線維腫症の CTNNB1 変異と臨床成績の関連に関する研究

##### 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

##### 研究分担者

川井 章 国立がん研究センター中央病院希少がんセンター センター長

戸口田淳也 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 教授

生越 章 新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター 特任教授

國定俊之 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授

松本嘉寛 九州大学大学院医学研究院 准教授

阿江啓介 公益財団法人がん研究会有明病院整形外科 部長

平川晃弘 名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター 講師

##### 研究要旨

腹腔外発生デスマイド型線維腫症の発症遺伝子変異であるCTNNB1の変異型と手術を初めとした治療成績の間に関連があることが報告されている。本研究では本邦におけるデスマイド型線維腫症におけるCTNNB1変異型の保有率および変異型と手術成績の間に関連性があるかを解析した。CTNNB1変異解析を171例に対して実施し、その中で手術治療を実施した89例に関して解析を行った。CTNNB1変異を55例(62%)に認めた。再発を31例(35%)に認め、再発と関連する因子として若年齢( $P=0.056$ )、下肢発生( $P=0.017$ )が抽出された。CTNNB1変異型と再発率との間に有意な関連がなかった。

##### A. 研究目的

腹腔外発生デスマイド型線維腫症の発症には $\beta$ カテニン遺伝子(CTNNB1)の特定コドン(41および45)における変異が関与していることが明らかとなっている。また、最近、CTNNB1の変異型がデスマイド型線維腫症に対する手術治療成績と関連することが報告されている。保存治療(COX-2阻害剤)についてもCTNNB1変異との関連を本研究代表施設から報告した(Hamada, Nishida et al, PLoS One 2014)。しかし症例数が少ないため、推奨度の高いエビデンスとはならない。本研究の目的は、本邦において腹腔外に発生したデスマイド型線維腫症と診断された症例におけるCTNNB1変異の保有率、タイプを明らかにし、主に手術治療成績との関連の有無を解析することである。

## B. 研究方法

腹腔外発生デスマイド型線維腫症と病理診断された症例において、CTNNB1変異解析を実施し、変異保有率を明らかにした。また、腫瘍凍結検体あるいはパラフィン包埋腫瘍検体を用いてCTNNB1変異解析を実施した。手術例については再発の有無と各種臨床因子およびCTNNB1変異型との関連を解析した。統計学的手法はカイ二乗検定あるいはFisher's exact testを用いた。

(倫理面への配慮)

患者の各種臨床因子、治療成績に関わる後ろ向き調査については個人情報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

研究分担施設から集積された検体数は105例であり（新潟大学18例、国立がん研究センター25例、癌研有明病院30例、京都大学4例、岡山大学16例、九州大学12例）、その中でDNA抽出不良症例24例、臨床データのない1例を除くと80例が解析対象となった。また研究代表施設症例の91例を合わせて、計171例をCTNNB1解析対象とし、その中で手術実施症例89例を治療成績とCTNNB1変異との関連解析対象とした。手術実施89例の内訳は男性31例、女性58例、発生部位では体幹発生が多く、CTNNB1変異を55例（62%）に認めた。切除縁評価ではR0 42例、R1 44例、R2 3例であった。再発を31例（35%）に認め、再発と関連する因子として若年齢（ $P=0.056$ ）、下肢発生（ $P=0.017$ ）が抽出された。CTNNB1変異型と再発率との間に有意な関連がなかった。

## D. 考察

デスマイド型線維腫症患者の予後に関連する因子として以前より年齢、腫瘍サイズ、発生部位が報告されてきた。近年、腫瘍発生に関連するCTNNB1の変異型が治療効果を予測する因子であると報告されている。特に手術についてはCTNNB1変異型の中で45Fを有する症例で予後不良と報告されている。しかし、今回の解析では45F変異とその他の変異型の間で治療成績に有意差を認めず、89例の症例数ではpower不足であった可能性が考えられた。研究対象となった89例の中で、CTNNB1変異を有すると判定された症例は62%にとどまり、病理診断の適切性さ、あるいはCTNNB1変異解析法（Sanger法）の偽陰性率についての検証が必要であると考えられた。

## E. 結論

デスモイド型線維腫症と病理診断された症例中、CTNNB1 変異検出率は他国からの報告と比較して低率であったことは、病理診断の適切さの検証、CTNNB1 変異解析法の改善が必要と考えられた。また近年報告されている変異型と手術成績との間に有意な関連がなく、今後症例数を蓄積した解析が必要と考えられる。

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

# 手術例89例

男性:31例、女性:58例

平均年齢36歳(4-70)

発生部位

切除評価:腫瘍遺残

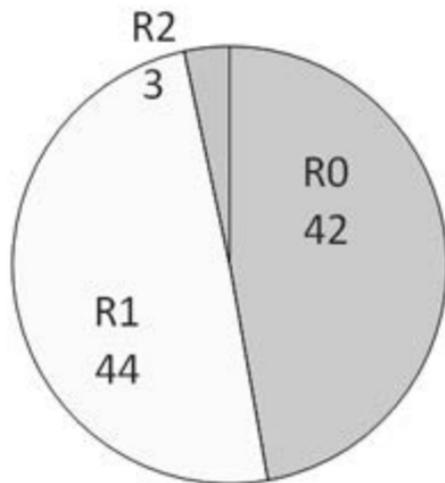
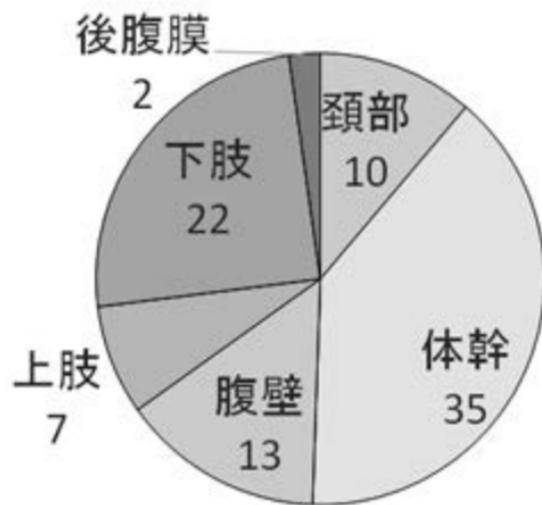
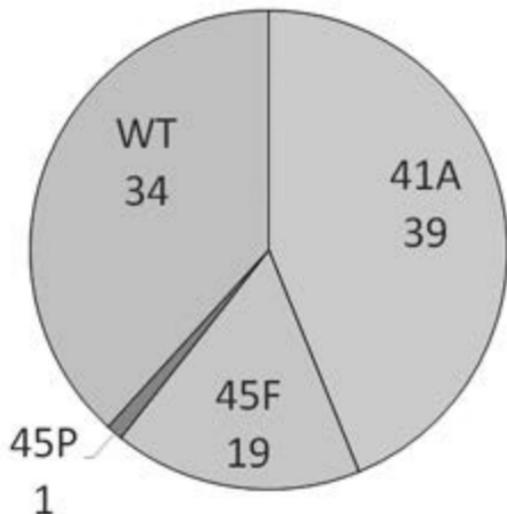


図1. 発生部位と手術による腫瘍残存量評価

CTNNB1変異型



再発の有無

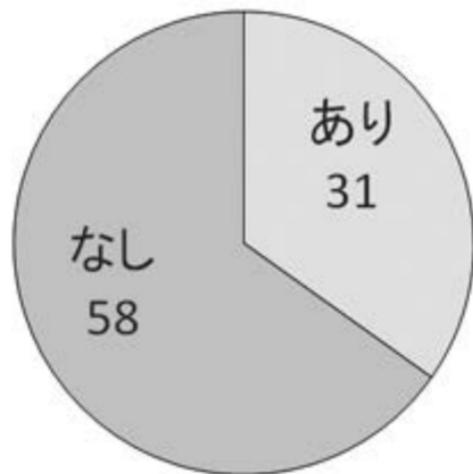


図2. CTNNB1変異型と再発

表1. 腫瘍再発の有無と臨床因子1

		再発		
		あり	なし	
性別	男	10	21	P=0.71
	女	21	37	
年齢		31.7	38.3	P=0.056
部位	頸部	2	8	P=0.017
	体幹	9	26	
	腹壁	1	12	
	後腹膜	1	1	
	上肢	4	3	
	下肢	14	8	

表2. 腫瘍再発の有無と臨床因子2

		再発		
		あり	なし	
腫瘍遺残	R0	42	21	P=0.12
	R1	44	37	
	R2	3		
CTNNB1 変異	41A	12	27	P=0.72
	45F	7	8	
	WT	12	22	