

主論文の要旨

**CTNNB1 S45F Mutation Predicts Poor Efficacy of Meloxicam
Treatment for Desmoid Tumors: A Pilot Study**

CTNNB1 S45F 変異はデスマイド腫瘍における
メロキシカム治療の効果不良因子である: 試験的研究

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻

運動・形態外科学講座 整形外科学分野

(指導: 西田 佳弘 准教授)

濱田 俊介

【緒言】

デスモイド腫瘍は良性軟部腫瘍であるが局所浸潤性が強く、標準治療として実施されてきた広範切除の局所再発率は極めて高い反面、自然経過における静止例や退縮例があり、“謎 (Enigma)” の腫瘍とも呼ばれている。ホルモン剤や NSAIDs、抗癌剤などを用いた治療法が報告されているが、保存的治療法の効果を予測する有効な因子はこれまで報告されていない。

デスモイド腫瘍において β -catenin の核内集積は特徴的であり、家族性大腸腺腫症 (FAP) 関連の一部の症例を除き、一般的な孤発性デスモイド腫瘍は β -catenin 遺伝子 (CTNNB1) exon 3 の点変異が高率(64-85%)に発生していることが過去に報告されている。これらの点変異による β -catenin のリン酸化障害に起因した Wnt 系の亢進が腫瘍化に関与すると考えられている。

我々は以前よりデスモイド腫瘍における COX-2 高発現に着目し、デスモイド腫瘍患者に対して、COX2 選択的阻害剤であるメロキシカムを全例、前向きに投与を行い、良好な成績を報告してきた。しかし、本治療の効果を適切に予測する客観的な生物学的マーカーが必要であった。本研究の目的は、デスモイド腫瘍の CTNNB1 変異型とメロキシカムによる治療効果の関連を解析し、CTNNB1 変異型の治療予測因子としての有効性を評価することである。

【方法】

2003 年から 2013 年までの期間に、当院にて孤発性の腹腔外デスモイド腫瘍に対して前向きにメロキシカム治療を行った 33 例を対象とした。10mg/day のメロキシカムの経口投与を行い、すべての症例で生検材料より病理組織学的にデスモイド腫瘍との最終診断が行われた。治療効果判定は RECIST に基づき治療前後の MRI 画像により評価した。

CTNNB1 の変異解析は、針生検もしくは切開生検より得られた凍結標本もしくはパラフィン固定標本を用いて行った。標本中の DNA を抽出し、PCR 反応を行い CTNNB1 exon3 領域を増幅、精製物よりダイレクトシーケンスを行うことで変異型を評価した。また抗 β -catenin 抗体を用いた組織免疫染色を用いて β -catenin の核内集積の評価を行い、CTNNB1 変異型と相関性を評価した。

メロキシカムの治療予後と各臨床因子および、CTNNB1 変異型と各臨床学的因子との相関性について統計学的に評価した。

【結果】

評価対象の 33 症例うち男性 22 例、女性 11 例であった。初診時平均年齢は 41.6 歳 (10-74 歳)。発生部位は、四肢 12 例、他の体幹部 9 例、腹壁 7 例、頭頸部 5 例であった。腫瘍サイズの平均値は 86mm、中央値 72mm(20-220mm)。follow up 期間の中央値は 36.6 ヶ月(10-120 ヶ月)でメロキシカム投与期間の中央値は 15.2 ヶ月(2-113 ヶ月)であった。治療予後は CR1 例、PR7 例、SD12 例、PD13 例であった。予後良好群(CR,

PR, SD)と予後不良群(PD)との間で、性別($p=0.67$)、年齢($p=0.57$)、腫瘍サイズ($p=0.47$)および発生部位($p=0.23$)との有意な相関性は認めなかった。(Table 1.)

<CTNNB1 変異型とメロキシカム治療効果>

33 例全例で CTNNB1 変異解析を行い、33 例中 21 例(64%)において点変異を認め、12 例(36%)は変異を認めない野生型(WT)であった。点変異は 3 種類でいずれも codon 41 もしくは 45 に発生し、T41A 変異(セリン→アラニン)が最も多く 16 例(48%)、S45F(スレオニン→フェニルアラニン)が 4 例(12%)、S45P(スレオニン→プロリン)が 1 例(3%)であった。(Figure 1.) 年齢($p=0.57$)、腫瘍サイズ($p=0.47$)、部位($p=0.23$)と統計学的な有意差を認めなかった。(Table 2.) メロキシカムの治療効果は CTNNB1 変異型と相関傾向($p=0.053$)を示し、特に S45F の 4 例は全例 PD の症例であり有意な予後不良因子であった($p=0.017$, Table 2)。

< β -catenin 核内染色性と変異型との関連性>

β -catenin の核内染色は全ての症例で認められ、全症例が moderate positive (2+)以上であった。S45F の症例は 4 例全例が strong positive (3+)であり、 β -catenin の核内染色性と変異型の間には統計学的に有意な相関性を認めた($p=0.035$)。

【考察】

デスマイド腫瘍における腫瘍発症機序として Wnt/ β -catenin 系の制御異常が指摘されている。CTNNB1 もしくは APC の遺伝子変異により β -catenin のリン酸化が阻害されることで Wnt 系が亢進し、C-MYC や cyclin-D といった Wnt 系の下流標的因子の転写が亢進する。CTNNB1 exon3 の変異は他の癌腫でも見られ、特に GSK3 β や CK1 α によるリン酸化を受ける部位である codon32 から 45 の領域に頻発する。デスマイド腫瘍においては、codon41 もしくは 45 に高率(65-85%)に起こることが過去の報告で明らかになっており、本研究でも 64%において codon41 と 45 の変異を認め、これらの 2 部位の点変異がデスマイド腫瘍の発生機序において何らかの特異的な役割を担っている可能性が示唆された。

CTNNB1 の変異と術後の局所再発との関連性については、手術症例において S45F の変異が術後再発の有意な予後不良因子であるとする報告がある。一方で、近年“wait and see”の概念を取り入れた保存治療を軸とした治療アルゴリズムの確立についての報告がされ始めているが、現在のところ保存治療における生物学的マーカーを用いた治療予測についての報告はない。本研究ではメロキシカム治療に関して、S45F は全例 PD であり、有意な($p=0.007$)効果不良予測因子であることを示し、初めて CTNNB1 変異型と保存治療の効果との関連を明らかにした。

またデスマイド腫瘍における特徴的な β -catenin の核内集積について、我々は以前にメロキシカム保存治療における予後との有意な相関性があったことを報告した。本研究においても全ての症例で moderate (2+)以上の核内染色性を呈したが、免疫染色

による β -catenin の核内発現の評価は、使用する抗体や染色技術、評価方法によって影響を受け易いという側面がある。その点において CTNNB1 遺伝子変異解析にはこのようなバイアスが入らないため、より有用な治療効果予測検査と考えられる。予後と変異型との相関をより厳密に評価するために、今後更なる症例の蓄積と、より詳細な分子生物学的解析が必要と考えられる。

【結語】

CTNNB1 exon3 の S45F 変異はデスモイド腫瘍のメロキシカム投与による保存治療症例において治療抵抗性であることが示された。デスモイド腫瘍の治療の軸は現在、保存治療に移行してきており、治療開始時に効果が予測できれば患者に利するところは大きい。本研究結果より CTNNB1 の変異型が、メロキシカム治療を含む保存治療における有効な治療効果予測マーカーとなり得る可能性が示唆された。