

主論文の要旨

**Immunohistochemical staining with non-phospho  
 $\beta$ -catenin as a diagnostic and prognostic tool of  
COX-2 inhibitor therapy for patients with  
extra-peritoneal desmoid-type fibromatosis**

〔 デスマイド型線維腫症における  
非リン酸化  $\beta$ -catenin 免疫染色の有用性 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
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)

酒井 智久

## 【緒言】

デスモイド型線維腫症（DF）は（筋）線維芽細胞増殖性の稀な軟部腫瘍であり、局所浸潤性が強いが遠隔転移は起こさない。広範切除を行っても高率に局所再発を来す一方で、経過観察のみでの自然消退も報告されており、近年その初回治療の方針は広範切除から保存的治療へ変化しつつある。保存的治療の選択肢として経過観察のみ、COX-2 阻害薬、ホルモン療法、低用量化学療法などの有用性が報告されているが、それらの治療効果予測因子に関する報告は少ない。

DF の腫瘍形成には Wnt/ $\beta$ -catenin 経路が関与しており、リン酸化を免れた  $\beta$ -catenin が核内へ集積することにより Wnt 経路が活性化されている。そのため、免疫組織染色による  $\beta$ -catenin の核内集積が DF の病理診断に用いられている。Wnt 経路が亢進する原因としては、*CTNNB1* 遺伝子の exon3 codon 41、45 における変異が孤発性 DF の 70-80%程度で確認されており、その変異型が DF に対する外科的治療及び保存的治療の成績に影響すると報告されている。

本研究の目的は、非リン酸化（活性型） $\beta$ -catenin 選択的な抗体を用いた免疫組織染色の染色性と、DF における遺伝子変異型及び保存的治療に対する治療効果との関連を調査することである。

## 【対象及び方法】

2003 年から 2015 年の間に当院で病理学的に診断し、COX-2 阻害薬による保存的治療を行った腹腔外発生 DF40 例を対象とした。治療効果は CT または MRI で評価した腫瘍径の変化を RECIST に従って判定し、CR, PR, SD を治療効果良好群、PD を治療効果不良群と定義した。通常型  $\beta$ -catenin 抗体及び非リン酸化  $\beta$ -catenin 抗体を用いた免疫組織染色を行い、核内染色性を negative (0%), weak (1-10%), moderate (10-50%), strong (50-100%)に分類した。FFPE または凍結組織から DNA 抽出を行い、*CTNNB1* exon3 の遺伝子変異解析を行った。各抗体の染色性と *CTNNB1* 変異型の関連及び治療効果との関連を調査した。

## 【結果】

症例は男性 16 例、女性 24 例、初診時平均年齢は 41.7 歳であった。発生部位は腹壁 10 例、他の体幹部 11 例、四肢 15 例、頸部 4 例であり、初診時の平均腫瘍径は 76.2mm であった。COX-2 阻害薬による保存的治療の平均経過観察期間は 29.6 ヶ月、治療効果は CR 1 例、PR 12 例、SD 7 例、PD 20 例であった。*CTNNB1* 変異を 22 例に認め、変異型は T41A 17 例、S45F 3 例、T41I 1 例、S45P 1 例であった。

通常型  $\beta$ -catenin を用いた免疫組織染色では negative の症例は認めず、weak 6 例、moderate 22 例、strong 12 例であった。一方、非リン酸化  $\beta$ -catenin を用いた染色では、negative 4 例、weak 21 例、moderate 13 例、strong 2 例であり、全例で通常型  $\beta$ -catenin と比べて同等以下の染色性であった。

通常型  $\beta$ -catenin 抗体による核内染色性と *CTNNB1* 変異型には有意な関連を認め

なかった ( $p = 0.43$ )。一方で、非リン酸化  $\beta$ -catenin 抗体による核内染色性は wild type, T41A, T41I 変異症例で weak 以下が多く、*CTNNB1* 変異型と有意に関連していた ( $p = 0.025$ )。

各抗体による染色性と治療効果の関連解析ではともに有意な関連を認めなかったが、通常型  $\beta$ -catenin 抗体では染色性が moderate 以上であった 34 例中 18 例が治療効果良好群であるのに対し、非リン酸化  $\beta$ -catenin 抗体では染色性が moderate 以上であった 15 例中 4 例のみが治療効果良好群であった。それらの結果から cut off 値を moderate-weak 間の 10% に設定し解析を行ったところ、非リン酸化  $\beta$ -catenin 抗体の染核内色性は、有意に治療効果不良群と関連していた ( $p = 0.022$ )。非リン酸化  $\beta$ -catenin 抗体の染色性と臨床因子の関連解析では、染色性が強い群では有意に初診時の年齢が低く ( $p = 0.013$ )、初診時腫瘍系が大きい傾向にあった ( $p = 0.081$ )。

### 【考察】

近年腹腔外発生 DF の治療アルゴリズムは広範切除から保存的治療へと変化しつつあり、保存的治療の治療効果予測因子が必要とされている。 $\beta$ -catenin の核内染色性と治療予後との関連は報告されており、我々も過去に染色性が高いほうが有意に COX-2 阻害薬による保存的加療に抵抗性であると報告しているが、今回のコホートでは有意な関連を示さなかった。症例の増加と長期の経過観察に従って治療効果不良例が増加したことが原因の 1 つとして考えられる。今回非リン酸化  $\beta$ -catenin 抗体を使用し、S33, S37 及び T41A 残基がリン酸化されていない、すなわち活性型の  $\beta$ -catenin を選択的に検出することで有意な治療効果予測が可能となったと考えられる。

*CTNNB1* S45F 変異例は外科的切除後の再発率が高く、COX-2 阻害薬を用いた保存的治療に対しても治療抵抗例が多いと報告されている。今回の調査でも S45F 変異を持つ症例は全て治療効果不良群であり、S45F 変異は有用な治療効果予測因子と考えられるが、DF における S45F 変異例の割合はわずか 6.28% のみである。S45F 変異の他には年齢、腫瘍径、発症部位などが治療効果予測因子として報告されているが、より正確な予測のためには DF の病態を反映するバイオマーカーが必要である。非リン酸化  $\beta$ -catenin を用いた免疫染色は S45F 変異例で moderate 以上の染色性を示しただけでなく、年齢や腫瘍径などの変異型以外の因子とも関連していた。

今回の研究のリミテーションとしては、DF の希少性により症例数が少ないこと、他科の報告と比べ *CTNNB1* 変異が wild type である症例の割合が高いことなどが挙げられる。また、非リン酸化  $\beta$ -catenin 抗体の染色性が弱くても治療抵抗性であった症例もあり、DF の経過における Wnt シグナル以外の関与が示唆される。

### 【結論】

核内における非リン酸化  $\beta$ -catenin の発現は、DF の挙動をより正確に反映していることが示唆された。非リン酸化  $\beta$ -catenin による免疫組織染色は、COX-2 阻害薬による DF の治療成績予測に有用と考えられる。