

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 酒 井 智 久

論 文 題 目

Immunohistochemical staining with non-phospho β -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 β -catenin 免疫染色の有用性)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊 岡 伸 成

名古屋大学教授



委員

亀 井 讓

名古屋大学教授



委員

後 藤 百 万

名古屋大学准教授



指導教員

西 田 佐 弘



論文審査の結果の要旨

今回、デスモイド型線維腫症 (DF) の検体を用いた免疫組織染色を行い、非リン酸化 β -catenin 抗体の有用性を通常型 β -catenin 抗体と比較検討した。非リン酸化 β -catenin 抗体の核内染色性は *CTNNB1* の変異型及び COX-2 阻害薬の治療成績と有意に関連したが、通常型 β -catenin 抗体の染色性はどちらも有意な関連を示さなかった。また、非リン酸化 β -catenin 抗体の核内染色性は、DF の治療成績予測因子であると報告されている年齢・初診時の腫瘍径とも関連を示した。核内における非リン酸化 β -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 β -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。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 腹腔外発生 DF は局所浸潤性が強い中間悪性型の軟部腫瘍である。広範切除を行っても再発率が高く、時には切断を余儀なくされる等重篤な機能障害を来す例もある。一方で経過観察のみで自然消退する例もあり、初回治療の方針は切除から保存的治療へと変化しつつある。本研究は保存的治療の予後予測に寄与すると考えられる。
2. 当科では以前 Ki-67 と COX-2 の免疫組織染色を行っているが、治療効果との関連は見られなかった。他家により p53 の染色性と術後再発率との関連が報告されている。その他には c-kit、SMA、CD34、TGFR、p-SMAD2/3、PDGFR α / β などの染色が行われているが、いずれも治療効果予測因子ではない。本研究は数少ない治療効果予測に関する報告の 1 つであり、非リン酸化 β -catenin 抗体を用いた初めての報告である。
3. DF に対する COX-2 阻害薬の治療は経験則的に開始されたものである。Apc 変異 DF マウスモデルへの投与により腫瘍抑制効果が報告されているが、DF における Wnt/ β -catenin 経路と COX-2 シグナルとの関連は未だに不明である。比較的副作用が少なく使用が容易であるため、当科では治療薬の第一選択として COX-2 阻害薬を使用し、前向きのコホート集積を行っている。
4. DF の治療効果予測因子としては、年齢、初診時の腫瘍径、発生部位、*CTNNB1* S45F 変異などが報告されている。保存的治療抵抗例は手術もしくは他の systemic therapy を考慮する必要があるため、治療法の選択に際してこれらの因子を複合的に考える必要がある。今回用いた非リン酸化 β -catenin 抗体の核内染色性は *CTNNB1* 変異型、年齢、初診時腫瘍径との関連を認めた。
5. 本研究における核内染色率は、以前より広く用いられている negative、weak、moderate、strong の 4 群に分けて評価し、weak-moderate 間の 10% を一部のカットオフ値に用いた。より適切なカットオフ値の設定は今後の課題である。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	酒井智久
試験担当者	主査	豊岡伸哉	亀井謙	後藤百
	指導教員	西田佳弘		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 腹腔外発生デスモイド型線維腫症の臨床像について
2. デスモイド型線維腫症における免疫組織染色の報告について
3. デスモイド型線維腫症におけるCOX-2阻害薬の使用について
4. 治療効果予測因子及び難治性の症例に対する治療戦略について
5. 染色性の評価におけるカットオフ値の設定について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。