

主論文の要旨

**Is immunohistochemical staining for  $\beta$ -catenin the definitive pathological diagnostic tool for desmoid-type fibromatosis? : A multi-institutional study**

デスモイド型線維腫症の病理診断における  
 $\beta$ -カテニン免疫染色の有用性の検討：多施設共同研究

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：石黒 直樹 教授)

小池 宏

## 【緒言】

デスモイド型線維腫症 (DF) は (筋) 線維芽細胞増殖を伴う軟部腫瘍で年間 100 万人当たり 2 から 4 例発症する。DF は局所浸潤性が強いが、転移することはなく、世界保健機構 (WHO) では良悪性の間腫瘍と分類されている。

主に腹腔外に発生する孤発性 DF では *CTNNB1* 遺伝子の exon3 の変異が特徴的であり、変異はコドン 41、45 に起こることがほとんどである。近年、*CTNNB1* のホットスポットでの変異を DF の 88% に認め、DF 類似疾患では全く認めなかったとの報告があり、*CTNNB1* のホットスポットでの変異は DF に非常に特異的であると考えられる。また、*CTNNB1* の S45F 変異は手術あるいは保存療法に抵抗性との報告もあり、*CTNNB1* 変異解析は DF の診断だけでなく、以後の治療法を決めるうえでも重要である。しかし *CTNNB1* 変異解析は日本国内では限られた施設でしか施行できず、臨床的な診断ツールとはなっていない。

一方、 $\beta$ -catenin の免疫組織化学染色 (IHC) は DF の診断に有用と考えられてきたが、*CTNNB1* 変異と  $\beta$ -catenin の IHC パターンの関連に関する報告はほとんどない。

本研究の目的は、104 例の DF に対し、 $\beta$ -catenin の IHC パターン、患者背景、および *CTNNB1* 変異の間の関連を明らかにすることと、DF 診断における、核、細胞質への  $\beta$ -catenin の IHC の重要性を検討することである。

## 【対象および方法】

1997 年から 2017 年の間に国内の 6 施設 (名古屋大学、国立がん研究センター、新潟大学、岡山大学、九州大学、がん研有明病院) から、DF と診断された 113 例を集積し、中央病理診断の結果、9 例が除外され、最終的には 104 例が対象となった。全例に対し、抗  $\beta$ -catenin 抗体 (Dako) を用いた  $\beta$ -catenin の IHC を行い、染色性は 0% (Absent)、1-9% (Weak)、10-50% (Moderate)、51-100% (Strong) の 4 段階で評価した (Fig. 1, 2)。凍結組織またはパラフィン包埋組織より DNA を抽出し、*CTNNB1* 変異をサンガー法を用いて解析した。グループ間の違いをカイ二乗検定により評価し、 $P < .05$  を有意とした。

## 【結果】

診断時の平均年齢は 42.3 歳、男性 32 例、女性 72 例であった。発生部位は腹壁 18 例、四肢 28 例、頭頸部 12 例、体幹 46 例であり、腫瘍サイズの平均は 7.9cm であった (Table 1)。*CTNNB1* 変異は T41A が 43 例 (41%)、S45F が 10 例 (10%)、野生型 (WT) が 51 例 (49%) であった。*CTNNB1* 変異と年齢、性別、腫瘍サイズ、発生部位には有意な相関を認めなかった (Table 2)。

$\beta$ -catenin の核への染色性は、Absent が 17 例、Weak が 16 例、Moderate が 47 例、Strong が 24 例で、細胞質への染色性は Absent が 9 例、Weak が 6 例、Moderate が 25 例、Strong が 64 例であった。核への染色性が Weak 以上であった症例は 87 例 (84%)、細胞質への染色性が Weak 以上であった症例は 95 例 (91%) であった。核への染色性、細胞質

への染色性と患者背景との間に有意な関連は認められなかった (Table 3, 4)。

次に IHC と *CTNNB1* 変異との関連を評価した。核への染色性が Strong であった症例の割合は T41A 変異、WT の患者よりも S45F 変異例で有意に高く (P < .01; Table 5)、細胞質への染色性が Strong であった症例の割合は T41A、S45F 変異例が WT 症例よりも有位に高かった (P < .01; Table 5)。

次に各症例に対し、核、細胞質のどちらにより強く染色されるかについて評価した。核よりも細胞質により強く染色された症例の割合は T41A 変異例が、S45F 変異、WT の症例と比較して有意に高かった (P < .01; Table 6)。β-catenin が核に染色されなかった 17 例のうち *CTNNB1* 変異を 5 例 (29.4%) に認め、*CTNNB1* 変異を認めなかった 51 例のうち 39 例 (76%) に核への染色を認めた。核への染色性が Weak 以上であった 87 例のうち 39 例 (45%) は、*CTNNB1* のホットスポット変異を認めなかった。

染色性は使用する抗体によって違いが出る可能性があるため、異なる一次抗体 (Novocastra) を使用し評価した。両方の抗体で IHC を施行した 95 例のうち 30 例 (32%) は核への染色性を認めず、その中で 10 例 (33%) には *CTNNB1* 変異を認めた。異なる抗体 (Novocastra) を用いても、染色パターンと *CTNNB1* 変異の間の関連に関しては同様の結果であった (Table 7)。

## 【考察】

*CTNNB1* 変異解析は孤発性 DF に対し、非常に有用で、特異的であると報告されているが、日本の臨床現場では *CTNNB1* 変異解析は軟部腫瘍の専門施設でさえ、ほとんど実施されていない。欧米の腫瘍を取り扱う主要な病院では病理診断に *CTNNB1* 変異解析は一般的に実施されており、日本においても中央診断システムの構築が重要と思われる。

DF の診断に対する β-catenin の IHC の有用性に関して、過去には染色の陽性率が 82% から 100% と報告されており、本研究の結果と同様であった。この結果に基づくと、DF の診断に対する IHC は、感度が高い検査であると考えられる。一方、DF 類似疾患の 72% に β-catenin の核への染色性があったとの報告や、β-catenin の IHC は DF と良性および悪性の線維芽細胞性腫瘍とを鑑別するのに信頼できる検査ではないとの報告もある。また IHC は手技や、使用する抗体により結果が左右されることもあり、IHC の結果を単純に採用するべきではないとも考えられる。IHC は、臨床情報、MRI 所見、組織学的所見と合わせて評価することで DF の診断の手助けとなると考えられる。

DF に対する、*CTNNB1* の exon3 の変異と β-catenin の IHC の関連に関しては少数の報告がある。ある著者は *CTNNB1* 変異を持つ 117 例の DF に関して、T41A 変異例は S45F 変異例よりも β-catenin の染色性が強かったと報告しており、本研究とは異なる結果であった。しかし彼らは小さいコアを使う Tissue microarray を用いて評価をしており、より大きな組織で評価をした本研究の方が腫瘍の特徴を反映している可能性はあるが、決定的な結論を得ることはできない。

本研究の限界としては、WT の症例が多いことが挙げられる。この理由としてはサ

ンガー法による検出の限界、あるいは不適切なホルマリン固定により、DNA 抽出の質が悪かったことなどが考えられる。

**【結論】**

*CTNNB1* の変異型と  $\beta$ -catenin 染色パターンに関連があり、DF の病態を反映している可能性がある。 $\beta$ -catenin の IHC は DF の診断に有用ではあるが、感度は高いが、特異度は高くないことに留意すべきである。DF の正確な診断のためには *CTNNB1* 変異解析を合わせて実施すべきであり、その体制の構築が望まれる。