

別紙 1-1

## 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 小池 宏

論 文 題 目

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

(デスマ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)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

安藤 雄一



名古屋大学教授

委員

吉川 史隆



名古屋大学教授

委員

近藤 豊



名古屋大学教授

指導教授

石黒 直樹



## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、国内の 6 施設から集積した 104 例のデスマイド型線維腫症 (DF) に対し、*CTNNB1* 遺伝子変異解析、および、抗  $\beta$  カテニン抗体による免疫組織化学染色 (IHC) を施行し、遺伝子変異型と核および細胞質への染色性の関連を評価した。核への染色性が強い症例は S45F 例に有意に多く、また細胞質、核への染色を比較したときに、細胞質により強く染色される症例は T41A に有意に多かった。また本検討中、核に染色されなかった 17 例中 5 例 (29.4%) に *CTNNB1* 変異を認めた。*CTNNB1* 変異型と  $\beta$  カテニン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り、 $\beta$  カテニンの IHC 陰性だけでは DF を否定できないことが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1.  $\beta$  カテニンの分解は 45 番のコドン (S45) のリン酸化から始まり、T41、S37、S33 と順番にリン酸化がすすみ、ユビキチン化、分解というステップをたどる。これらのコドンに変異が生じた場合、リン酸化が阻害され、以後の分解カスケードが進行せず、 $\beta$  カテニンの分解が阻害されると考えられる。変異の生じるコドンの違いにより、染色性が異なっていたことについて、過去に報告はないが、変異部位の違いにより細胞質への蓄積あるいは核内移行性が異なることにより、違いが生じたと考えられる。
2. DF は 30 代から 40 代の女性の腹壁に好発する良悪性中間型の軟部腫瘍であるが、その定義は、臨床情報、MRI を中心とした画像情報、そして組織による形態学的な評価が中心である。以前より DF では  $\beta$  カテニンの IHC が補助的に用いられてきたが、近年 *CTNNB1* 変異が DF の診断に非常に特異的と報告され、今後、診断の中心になっていくと考えられる。実際、欧米の主要施設ではすでに一般的になりつつある。
3. *CTNNB1* 変異をもつ症例においては、T41A、S45F を比較すると、S45F 変異を持つ症例は有意に術後の再発が多く、また保存治療 (メロキシカム) においても S45F 変異を持つ症例は有意に治療反応性が悪いという過去の報告がある。また、孤発性 DF、家族性大腸腺腫症 (FAP) 関連 DF の比較においては、FAP 関連の方が再発率が高いという報告もあった。FAP 関連 DF に関しては発生部位が孤発性 DF と異なり、R0 切除が得られにくい部位である事もこのような結果を生じた原因と考えられる。

本研究は DF の診断、遺伝子変異型を特定する上で、重要な知見を提供した。

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判断した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	小池 宏
試験担当者	主査	安藤 雄	副査 <sub>1</sub>	吉川 史隆
	副査 <sub>2</sub>	近藤 豊	指導教授	石黒 直樹
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 遺伝子変異型の違いにより染色パターンに変化が生じた理由は何か</li> <li>2. デスモイド型線維腫症の診断の定義は何か</li> <li>3. デスモイド型線維腫症のCTNNB1変異、T41A、S45F、APC変異の違いによる予後に違いはあるか</li> </ol> <p>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。</p>				