

Deletion status of p16 in effusion smear preparation correlates with that of underlying malignant pleural mesothelioma tissue

樋田, 知之

<https://hdl.handle.net/2324/1806882>

出版情報 : 九州大学, 2016, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : © 2015 The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License

氏 名：樋田 知之

論 文 名：

Deletion status of *p16* in effusion smear preparation correlates with that of underlying malignant pleural mesothelioma tissue

(悪性胸膜中皮腫の *p16* 遺伝子の欠失状態は胸水塗抹標本と組織標本で相関する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

悪性胸膜中皮腫(malignant pleural mesothelioma; MPM)は胸膜原発の高悪性度腫瘍で、予後は極めて不良である。稀な病態だが、主たる発がん物質であるアスベスト繊維がかつて工業で広く使用されたことで、日本での発生率、死亡率は現在増加傾向にある。悪性胸膜中皮腫の最初の臨床的徴候は多くは胸水であり、胸水中の中皮腫細胞を検出することが悪性胸膜中皮腫の早期診断において非常に重要である。しかし良性の反応性中皮過形成との鑑別がしばしば困難で、現行のガイドラインでは細胞診所見のみに基づく診断は推奨されず、組織での深部浸潤所見の確認が推奨される。

悪性胸膜中皮腫の主な遺伝子変化の1つに9p21に位置する*p16*(*CDKN2A*)遺伝子のホモ接合性欠失(homozygous deletion; HD)がある。蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法(fluorescence *in situ* hybridization; FISH)を用いた*p16* 遺伝子ホモ接合性欠失の検出(以後*p16* FISHと称する)は中皮増殖において悪性の良い指標とされ、悪性中皮腫と良性反応性中皮の鑑別に有用とされる(感度56~79%、特異度100%)。

Hwangらは、同一の中皮腫症例において表層中皮増殖と深部浸潤部分の間で*p16* FISHの結果が相関することを示し、深部浸潤の確認できない小さな表層組織の生検のみでも、悪性胸膜中皮腫を診断しうる可能性を示した(Hwang H et al. Am J Surg Pathol 2014)。現在のところ、胸水塗抹標本と組織標本の間で*p16* 遺伝子欠失状態の相関を評価した報告はないが、もし胸水検体における*p16* FISHの結果から、元となる悪性胸膜中皮腫組織のそれを予測できるのであれば、胸水検査により悪性胸膜中皮腫の確定診断が可能となり、早期診断、早期治療につながると考えられる。

我々は胸水塗抹標本および組織標本の両方が利用可能であった20例の悪性胸膜中皮腫を対象に、FISH法を用いて*p16* 遺伝子の欠失状態を検討した。うち5例の組織標本は深部の浸潤部分と表層の中皮増殖部分の両方での評価が可能であった。組織型は全例上皮型だった。

p16 FISHはVysis LSI *CDKN2A* SpectrumOrange/CEP9 SpectrumGreen Probes(Abbott Japan, Tokyo)を用いて施行した。9p21シグナルが2つとも認められないものをHDパターンと定義し、各標本で100個以上の細胞を評価し、HDパターンが評価した中皮細胞の10%を超えて認められた症例を、*p16* 遺伝子のホモ接合性欠失陽性と判断した。カットオフ値は良性反応性中皮におけるHDパターンの割合をもとに設定した。

20例のうち14例(70%)で、中皮腫細胞は胸水塗抹標本および組織標本ともに*p16* 遺伝子のホモ接

合性欠失陽性を示した。残りの 6 例(30%)は両標本ともに *p16* 遺伝子のホモ接合性欠失は陰性で、胸水塗抹標本と組織標本の間で結果が乖離する症例はなかった。各症例の HD パターンを示す腫瘍細胞の割合は、胸水塗抹標本および組織標本で類似する傾向にあり、両者の間には相関が認められた。

表層増殖部分、深部浸潤部分、および胸水塗抹標本が利用可能であった 5 例は、いずれも *p16* 遺伝子のホモ接合性欠失陽性を示した。症例数は十分ではないものの、HD パターンを示す腫瘍細胞の割合は、胸水塗抹標本、表層増殖部分および深部浸潤部分の間で類似する傾向にあった。

本研究は悪性胸膜中皮腫において胸水細胞診と、元となる中皮腫組織の間の *p16* 遺伝子欠失状態の相関を明らかにした最初の報告である。胸水塗抹標本において *p16* 遺伝子のホモ接合性欠失が認められない場合でも悪性胸膜中皮腫を除外することはできないが、欠失が検出された場合は、臨床的、放射線学的にも胸膜腫瘍が確認される症例では、組織検査を追加することなく悪性胸膜中皮腫と診断できる可能性があり、悪性胸膜中皮腫のより早期の検出と診断に貢献しうる。