

# Nuclear $\beta$ -catenin translocation plays a key role in osteoblast differentiation of giant cell tumor of bone

木村, 敦

<https://hdl.handle.net/2324/6787445>

---

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :

権利関係 : Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏名： 木村 敦

論文名： Nuclear  $\beta$ -catenin translocation plays a key role in osteoblast differentiation of giant cell tumor of bone  
(骨巨細胞腫の骨芽細胞分化における  $\beta$ -カテニン核内移行の重要性)

区分： 甲

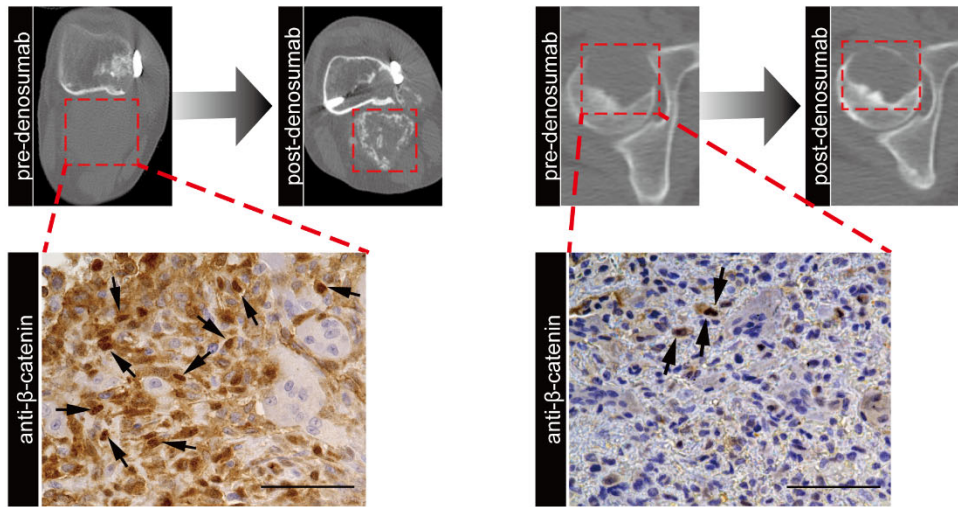
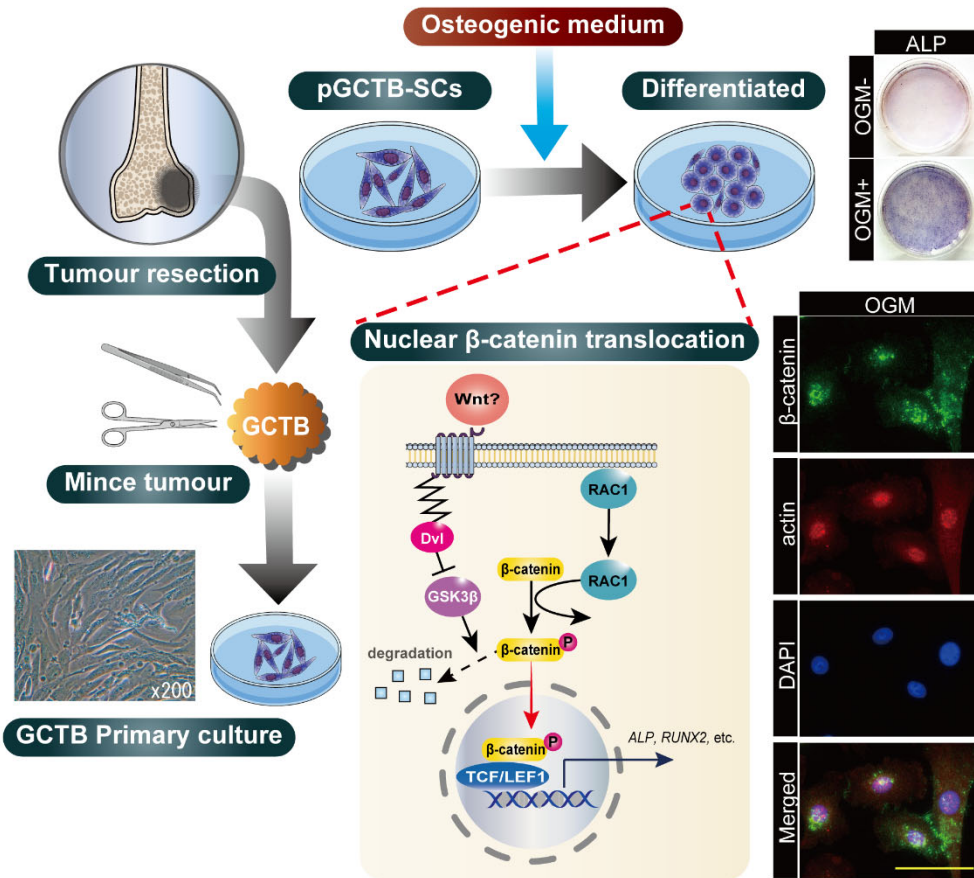
## 論文内容の要旨

デノスマブの導入は、骨巨細胞腫 (giant cell tumor of bone: GCTB) の新規治療法として注目されています。いくつかの臨床研究により、デノスマブ投与は破骨細胞様巨細胞を欠失させ骨溶解を抑制することが確認されていますが、それだけに留まらず、腫瘍辺縁の骨形成を伴う中心性の腫瘍硬化を含む、付随的な組織学的結果も引き起こすことで、外科的なダウンスレージングを可能にする事も利点の一つです。しかし、デノスマブ投与後の骨形成の程度については症例間で大きな差があり、デノスマブで治療したにも関わらず、骨形成が殆ど得られない症例も経験します。よって、デノスマブ投与後の骨形成を予測することが可能となれば、最適な治療方針の決定に有益な情報となります。本研究では、Wnt/ $\beta$ -カテニンシグナルと GCTB の骨化との関連を調べた上で、内因性の  $\beta$ -カテニン核内発現が、デノスマブによる GCTB の骨形成に対する予測因子となり得るかどうかについて検討しました。

まず、GCTB の腫瘍性間質細胞 (GCTB tumor stromal cell; GCTB-SCs) の骨芽細胞への分化メカニズムに着目しました。手術標本より樹立した初代培養である GCTB-SCs は、H3G34W-陽性であり、かつ骨芽細胞への分化能を保持していましたが、軟骨細胞や脂肪細胞への分化は認めず、多能性を保持していないことが明らかになりました。また、特定の骨芽細胞マーカー (ALP, COL1A1, IBSP, RUNX2, BGLAP) の発現及び  $\beta$  カテニンの核内移行は、分化誘導により有意に上昇し、他方 Wnt シグナル阻害剤である GGTI-286 や、選択的 Rac1-LEF 阻害剤である NSC23766 での処理に抑制され、 $\beta$ -カテニン核内移行が GCTB-SCs の骨芽細胞への分化に関連していることを、初めて明らかとしました。

さらに、86 検体の臨床サンプルを用いて GCTB の内因性骨化及び  $\beta$ -カテニンの核内移行について検討した結果、内因性の腫瘍内骨化が  $\beta$ -カテニンの核内移行と有意に関連していることが明らかになりました。引き続き、デノスマブを投与した 13 例において、投与前後の腫瘍 CT 画像の 3 次元定量解析を行ったところ、デノスマブ投与前に  $\beta$ -カテニン核内移行が多い症例では、有意にデノスマブ投与による腫瘍性骨化が生じることを見出しました。

これらの結果は、 $\beta$ -カテニンの核内移行と GCTB の骨芽細胞分化との密接な関係を示唆するものであり、生検標本の GCTB-SCs における核内  $\beta$ -カテニンの染色性が、デノスマブ投与後の骨形成の程度を予測するための合理的かつ直接的なバイオマーカーとなることを示しています。



**High-nuclear  $\beta$ -catenin translocation**

**Low-nuclear  $\beta$ -catenin translocation**

