琉球大学学術リポジトリ

隆起性皮膚線維肉腫におけるCOL1A2-PDGFB新規融合遺伝子の発見 ： PDGFの発現は隆起性皮膚線維肉腫の病理診断に有用である

メタデータ	言語:
	出版者: 琉球大学
	公開日: 2015-11-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 仲村, 郁心, Nakamura, Ikumi
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/32356

（別紙様式第３号）

論　文　要　旨

論　文　題　目

A novel chromosomal translocation causing COL1A2 to PDGFB gene fusion in dermatofibrosarcoma protuberans: PDGF expression as a new DFSP diagnostic tool

(隆起性皮膚線維肉腫における COL1A2-PDGFB 新規融合遺伝子の発見：　PDGF の発現は隆起性皮膚線維肉腫の病理診断に有用である)

氏　名　仲村 郁心　印

論文要旨

【背景】隆起性皮膚線維肉腫（Dermatofibrosarcoma protuberans：DFSP）は徐々に増大し遠隔転移は稀であるが、局所再発を繰り返す中等度悪性の皮膚間葉系腫瘍である。多くのDFSPで17番染色体の1型コラーゲンα1鎖（*COL1A1*）と22番染色体の血小板由来増殖因子B（*PDGFB*）間の*COL1A1-PDGFB*融合遺伝子の存在が確認されているが、*COL1A1-PDGFB*融合遺伝子が確認できない症例もある。DFSPの病理診断は、良性の皮膚線維腫や悪性度の高い線維肉腫との慎重な鑑別を必要とし時に容易ではない。CD34はDFSPの病理診断に有用であるとされるが、CD34の発現がみられないDFSPも存在する。

【目的】DFSPの診断マーカーとしてPDGFB発現の特異性を評価し、*COL1A1-PDGFB*融合遺伝子が見つからない症例で新規融合遺伝子を検索した。

【方法】琉球大学と群馬大学の30症例のDFSPにおいて、PDGFB、PDGFRβ、PDGFRα、CD34、ネスチン、第XIIIa因子、ファイブロネクチン、α-SMA、

S-100、Ki67の発現を免疫染色で確認するとともに、RT-PCRを用いDFSP腫瘍細胞での遺伝子解析を行った。さらに、DFSP以外の48症例の間葉系腫瘍の腫瘍細胞におけるPDGFBの発現を検討することで、病理診断上でのその有用性を検討した。

【結果】DFSPでは30症例中28症例(93.3%)でPDGFBが発現していた。CD34やネスチンが腫瘍全体に発現するのに対しPDGFBは腫瘍細胞の一部分に発現する傾向があった。他の間葉系腫瘍では1例の皮膚線維腫にわずかにPDGFBが発現するのみであった。RNAを抽出しRT-PCRを行った13症例中の11症例(84.6%)で、*COL1A1-PDGFB*融合遺伝子の存在を確認した。PDGFBの発現はあるが*COL1A1-PDGFB*融合遺伝子が存在しないDFSPの1症例で、新規に7番染色体の1型コラーゲンα2鎖(*COL1A2*)とPDGFB間の*COL1A2-PDGFB*融合遺伝子を発見した。

【考察】DFSPの病理診断は、CD34やネスチンに加えPDGFBの発現解析を組み合わせることでより診断が確実になりうる。しかしPDGFBは腫瘍細

胞の一部に限局するため、小切片の生検標本では診断を誤る可能性があり腫瘍全体での評価が必要である。ヒトの*PDGFB*遺伝子は、7個のエクソンに規定され、*PDGFB*遺伝子のエクソン4と5のみが成熟蛋白をコードし、エクソン1はシグナル配列と抑制性の制御領域、エクソン2と3はゴルジ体において切断されるN末端部位、エクソン6は分泌型へ成熟する過程で切断されるC末端、エクソン7は非翻訳領域を規定する。N末端側に*COL1A1*や*COL1A2*などの他の蛋白の一部が融合した形で翻訳されてもN末端側の融合蛋白は切断されるため、野生型のPDGFBが産生される。*COL1A1*遺伝子と今回発見した*COL1A2*遺伝子ともに融合蛋白は*PDGFB*遺伝子のエクソン2領域より始まり、最終的にPDGFBによるオートクライン・パラクラインの腫瘍増殖を維持したと推測される。このPDGFBの発現は、新規融合遺伝子の発見に加えDFSPがPDGFB依存的な腫瘍であることを強く支持する。