

平成 23 年度財団法人 JKA 補助事業

整備機器名：オールインワン蛍光顕微鏡

最新の悪性腫瘍治療では、腫瘍の特徴に合わせた選択的治療法の開発が進んでおり、従来の病理診断に加え、腫瘍の分子生物学的特徴を明確にすることで、選択的治療の適応が確定されます。

FISH 法はその遺伝子検出法の一つで、蛍光標識した DNA プローブを用いて、特定の腫瘍遺伝子 DNA を同定する方法です。この方法により白血病などの造血器腫瘍、乳癌、胃癌、肺癌などで、選択的な分子標的治療薬が有効か予測可能になります。その他、さまざまな腫瘍で、その分子生物学的特徴から確定診断に応用されます。当院で可能な FISH 検査項目をお示しします（表 1）。これだけの検査項目が検討可能な施設は、大学など研究施設を除くと当院以外ではほとんどありません。

先天性疾患, 造血器腫瘍 (末梢血, 骨髓液)		
<i>BCR-ABL</i>	t (9;22)	(CML,ALL)
<i>AML1-ETO</i>	t (8;21)	(AML-M2)
<i>PML-RARA</i>	t (15;17)	(AML-M3)
<i>CBFβ</i>	inv (16) (p13q22)	(AML-M4Eo)
TEL-AML1	t (12;21)	(ALL)
<i>MLL</i>	11q23	(AML, ALL)
<i>C-MYC</i>	8q24	
7q31	der (1;7), del7q	(MDS)
CEP 7 (7 染色体, monosomy 7)		(CML, AML, MDS)
CEP 8 (8 染色体, trisomy 8)		(AML, CML)
CEP 18 (18 染色体)		(Edword 症候群)
LSI 21 (21 染色体)		(ALL, ダウン症候群)
<i>IGH-MAF</i>		(多発性骨髄腫)
<i>IGH-FGFR3</i>		(多発性骨髄腫)
p53		(多発性骨髄腫)
LSI 13 (RB1 locus 13q14)		(多発性骨髄腫, Patau 症候群)
LSI D13S319 (13q14.3)		(真性多血症, 骨髄線維症, 多発性骨髄腫)
<i>FIP1L1-PDGFR</i> , 4q12del		(好酸球増多症)
異性間 BMT		(XX, XY)
リンパ腫 (パラフィン切片, 胞診標本)		
<i>IGH-BCL2</i>	t(14;18)	(NHL)
<i>IGH-MALT1</i>	t(14;18)	(NHL)
<i>IGH-MYC</i>	t(8;14)	(NHL,ALL)
<i>IGH-CCND1</i>	t(11;14)	(MALT lymphoma ,CLL)
<i>API2-MALT1</i>	t(11;18)	(MALT lymphoma)
Cyclin D1		(MALT lymphoma)
<i>ALK</i>	t(2;5)	(ALCL)
固形腫瘍 (パラフィン切片, 細胞診標本)		
<i>HER2/neu</i>		(乳癌, 胃癌)
<i>ALK</i>		(肺癌)
<i>MET</i>		(肺癌)
CEP3, 7, 17, p16		(尿路上皮癌)
1p36, 19q13		(脳腫瘍)
<i>p16</i>		(中皮腫)
<i>MDM2</i>		(脂肪肉腫)
<i>SYT</i>		(滑膜肉腫)
<i>N-MYC</i> , 2q24.1		(神経芽細胞腫)

表 1 当院の FISH 検査項目

1) 分子標的治療薬の感受性評価

2000 年に乳癌の分子標的治療薬 (トラスツズマブ) が保険適応となり、その適応を決定する *HER2-neu* 遺伝子を FISH 法で同定することが必要になりました (図 1)。簡便な免疫組織化学法での検出も可能ですが、FISH 法での再検査が必要です。現在は胃癌にも同じ遺伝子異常を持つ群が存在し、それら症例に分子標的治療が有効であることが明らかとなったため、適応範囲が拡大し

ています。確定診断には **FISH** 法が必要です。

最近、悪性度の高い肺癌（腺癌）の中に、**ALK** 遺伝子異常を持つ群が存在することが分かり、その選択的阻害剤（クリゾチニブ）が有効であることが分かりました。**EML4-ALK** 融合遺伝子を伴う異常は 5%程度の肺癌に見られることが明らかとなり、その選択的治療が可能かの同定には、**FISH** 法による **ALK** シグナルが分離シグナル（図 2）として検出され確認できます。

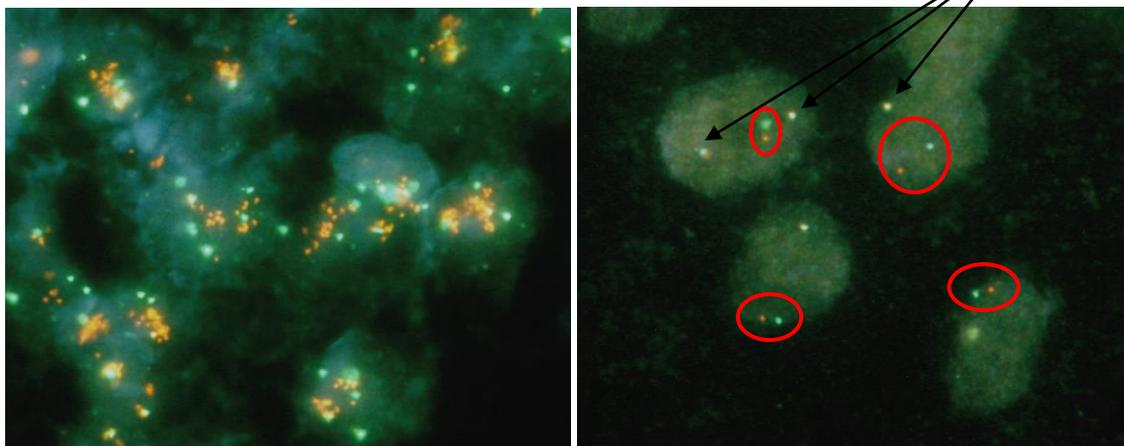


図1 乳癌HER2 FISH 解析

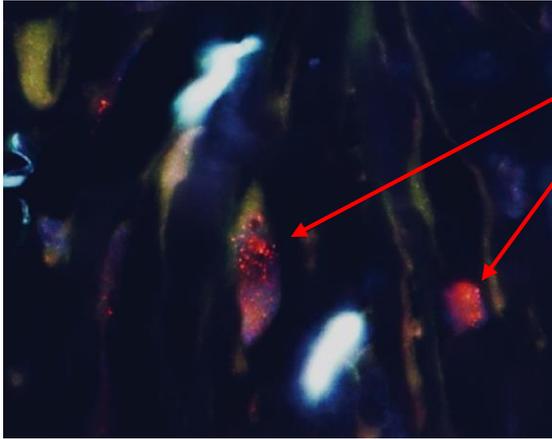
HER-2（オレンジのドット）/CEP17（緑のドット）比が2.2以上のHER-2 増幅シグナル（オレンジのドットの増加）を認める。

図2 肺癌ALK遺伝子 FISH 解析

正常細胞であれば黄色の融合シグナルを2 個認める。ALK 関連の転座を認めた場合、5' ALK（オレンジのドット）と3' ALK（緑のドット）の分離シグナル（赤丸内）が認められる。

2) 先端的病理診断への応用

病理診断は疾患診断の確定診断です。今日の治療はその確定診断に基づいて実施されます。病理診断は、決定的な意味を持つのでさまざまな補助的方法を加えることで、診断の精度を高める必要があります。腫瘍によっては特定の遺伝子を **FISH** 法で確認することで、より精度の高い確定診断ができます。たとえば、脂肪組織にできる悪性腫瘍である脂肪肉腫は、診断の難しい疾患の一つですが、**MDM2** 遺伝子（図 3）の増幅が知られており確定診断に応用できます。頻度の高い脳腫瘍である髄膜腫は、通常良性の経過を取りますが、中には再発や転移をきたす症例があります。組織像により **Grade** 分類され、予後の予測に用います。当院では **FISH** 法を利用して、分子生物学的背景からその生物学的態度を予測しています。この所見は長期予後を予測する重要な情報となります。



MDM2
増幅シグナル

図3 脂肪肉腫MDM2 FISH 解析

MDM2 (オレンジのドット) が3 個以上認め , MDM2
増幅シグナルが認められる .

3) 今後の展望

当院では、病理組織標本を用いた FISH 法が可能であり、その応用範囲はますます拡大しています。悪性腫瘍に対する様々な分子標的治療薬が開発されていますが、いずれも極めて高価であり、正確な適応を定める必要があります。また、今日の医療では病理細胞診断がすべての出発点となりますから、その精度を高めることが重要です。分子病理学的診断としての FISH 法はその応用範囲がますます広がると考えられます。