VENTANA®

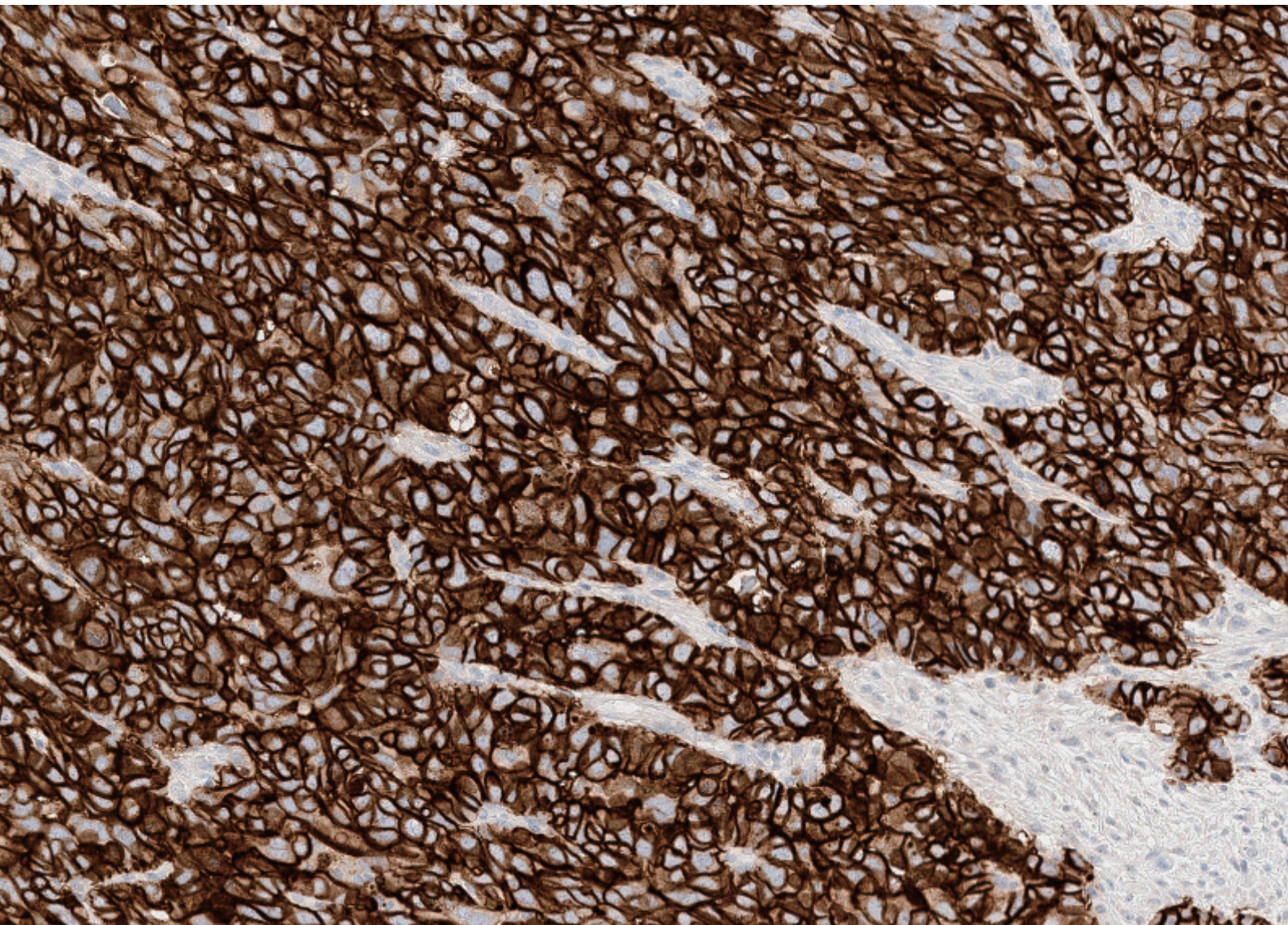
Roche

体外診断用医薬品

FOLRタンパクキット

ベンタナ OptiView FOLR1（FOLR1-2.1）検査ガイド

2026. 10. 第 1 版



目次

はじめに **1**

使用目的 **2**

検査ガイドの目的 **2**

製品概要 **3**

キット構成 3

別途必要な試薬など 3

反応原理 4

適用機種 4

推奨プロトコール 5

染色結果の判定 **6**

染色の特徴 6

スコアリングアルゴリズム 7

スコアリング方法 9

精度管理用コントロール 10

検査フロー 13

参考画像 **15**

陰性例 15

陽性例 20

判定に苦慮する症例 25

プレアナリシスの影響 **33**

薄切済み未染スライドの安定性 **34**

参考文献 **35**

はじめに

葉酸受容体1タンパク(FOLR1)は、一般的に葉酸受容体α(FRα)としても知られ、FOLR1遺伝子によってコードされる38〜40kDaのグリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)アンカー型細胞表面タンパク質で、正常組織での発現は限定的であり、主に悪性腫瘍で認められます[1]。FOLR1タンパクは、プリン体及びチミジル酸のde novo合成に必要な炭素ユニットの転移を媒介し、DNA、RNA、及び酵素補因子の合成に必須です。腫瘍は増殖亢進に伴い、代謝需要が増大するため、正常組織と比較してチミジル酸及びプリン体の需要量が増えます。腫瘍における葉酸取り込み亢進という生物学的特性を利用することで、抗葉酸薬を用いたがん治療の可能性が開かれます[2]。FOLR1は正常組織では限定的な発現ですが、固形癌、特に上皮性卵巣癌、子宮体癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌の腫瘍細胞表面では高発現しています。FOLR1発現レベルは腫瘍の進行度(ステージ)及び悪性度(グレード)と正の相関関係にあり、FOLR1による葉酸取り込みの調節、又は調節シグナルの誘導によって腫瘍が増殖優位になる可能性が示唆されます[2, 3]。FOLR1タンパクは、正常組織には存在しないか、あるいは特定の上皮細胞の管腔側表面に局在し、循環血流からはアクセスできないのに対し、腫瘍組織においては循環血流を介して容易にアクセスできます[3]。そのため、FOLR1は化学療法や免疫療法に用いる薬剤の受容体特異的送達のターゲットとして頻繁に利用されています[1, 4]。葉酸結合型薬剤は通常、正常組織には蓄積しないため、このアプローチはFOLR1発現腫瘍細胞に対して高い特異性を示します。

上皮性卵巣癌患者には進行例が多く、その予後は不良です。一次治療の治療成績が大きく向上されているにもかかわらず、進行上皮性卵巣癌患者の多くは、プラチナ製剤を含むレジメンによる治療中又は治療後に再発することが一般的です。新規診断症例と違って、再発上皮性卵巣癌において、再発の時期やプラチナ製剤への感受性により治療レジメンが異なります[5]。最近の後方視的研究により、患者の再発回数が初回から5回目へと増えるにつれて、無増悪生存期間及び全生存期間の短縮は50%を超えることが示されました[6]。さらに、三次治療以降の患者において、現在の治療薬から得られる臨床的ベネフィットは極めて限定的であることも報告されました[7]。

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社(ロシュ社)では、FOLR1標的療法の効果が期待できる葉酸受容体α陽性患者の同定をサポートするコンパニオン診断薬として、「ベンタナ OptiView FOLR1(FOLR1-2.1)」アッセイ(以下、ベンタナ FOLR1)を開発しました。ベンタナ FOLR1は、一次抗体である「ベンタナ FOLR1(FOLR1-2.1)RxDx」と検出キットである「ベンタナ OptiView DAB ユニバーサルキット」を組み合わせて使用し、自動染色装置であるベンチマークシリーズで染色を行います。免疫組織化学染色(IHC)法により、FOLR1タンパクの発現を評価します。

使用目的

がん組織中のFOLR1タンパクの検出
（ミルベツキシマブ　ソラブタンシン（遺伝子組換え）の卵巣癌患者への適応を判定するための補助に用いる）

「ベンタナ OptiView FOLR1（FOLR1-2.1）」はロシュ社製の自動染色装置であるベンチマークシリーズ用に開発され、がん組織中のFOLR1タンパクの検出を目的とした検査キットです。詳細な使用目的などについては、本品の電子添文をご参照ください。

検査ガイドの目的

- 本ガイドはベンタナ FOLR1で染色した、卵巣癌組織のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）標本を適切に評価していただくことを目的としています。
- 卵巣癌組織における本アッセイの染色パターンと強度を評価する際の参考となる画像を提示します。
- 特定のFOLR1スコアにおける染色パターンと強度の画像を提示します。
- 判定に苦慮する症例やアーチファクトについても画像を提示します。
- 陽性コントロール組織として使用される正常卵管組織に関するガイダンスを提供します。

製品概要

ベンタナ OptiView FOLR1（FOLR1-2.1）
体外診断用医薬品製造販売承認番号：30800EZX00025000

キット構成

※一次抗体と検出キットの組み合わせ（別売り）で体外診断用医薬品として承認されています。

●一次抗体

ベンタナ FOLR1（FOLR1-2.1）RxDx　　商品コード：518-639624

構成試薬	成分	包装単位
一次抗体	抗FOLR1 マウスモノクローナル抗体（FOLR1-2.1）	5mL（50テスト）

●検出キット

ベンタナ OptiView DAB ユニバーサルキット　　商品コード：518-111427

構成試薬	成分	包装単位
インヒビター	過酸化水素	25mL（250テスト）
リンカー -HQ	ヒドロキシキノキサリン標識 抗マウスIgG ヤギポリクローナル抗体	25mL（250テスト）
マルチマー -HRP	ペルオキシダーゼ標識 抗ヒドロキシキノキサリン マウスモノクローナル抗体	25mL（250テスト）
DAB試薬	3,3’-ジアミノベンジジン	25mL（250テスト）
H_2O_2試薬	過酸化水素	25mL（250テスト）
COPPER試薬	硫酸銅	25mL（250テスト）

別途必要な試薬など

●バッファー類、補助試薬、バーコードラベル

商品コード	製品名	包装単位
518-102982	EZバッファー 10X（ベンチマーク用）	2L
518-108922または518-100599*	液体カバースリップ ULTRAまたは液体カバースリップHI*	2L
518-103033	リアクションバッファー 10X	2L
518-108939または518-103002*	CC1バッファー ULTRAまたはCC1バッファー*	2L
518-102319	ヘマトキシリン核染色試薬 II	250テスト
518-100889	炭酸リチウム試薬	250テスト
518-100834	陰性コントロール（MOPC21）	250テスト
518-103095	SLS/E-bar ラベルII	1個（540枚）

* ベンチマークGXの場合

反応原理

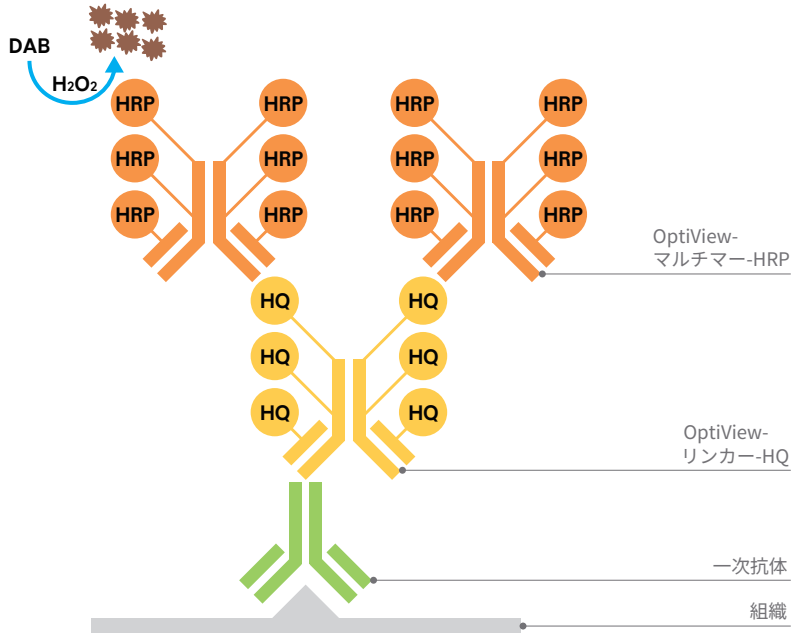
本品は、リンカー -HQ（ブリッジ試薬）を使用した免疫組織化学染色法により、がん組織中のFOLR1タンパクを検出します。

①スライド標本上の抗原に一次抗体を反応させると、組織切片上に存在する対象抗原と結合します。

②次にベンタナ OptiView DAB ユニバーサルキットの、ヒドロキシキノキサリンで標識したリンカー抗体（リンカー -HQ）及びペルオキシダーゼで標識したマルチマー（マルチマー -HRP）を反応させると、スライドガラス上に対象抗原／一次抗体／リンカー -HQ ／マルチマー -HRP結合物が形成されます。

③この結合物に対して、DAB試薬、H_2O_2試薬及びCOPPER試薬を添加すると、酵素反応により、組織中に存在する対象抗原が茶褐色に染色されます。

茶褐色に可視化された抗原部位を光学顕微鏡で観察し、FOLR1発現率を測定します。



適用機種

●ベンチマーク ULTRA PLUS（医療機器製造販売届出番号：13B1X00201000088）

●ベンタナ ベンチマークULTRA（医療機器製造販売届出番号：13B1X00201000050）

●ベンタナ ベンチマークGX（医療機器製造販売届出番号：13B1X00201000053）

推奨プロトコール

染色工程	設定内容	
	ULTRA PLUSまたはULTRA	GX
プロシージャ名	U FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay W	GX FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay W
Baking (ベーキング)	必要に応じて選択	必要に応じて選択
Deparaffinization (脱パラフィン)	4minutes, 72°C	4minutes, 75°C
Cell Conditioning (熱処理)	ULTRA CC1, 64minutes, 100°C	CC1, 64minutes, 100°C
Pre-Primary Peroxidase Inhibitor (ペルオキシダーゼインヒビター前処理)	4minutes, 36°C	4minutes, 37°C
Antibody (一次抗体) 又は Negative Control (陰性コントロール試薬)	32minutes, 36°C	32minutes, 37°C
HQ Linker (リンカー -HQ)	8minutes, 36°C	8minutes, 37°C
HRP Multimer (マルチマー -HRP)	8minutes, 36°C	8minutes, 37°C
Counterstain (核染色)	Hematoxylin II - 4minutes, 36°C	Hematoxylin II - 4minutes, 37°C
Post Counterstain (色出し)	Bluing - 4minutes, 36°C	Bluing - 4minutes, 37°C

染色結果の判定

染色の特徴

ベンタナ FOLR1によって染色された卵巣癌組織の腫瘍細胞において、陽性率及びDAB発色強度を評価します。ベンタナ FOLR1による卵巣癌組織の染色は、細胞質及び細胞膜の染色パターンを示しますが、細胞膜への染色のみ、判定対象に含めます。染色強度は、強陽性、中等度陽性、弱陽性、又は陰性と、さまざまな強度のものが認められます。

陰性（0）：検出可能な染色を全く認めない状態として定義されます。陰性症例でも、細胞質及び／又は細胞膜に淡灰色の着色が見られる場合があります。

弱陽性（1＋）：薄茶色／淡褐色調を呈し、細胞膜に部分的又は全周性の染色が認められる状態として定義されます。

中等度陽性（2＋）又は強陽性（3＋）：茶褐色から濃厚な暗褐色あるいは黒色調を呈し、細胞膜に部分的又は全周性の染色が認められる状態として定義されます。

同一組織切片内でも、FOLR1タンパクの分布の不均一により複数の染色強度レベルを有する場合があります。
強陽性（3＋）、中等度陽性（2＋）、弱陽性（1＋）及び陰性（0）の各染色強度における染色されている腫瘍細胞の相対的割合を目視により推定し、その結果を用いて最終スコアを算出します。

スコアリングアルゴリズム

卵巣癌組織におけるベンタナ FOLR1染色の評価

本アッセイでは、各検体について3枚の連続切片を用意し、ヘマトキシリン・エオシン(H&E)染色、陰性コントロール試薬(陰性コントロール抗体：商品コード 518-100834)を用いた染色(NRC: Negative Reagent Control)、及び一次抗体であるベンタナ FOLR1(FOLR1-2.1)RxDxを用いた染色を実施する必要があります。ベンタナ FOLR1で染色された腫瘍細胞について、DAB染色の有無を評価します。対応するNRC染色スライドを用いて、非特異的なバックグラウンド染色及び特定の組織成分に起因するバックグラウンド染色の強度を評価します。

なお、本アッセイにおいて、組み合わせ使用可能な検出試薬は、ベンタナ OptiView DAB ユニバーサルキットのみです。

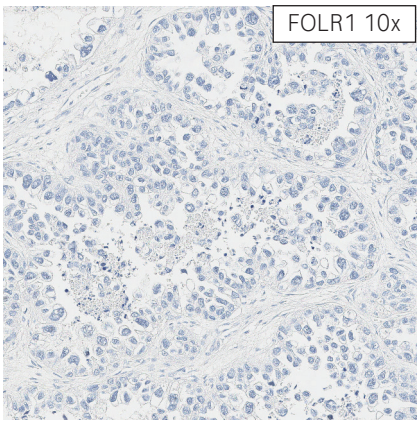
ベンタナ FOLR1染色結果の判定基準を**表1**に示します。

表1：卵巣癌組織に対するFOLR1タンパクの判定基準

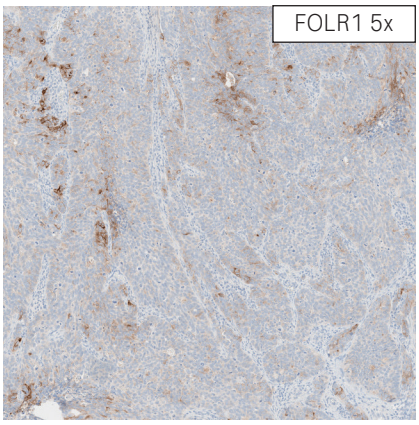
判定*	染色結果
FOLR1陽性	細胞膜に中等度(2＋)及び／又は強度(3＋)の染色が認められる腫瘍細胞が75%以上
FOLR1陰性	細胞膜に中等度(2＋)及び／又は強度(3＋)の染色が認められる腫瘍細胞が75%未満
判定不能	アーチファクトにより判定が困難

*中等度及び／又は強度の染色性を示す腫瘍細胞の割合がカットオフ値付近の症例(65～85%)では、判定者間でばらつきが生じやすいため、別の病理医による再判定を行ったうえで最終判定を行うことが推奨されます。

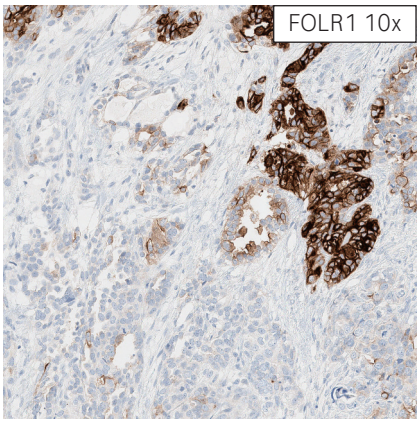
陰性：細胞膜に中等度（2＋）及び／又は強度（3＋）の染色が認められる腫瘍細胞が75%未満



中等度又は強度の細胞膜染色を認めない

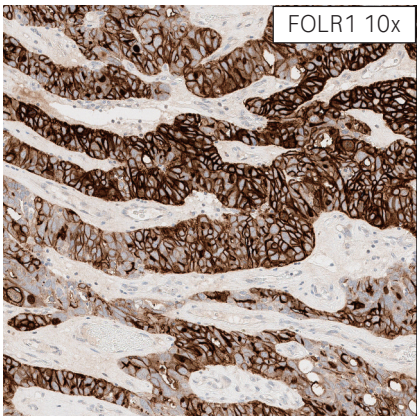


中等度及び強度の細胞膜染色が認められる腫瘍細胞の割合が7%

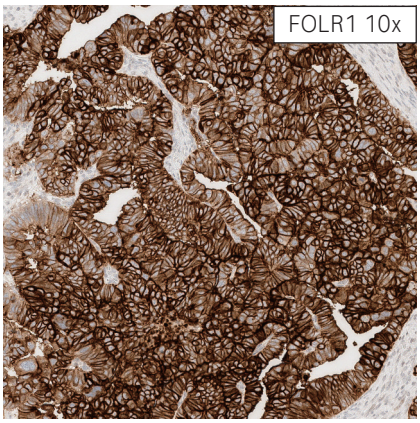


中等度及び強度の細胞膜染色が認められる腫瘍細胞の割合が20%

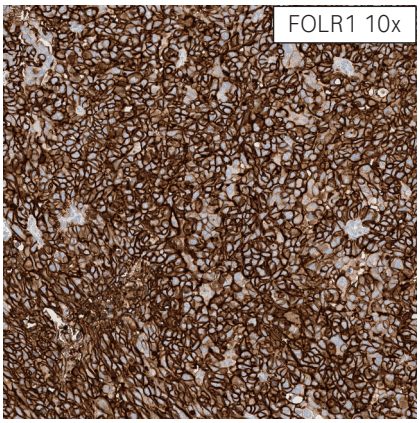
陽性：細胞膜に中等度（2＋）及び／又は強度（3＋）の染色が認められる腫瘍細胞が75%以上



中等度及び強度の、全周性パターン*の細胞膜染色を示す腫瘍細胞の割合が95%



中等度及び強度の、全周性パターン*の細胞膜染色を示す腫瘍細胞の割合が98%



中等度及び強度の、全周性パターン*の細胞膜染色を示す腫瘍細胞の割合が98%

*部分的な円周性の染色パターンもスコアリングの対象として認められます。FOLR1陽性には、全周性の染色パターンは必須ではありません。

スコアリング方法

ベンタナ FOLR1による染色は、上皮性腫瘍組織の腫瘍細胞において、さまざまな染色強度の細胞質染色と細胞膜染色のパターンを呈しますが、本アッセイでは細胞膜染色のみを評価します。細胞膜への染色パターンは、頂端膜染色又は円周性（部分的又は完全）の両方があります。

各症例における組織形態とバックグラウンド染色の許容性は、以下の**表2**、**表3**の基準を使用して評価されます。

各染色強度（陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性）における染色された腫瘍細胞の割合の評価には、少なくとも100個の生存腫瘍細胞が組織切片に含まれる必要があります。FOLR1ステータスの判定には、中等度及び強度の細胞膜染色を有する腫瘍細胞のみが対象となります。
H&E染色結果により患者検体が不適切と判断された場合（例えば、腫瘍細胞が100個未満の場合など）、新しい検体を採取し、再染色する必要があります。卵巣癌組織切片では、生存腫瘍細胞の75%以上が中等度又は強度細胞膜染色を示す場合、「FOLR1陽性」と判定します。各染色強度におけるFOLR1染色の腫瘍細胞の割合は、トレーニングを受けた病理医による判断が必要です。スライドを複数の倍率で観察することは、染色された腫瘍細胞の相対的な割合の視覚的推定や、腫瘍細胞と正常細胞の区別に有用です。15ページ以降にFOLR1染色スライドを評価する際に参考となるさまざまな染色強度の例を示します。

表2：組織形態の許容基準

解釈	顕微鏡観察
適合	対象となる細胞成分が問題なく観察されており、染色結果の臨床的評価が可能
不適合	対象となる細胞成分が適切に観察されておらず、染色結果の臨床的評価が困難

表3：バックグラウンド染色の許容基準

解釈	顕微鏡観察
適合	バックグラウンド染色によって、特異的な染色の判定が妨げられない
不適合	バックグラウンド染色によって、特異的な染色の判定が妨げられる

精度管理用コントロール

正常卵管組織はFOLR1陽性細胞と陰性細胞の両方を有するため、染色上の問題を検知するための精度管理用コントロール組織として使用することが推奨されます。正常卵管組織の管腔膜は、FOLR1タンパクに特異的な膜染色を示します。正常卵管組織をシステムコントロール（機器に起因した問題を検知するコントロール）組織として使用する場合には、本品により主に中等度の周縁膜染色と強い頂端膜染色を示すことと、間質に染色が認められないことを確認してください（**表4**及び次ページの染色パターンをご参照ください）。

コントロール組織は、患者検体と同様の手順で固定・処理された手術又は剖検検体を用いて、ベンタナ OptiView FOLR1（FOLR1-2.1）検査の全工程において、患者検体と同じ手順で染色を実施する必要があります。
正常卵管組織切片に中等度陽性の周縁膜染色と強度の頂端膜染色が観察され、かつ間質に特異的な染色が見られないことが確認できれば、染色が適切に実施されたことが確認できます。精度管理用コントロールは、試薬及び機器の性能を判断する際のみに利用し、患者検体の診断結果を決定する際の補助として使用しないでください。精度管理用コントロールの染色結果が適切でない場合、患者検体の結果は判定不能とみなします。

コントロール組織として使用する前に、その正常卵管組織が、本品によって適切な染色性を示すことを確認する必要があります。コントロール組織の適格性評価基準は**表4**をご参照ください。適切なコントロール組織を選択するために、複数の卵管組織での確認が必要となる場合があります。

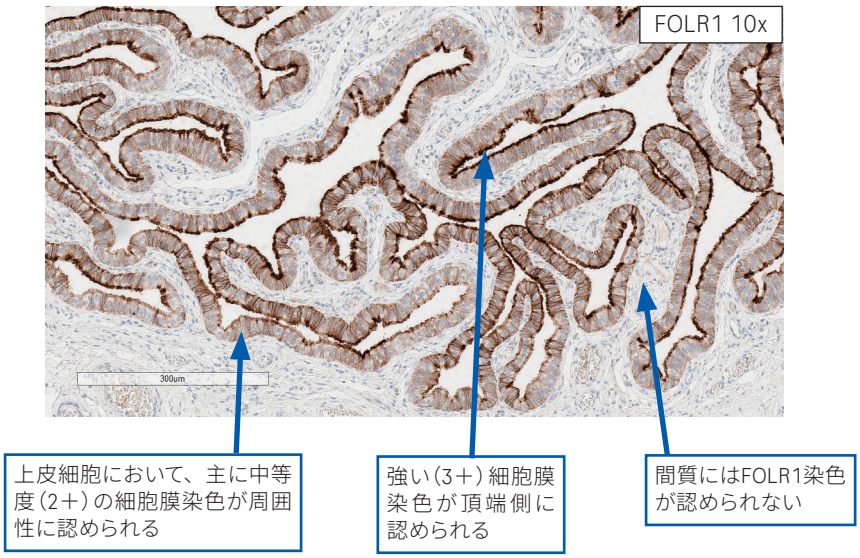
表4：精度管理用コントロールスライド（正常の卵管組織）の適格性評価基準

評価	染色パターン
適合	正常卵管上皮細胞の大部分において、中等度のFOLR1染色が細胞膜に沿って*認められる 及び 正常卵管間質において特異的な染色が認められない
不適合	正常卵管上皮細胞において染色が認められない、又は正常卵管上皮細胞の大部分において、弱いもしくは強すぎるFOLR1染色が細胞膜に沿って認められる 及び／又は 解釈を妨げる非特異的バックグラウンド染色が認められる

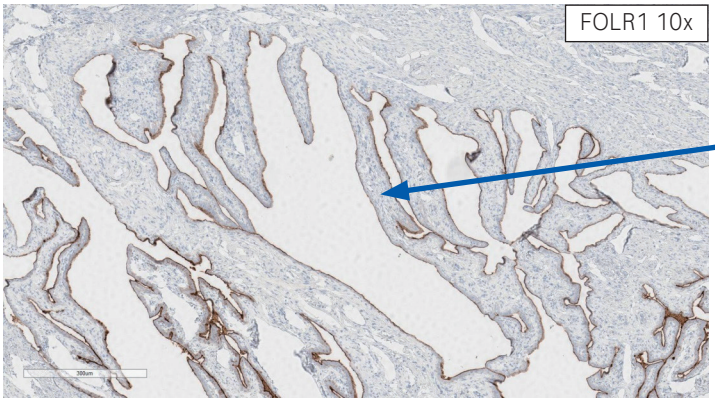
*正常卵管組織におけるFOLR1染色の適格性評価において、管腔細胞の最表層における頂端側への染色は評価に含めない。

精度管理用コントロール組織における適切な染色パターン

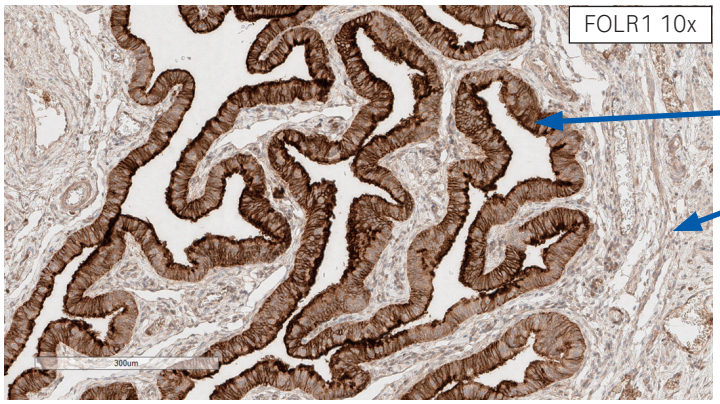
正常卵管組織



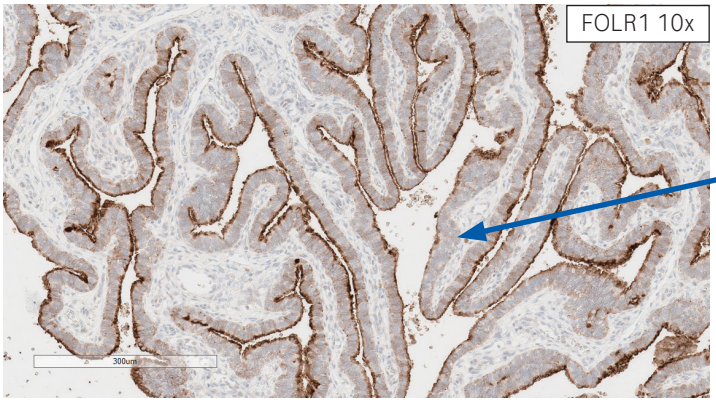
精度管理用コントロール組織として不適切な染色パターン



正常卵管組織の上皮に中等度（2＋）の周縁膜染色が認められない



正常卵管組織の上皮に強すぎる周縁膜染色が認められ、染色結果の解釈を妨げるバックグラウンド染色を示す



正常卵管組織の上皮に弱い細胞膜染色しか認められない

検査フロー

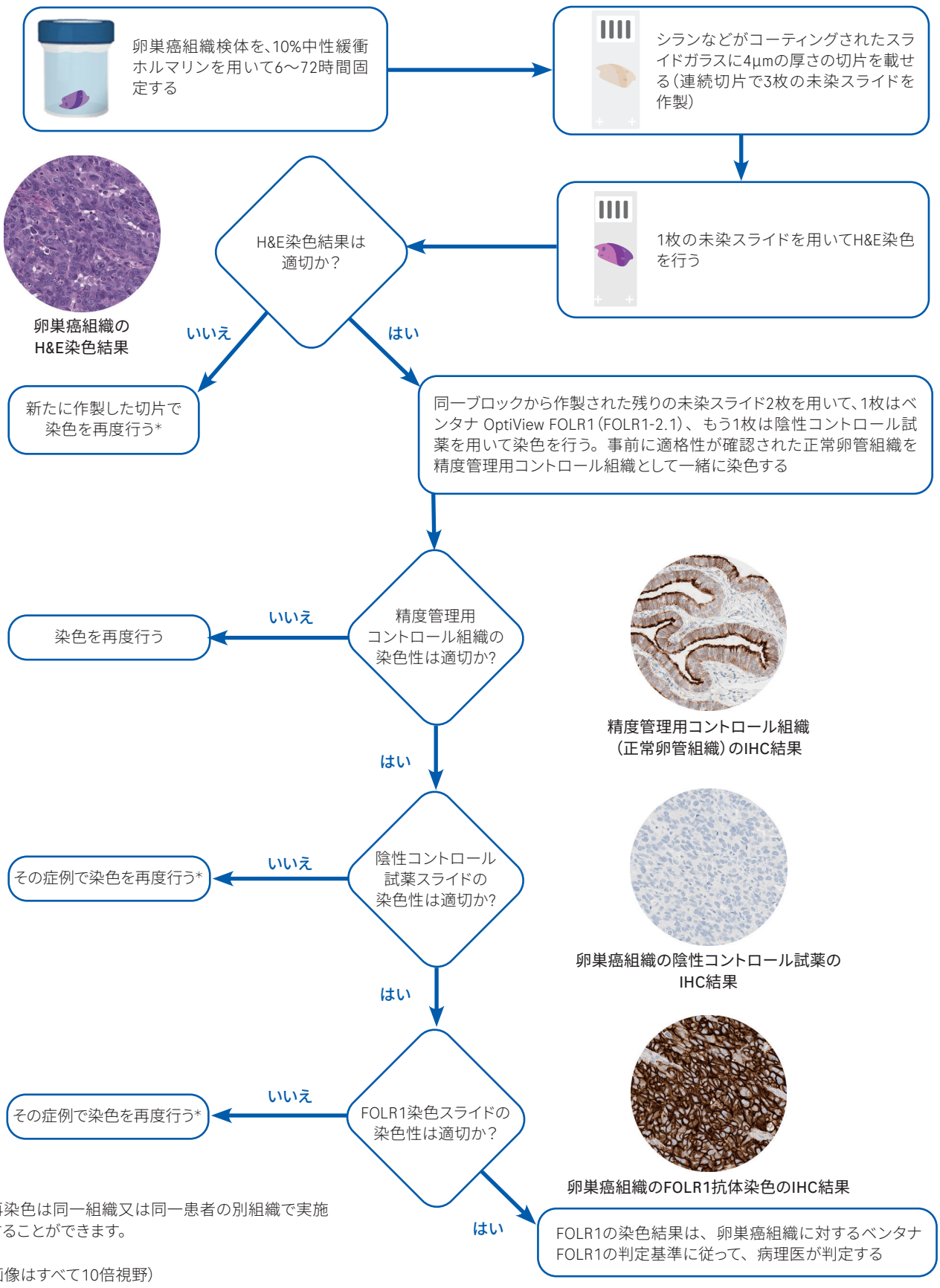
染色には、各症例につき連続切片から3つの未染スライドを用意します。1枚目はH&E染色、2枚目はNRC染色、3枚目はベンタナ OptiView FOLR1（FOLR1-2.1）染色を行います。他のIHCアッセイと同様に、生存腫瘍細胞における特異的な染色を評価します。FOLR1ステータスを判定するには、患者検体中少なくとも100個の生存腫瘍細胞を含むことが推奨されます。H&E染色の結果、患者検体が不適切であると判断された場合（例えば、腫瘍細胞が100個未満の場合など）、新しい検体を採取し、再染色する必要があります。

染色工程が適切に行われたことを確認するため、システムコントロールとして、染色結果が既知の正常卵管組織を検査に用いることが推奨されます。陽性及び陰性染色要素の両方が**表4**に示す正常卵管組織の適格性評価基準を満たす必要があります。

非特異的染色を評価し、検体染色結果の解釈に役立てるために、すべての検体に対してNRCを用いた染色を実施する必要があります。

FOLR1染色スライドは、**表1**に示す判定基準を用いて、病理医が判定します。精度管理用コントロール組織における染色又は患者検体におけるNRC染色のいずれかが不適切である場合、染色を再度行う必要があります。再染色は、必要に応じて、同じ組織又は同じ患者の別の組織で行うことができます。壊死、組織欠損、又はアーチファクトのために特異的な染色を判定できない場合は、FOLR1染色スライドを「判定不能」とし、そのスライドでの陽性／陰性の判断を行わないようにしてください。

検査フロー図



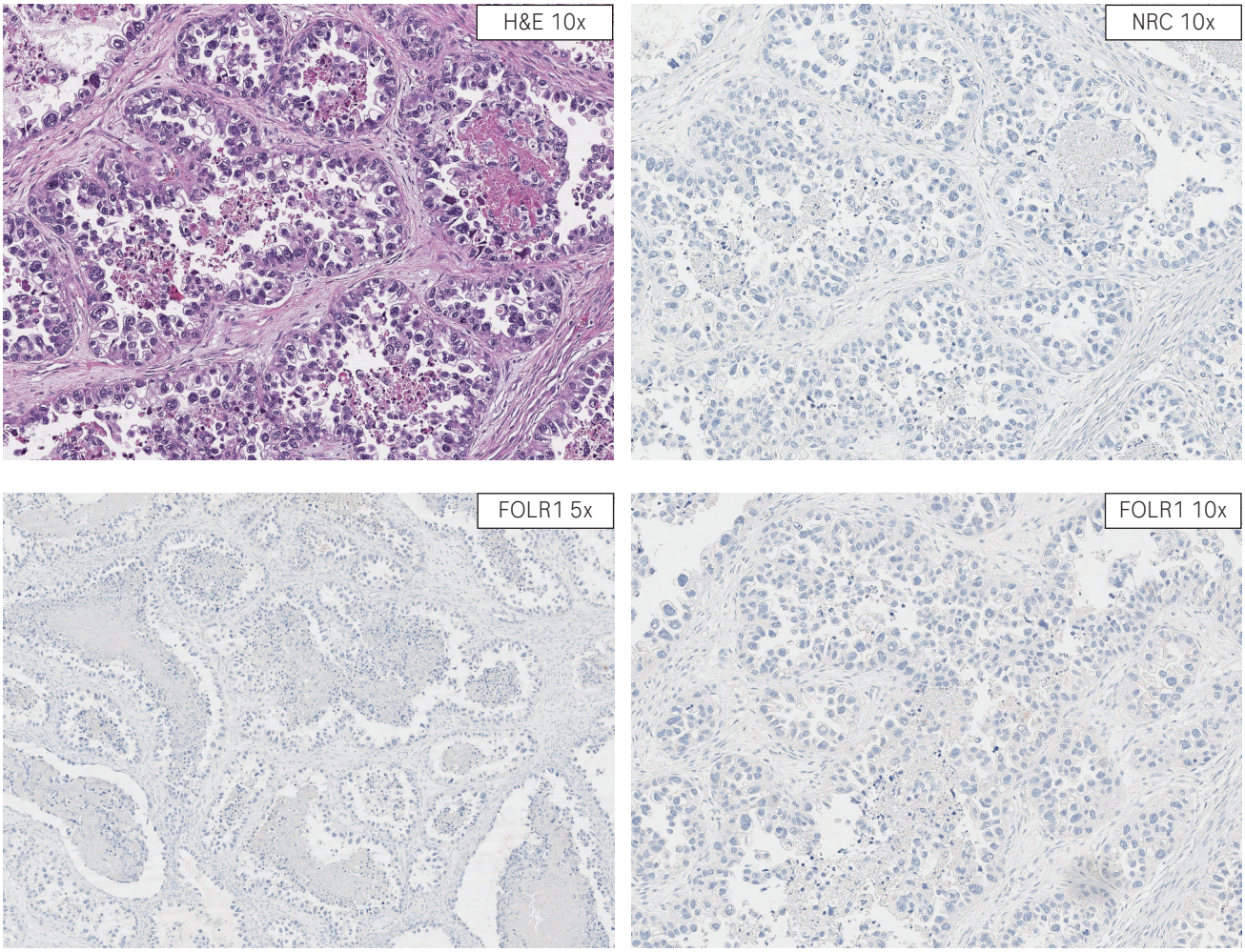
*再染色は同一組織又は同一患者の別組織で実施することができます。

（画像はすべて10倍視野）

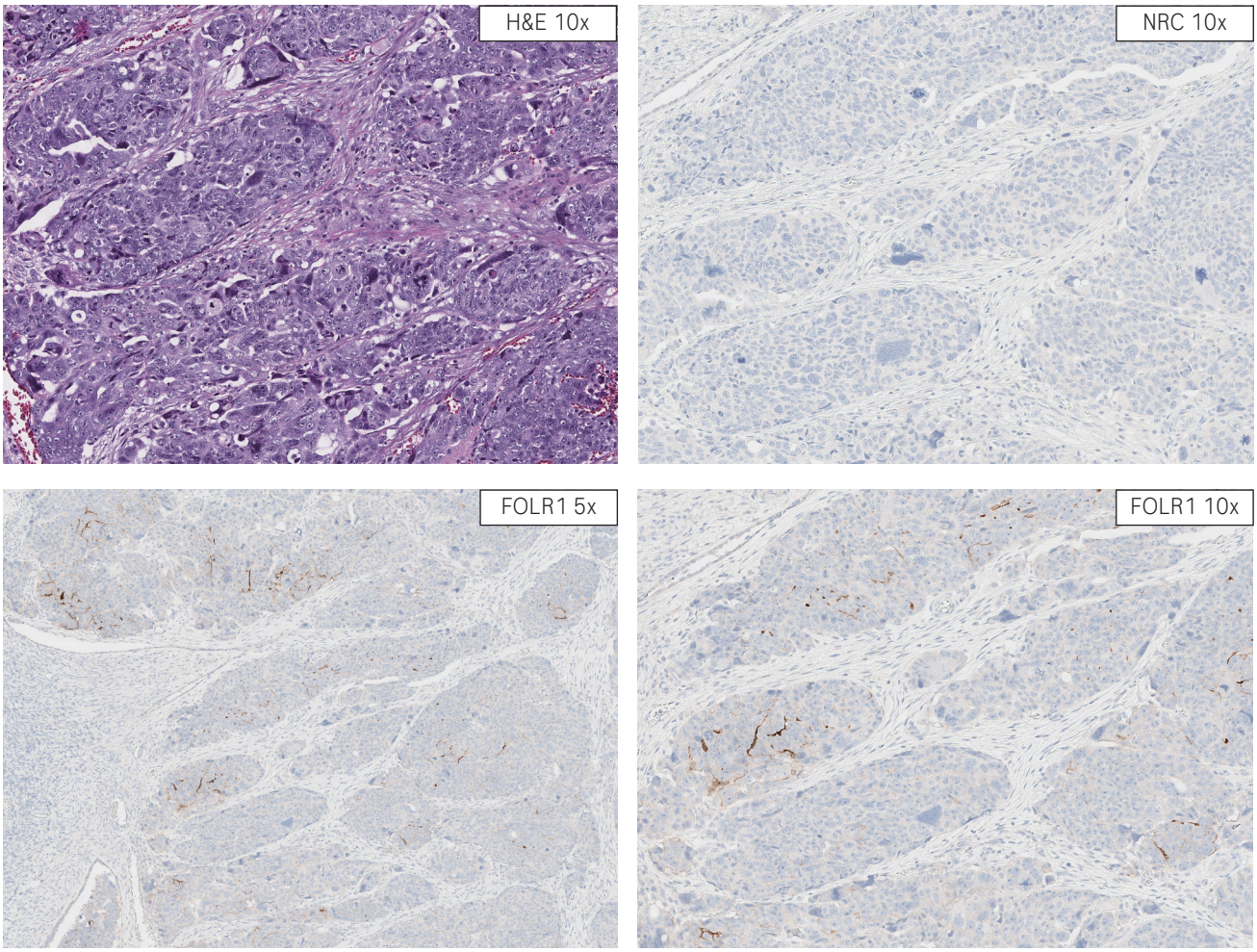
参考画像

陰性例

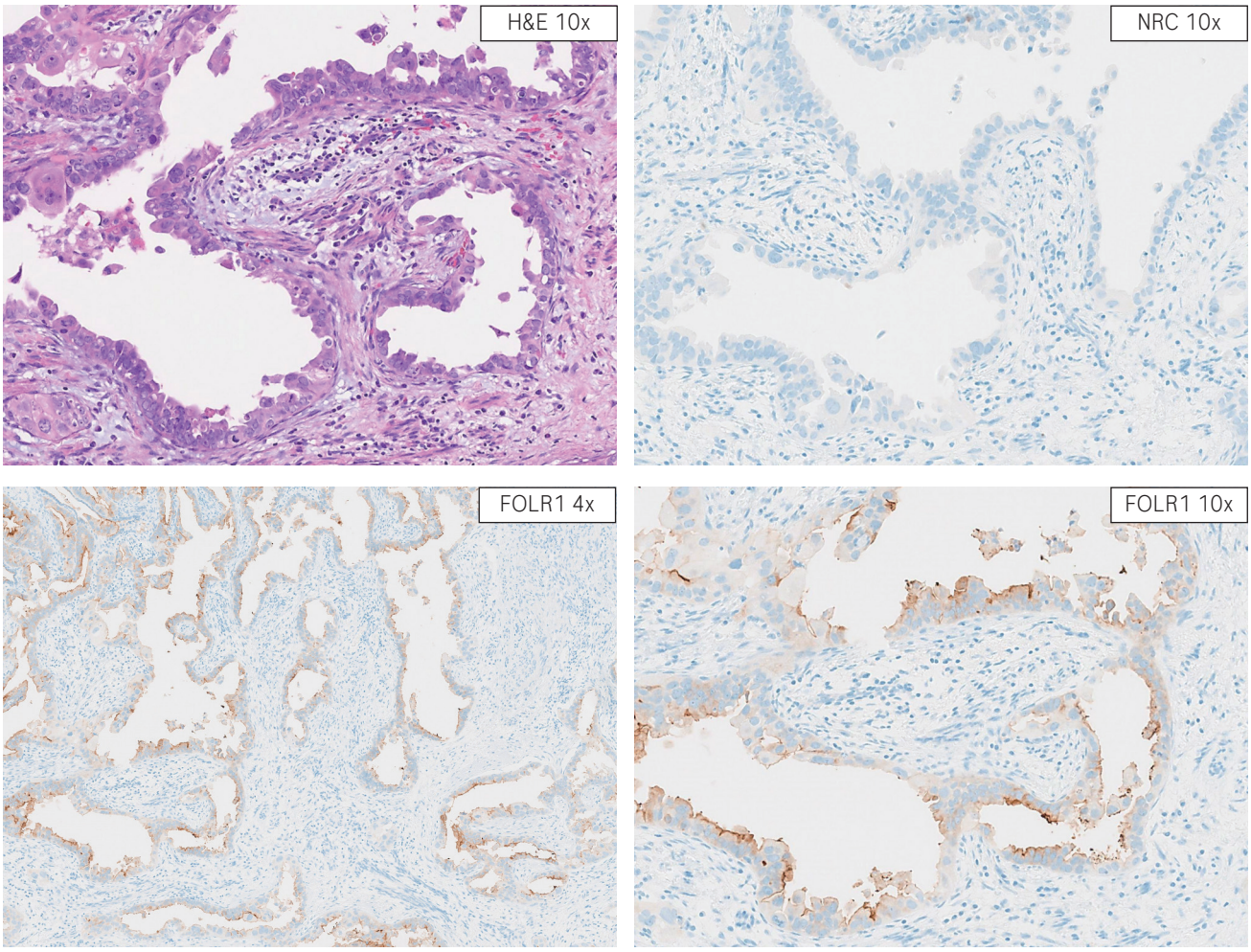
検出可能なシグナルが全く認められないか、中等度（2＋）及び／又は強度（3＋）の細胞膜染色を示す腫瘍細胞の割合が75%未満である場合、**FOLR1陰性**と判定します。



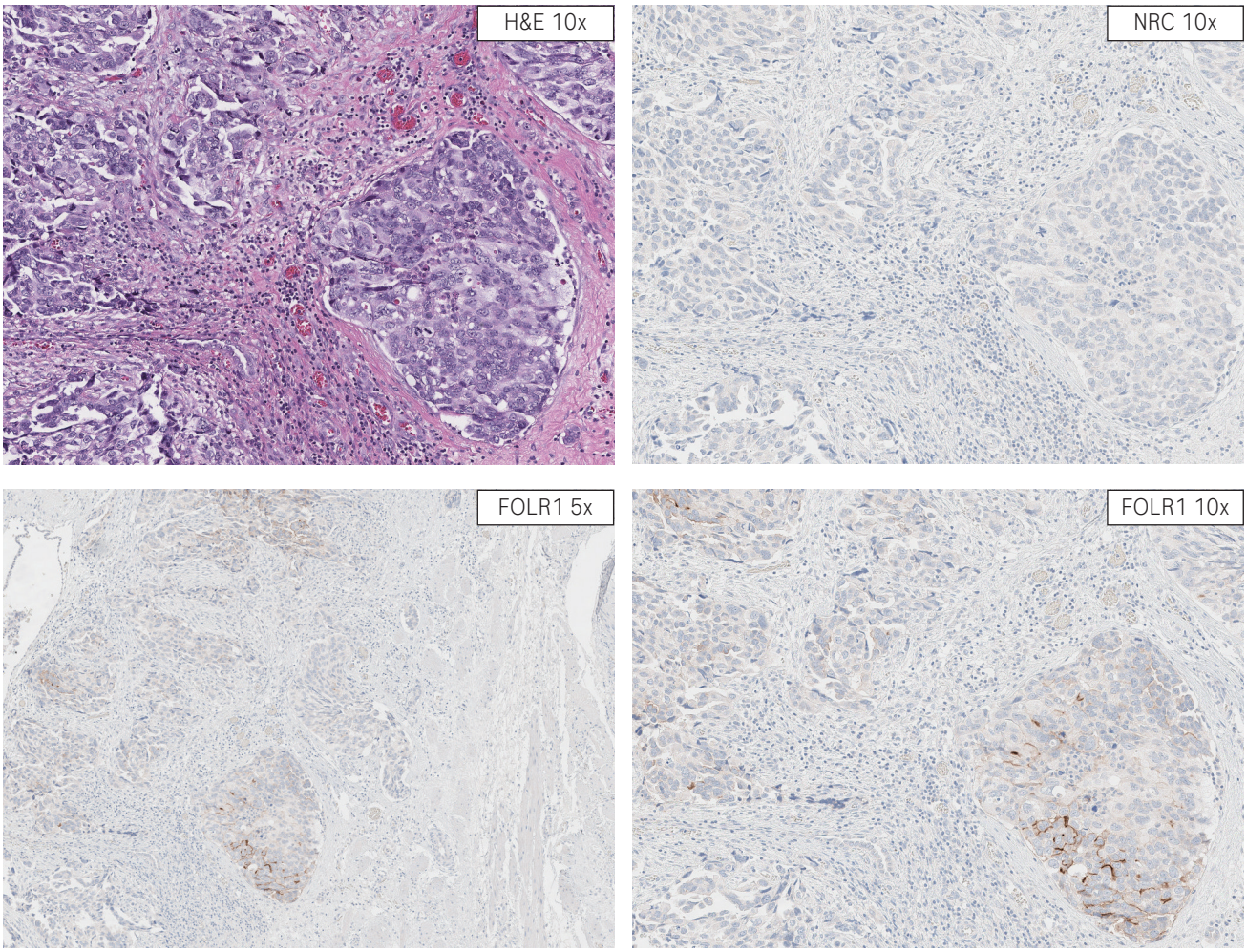
上皮性卵巣癌の陰性症例1： 腫瘍細胞の細胞膜において中等度及び強度の染色が認められない。本症例はFOLR1陰性と判定される。



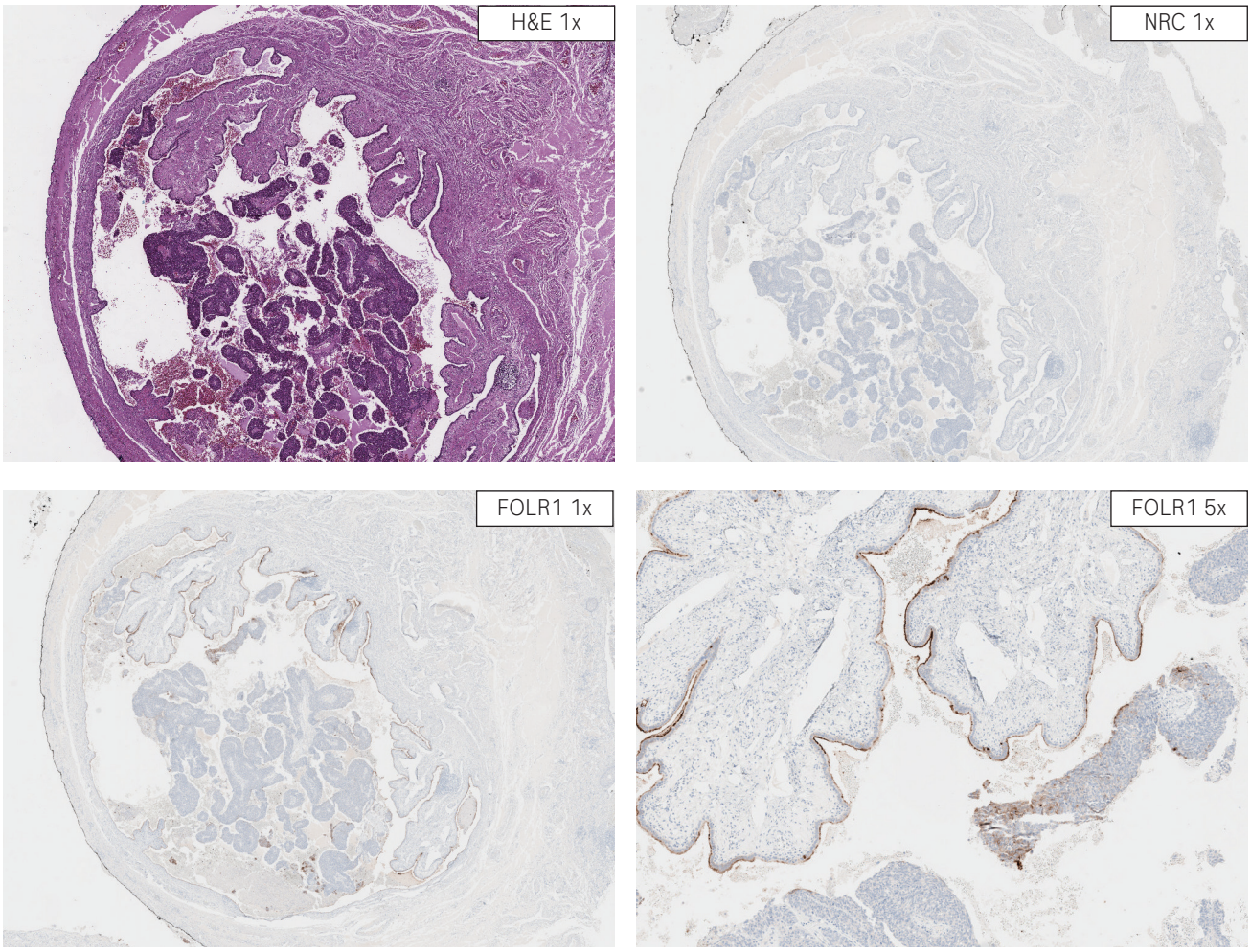
上皮性卵巣癌の陰性症例2： 中等度及び強度の頂端染色が5%の腫瘍細胞に認められる。頂端染色は、腺管/細管の内腔側に面する細胞膜領域における染色を指す。本症例はFOLR1陰性と判定される。



上皮性卵巣癌の陰性症例3： 中等度及び強度の細胞膜染色が40%の腫瘍細胞に認められる。本症例はFOLR1陰性と判定される。



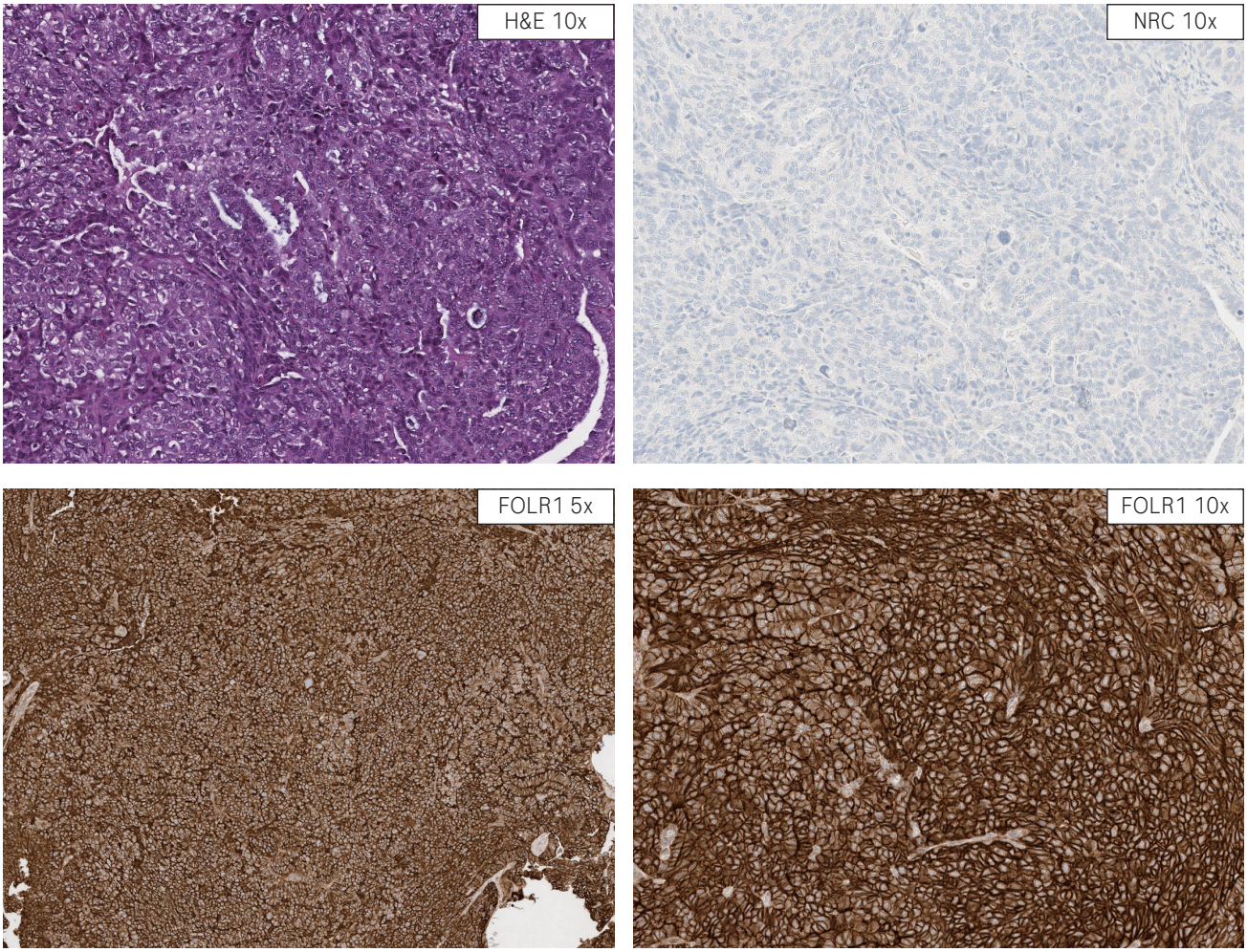
上皮性卵巣癌の陰性症例4： 中等度及び強度の細胞膜染色が5%の腫瘍細胞に認められる。本症例はFOLR1陰性と判定される。



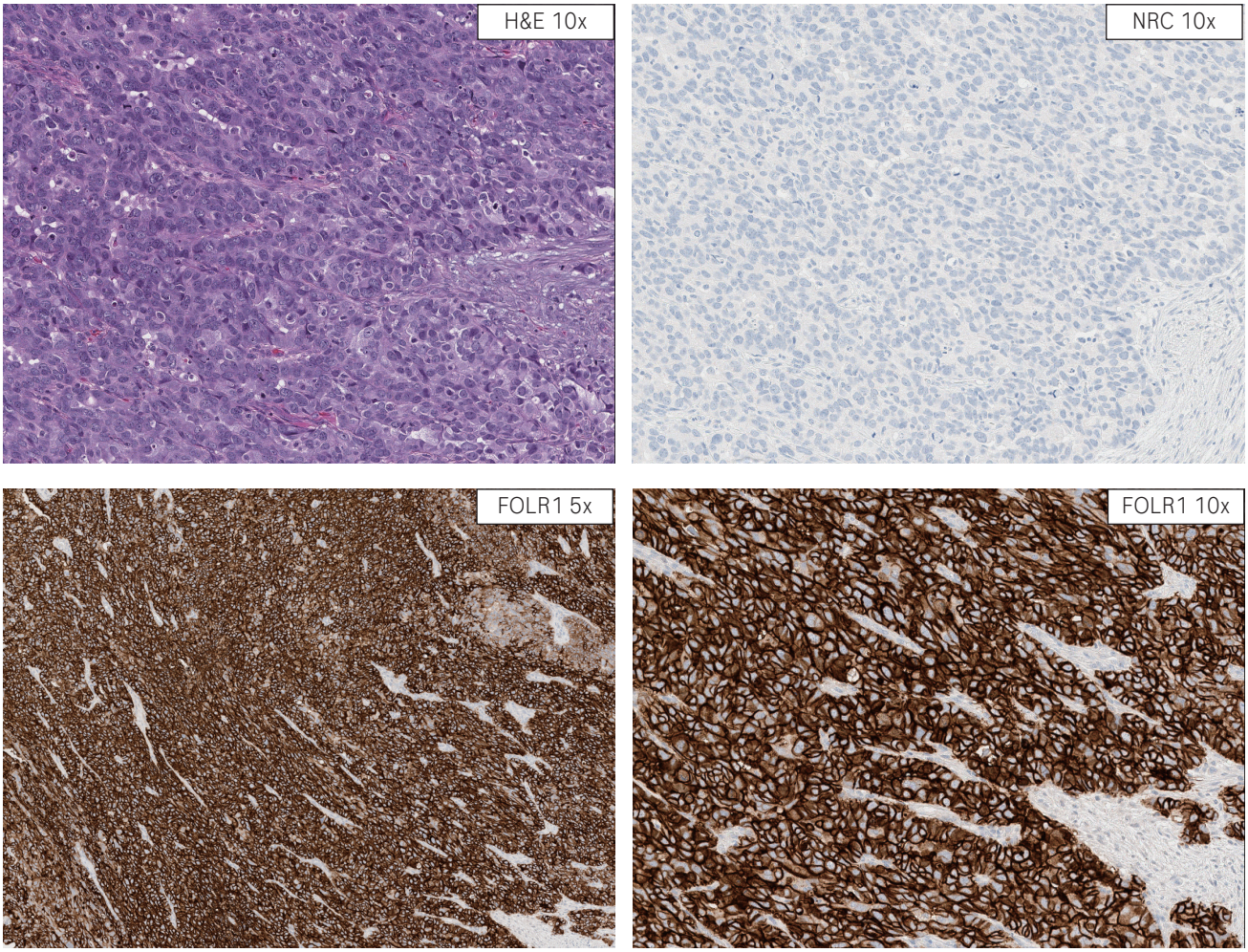
卵管癌の陰性症例5： 中等度及び強度の細胞膜染色が5%の腫瘍細胞に認められる。本症例はFOLR1陰性と判定される。

陽性例

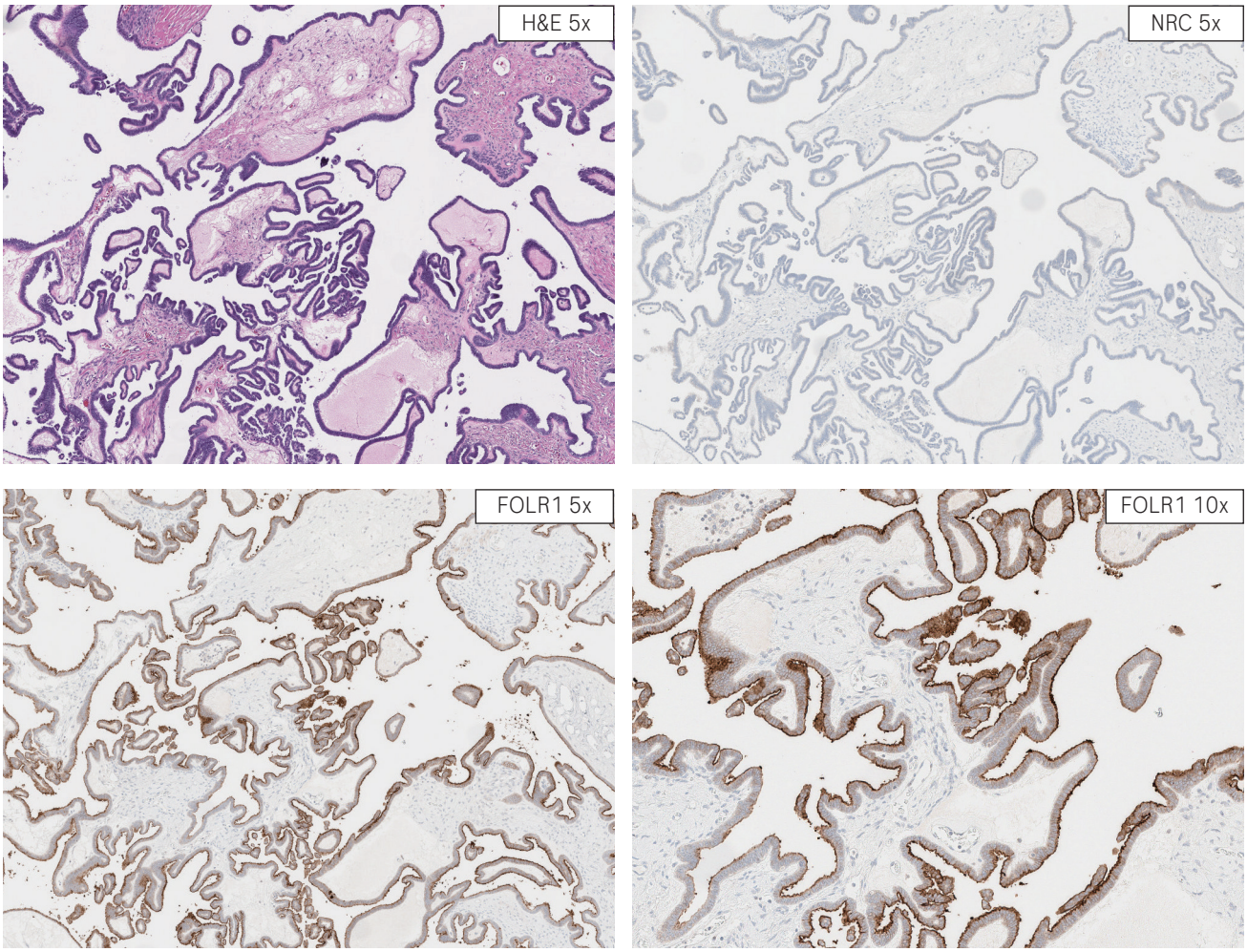
細胞膜に中等度（2＋）及び／又は強度（3＋）の染色が認められる腫瘍細胞が75%以上存在する場合、**FOLR1陽性**と判定されます。



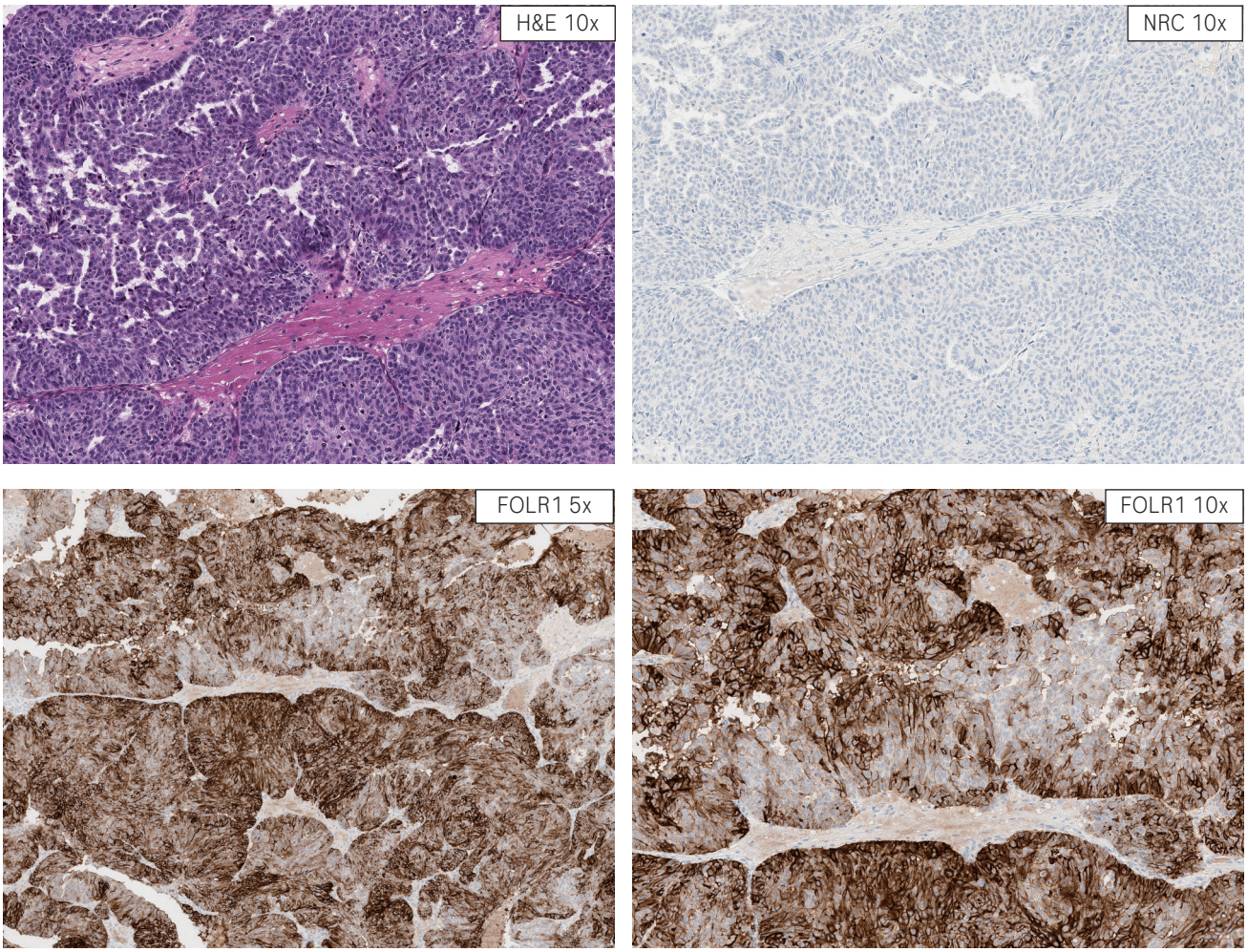
上皮性卵巣癌の陽性症例1：中等度及び強度の、全周性パターンの細胞膜染色がほぼすべての腫瘍細胞（100%）に認められる。本症例はFOLR1陽性と判定される。



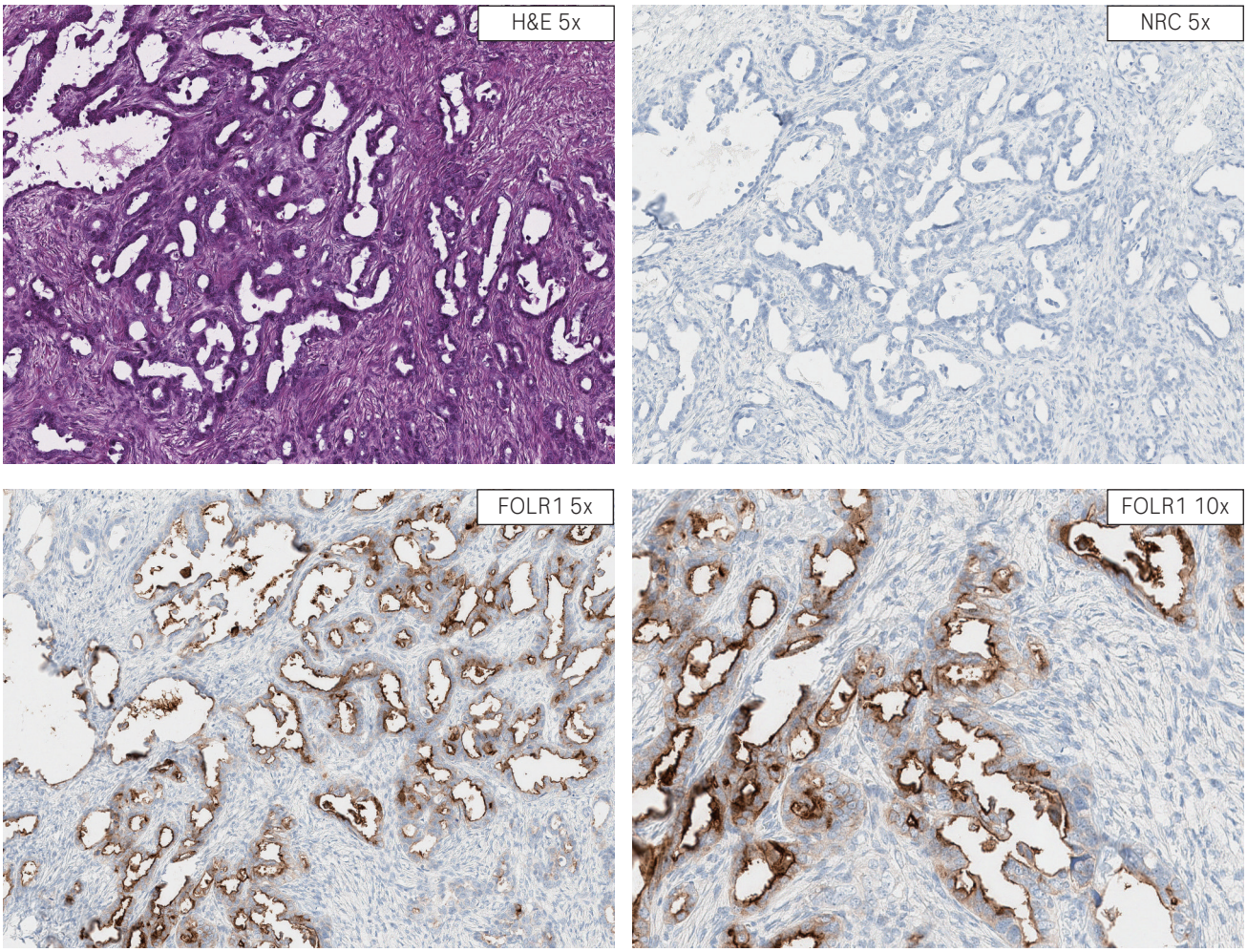
上皮性卵巣癌の陽性症例2： 中等度及び強度の、全周性パターンの細胞膜染色が95%の腫瘍細胞に認められる。本症例はFOLR1陽性と判定される。



上皮性卵巣癌の陽性症例3: 中等度及び強度の頂端染色が80%の腫瘍細胞に認められる。頂端染色は、腺管/細管の内腔側に面する細胞膜領域における染色を指す。本症例はFOLR1陽性と判定される。



上皮性卵巣癌の陽性症例4：中等度及び強度の、全周性パターン及び頂端膜染色を含む細胞膜染色が85%の腫瘍細胞に認められる。本症例はFOLR1陽性と判定される。



上皮性卵巣癌の陽性症例5： 中等度及び強度の頂端膜染色が85%の腫瘍細胞に認められる。本症例はFOLR1陽性と判定される。

判定に苦慮する症例

各症例は、染色された腫瘍細胞の割合に基づいて染色結果が判定されますが、染色が不均一の場合があります。陽性率を判定する際、細胞膜への染色を示す腫瘍細胞の割合を確認するために、スライドを複数の倍率で観察することは、染色された腫瘍細胞の相対的な割合の視覚的推定や、腫瘍細胞と正常細胞の区別に有用です。

ベンタナ OptiView FOLR1 (FOLR1-2.1) で染色されたスライドの大部分は、明らかな陽性又は陰性結果を示しますが、時に染色結果の解釈が困難な症例が見られ、次の原因によって判定に苦慮する場合があります。

・発現の不均一性

FOLR1タンパク発現の不均一性によって細胞膜への染まりもばらつきが生じることがあります。正しくFOLR1陽性率を判定するためには、スライド全体を観察する必要があります。

・細胞質への染色

一部の症例では細胞質への染まりが認められる場合があります。この場合、細胞膜染色の判定が困難となる可能性があります。FOLR1染色スライドを評価するためには、高倍率で観察を行うことが有効です。細胞質への染色はスコアリングに含まれません。

・ドット状の染色

症例によっては、腺腔を満たす暗褐色の分泌物が認められることがあります。このパターンは陽性染色としてスコアに含めます。なお、細胞質中にドット状に認められる染色は陽性には含めません。

・組織学的アーチファクト又は染色上のアーチファクト

検体処理及び薄切工程などに起因する組織学的なアーチファクトが、FOLR1スコアリングを複雑化させる可能性があります。これらのアーチファクトには、固定に起因するエッジ効果、DABトラッピング、部分的な染色欠損、剥がれによる組織切片の欠損などが含まれますが、これらに限定されるものではありません。場合によっては、新たな切片の再染色又は新たな検体の取得が必要になります。

・カットオフ値付近の症例

FOLR1染色率が陽性と陰性の境界 (カットオフ値の±10%) にある症例が見られます。このような症例において、染色された腫瘍細胞の割合を推定する際に特に注意が必要です。腫瘍全体を評価できる倍率でスライド全体を観察することが有用となる場合があります。

・頂端染色

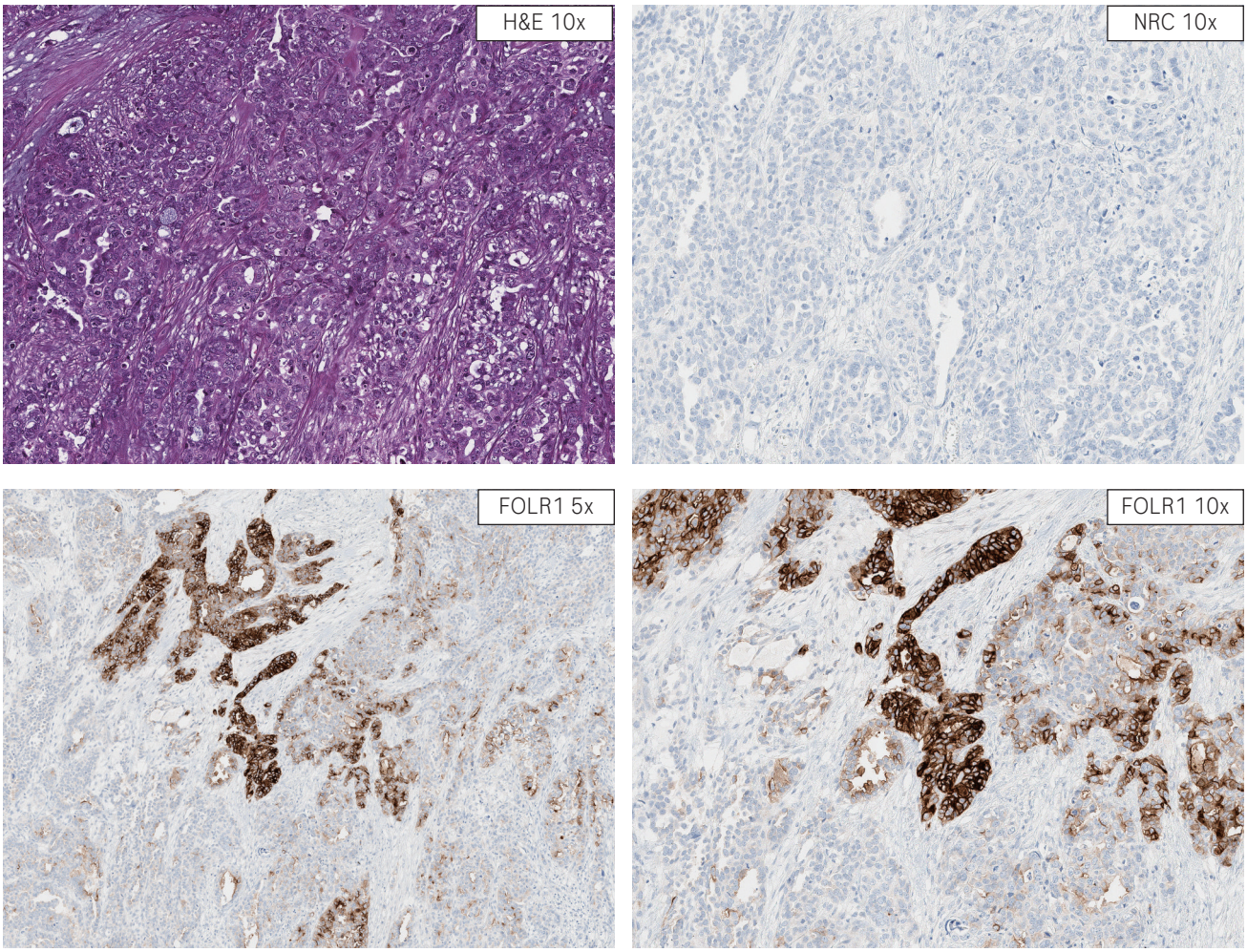
頂端染色又は管腔染色が見られることがあります。頂端染色又は管腔染色は、腺管又は細管の内腔側に面する細胞膜部分の染色と定義されます。一方、側方・基底膜側染色は、管腔から離れた位置 (すなわち側方・基底部) の細胞膜部分の染色を指します。この染色パターンは陽性染色としてスコアリングに含めます。

・非特異的なバックグラウンド染色

一部の標本では、原因不明の非特異的なバックグラウンド染色が見られる場合があります。そのため、FOLR1染色スライドを評価する際に、陰性コントロールスライドと比較し、非特異的なバックグラウンド染色の強度を判断する必要があります。

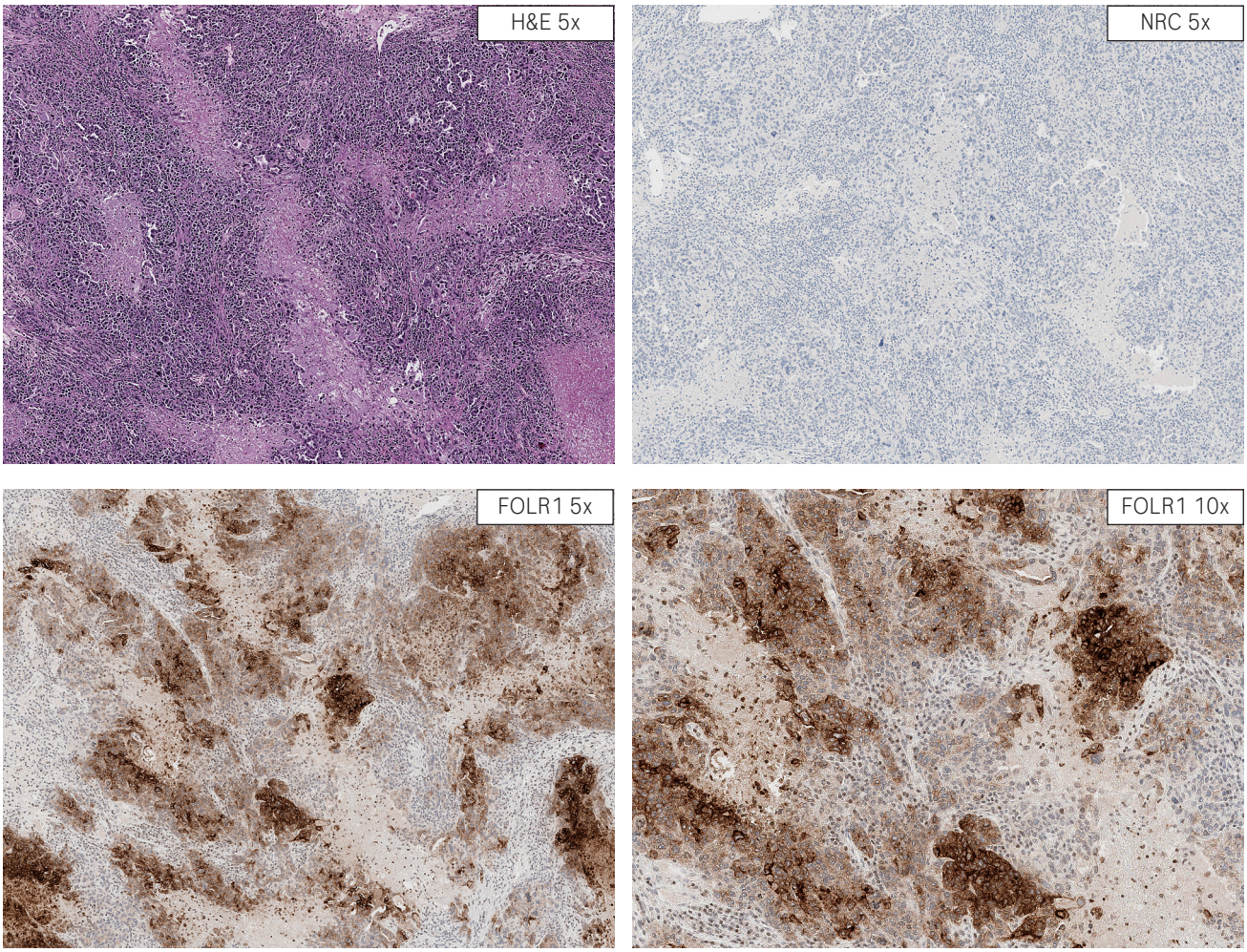
次ページ以降に、判定に苦慮する症例を示します。FOLR1染色画像のスコアは、低倍率画像を用いて算出しました。

不均一なFOLR1発現



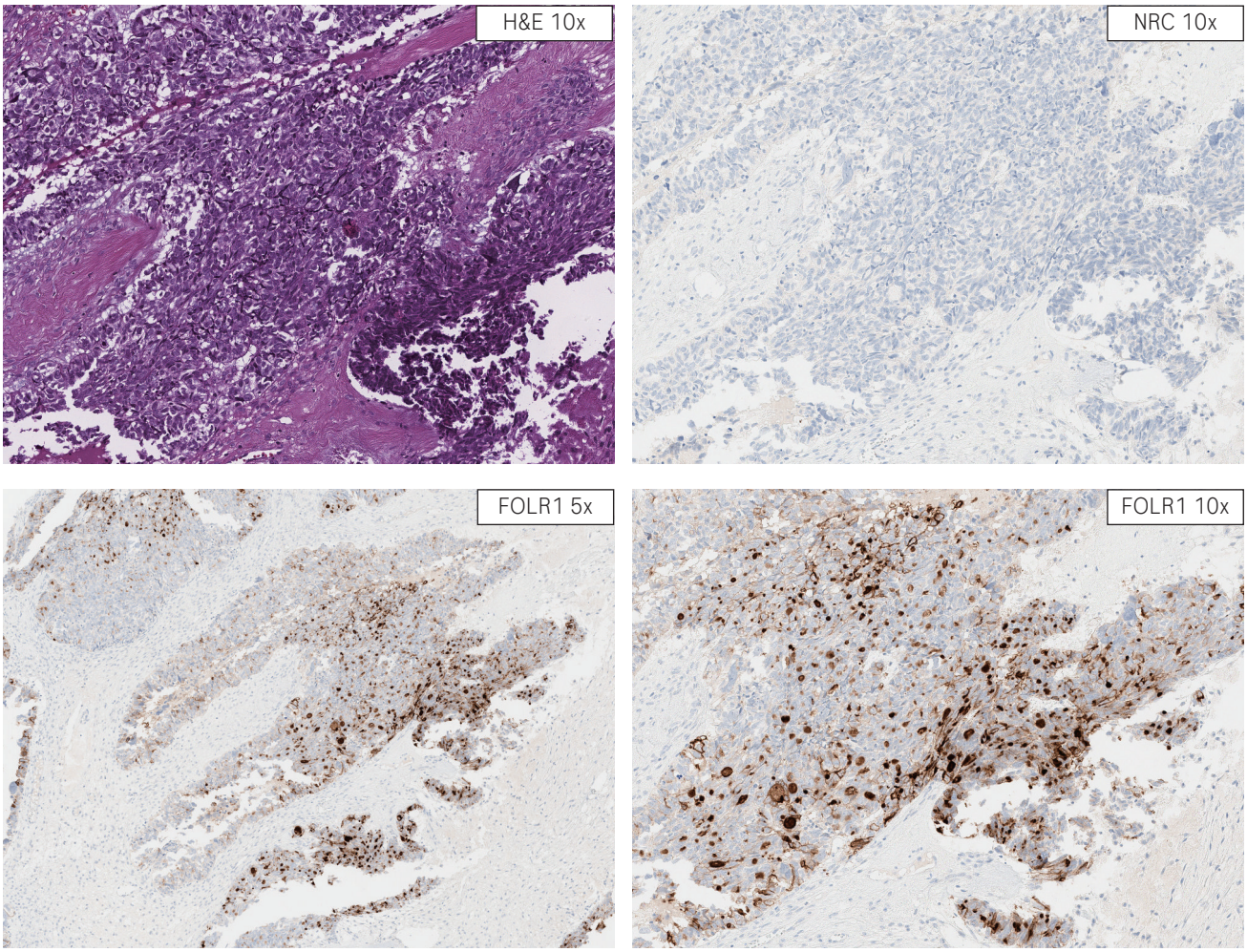
判定に苦慮する症例1： 異なる染色強度が混在している。腫瘍細胞の約40%に中等度及び強度の細胞膜染色が認められる。本症例はFOLR1陰性と判定される。

細胞質へのFOLR1染色



判定に苦慮する症例2: 腫瘍細胞の約55%に中等度及び強度の細胞膜染色が認められるが、細胞質染色も認められる。細胞質への染まりはFOLR1スコアリングには含めない。細胞質染色は細胞膜染色の評価を妨げる可能性がある。本症例では、細胞質染色は認められるものの細胞膜染色の評価が可能である。細胞膜が染色された腫瘍細胞の割合が75%未満であるため、本症例はFOLR1陰性と判定される。

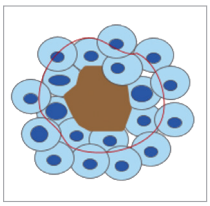
ドット状の染色



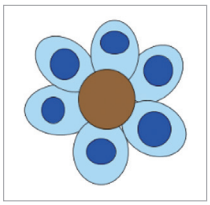
判定に苦慮する症例3: ドット状の染色が認められる。これらはFOLR1スコアリングに含める。この画像では、中等度及び強度の細胞膜への染色を有する腫瘍細胞の割合が約70%であるため、本症例はFOLR1陰性と判定される。

・腺腔内ドット状の染色

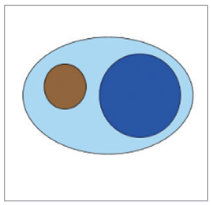
症例によっては、腺腔内が暗褐色の分泌物で満たされている染色を認めることがあります。
この場合、腺腔を取り囲む腫瘍細胞を一層のみすべて陽性とカウントします。
染色の強さにばらつきがある場合は、最も強い強度を全体のスコアとします。



なお、細胞質中にドット状に認められる染色は陽性には含めません。

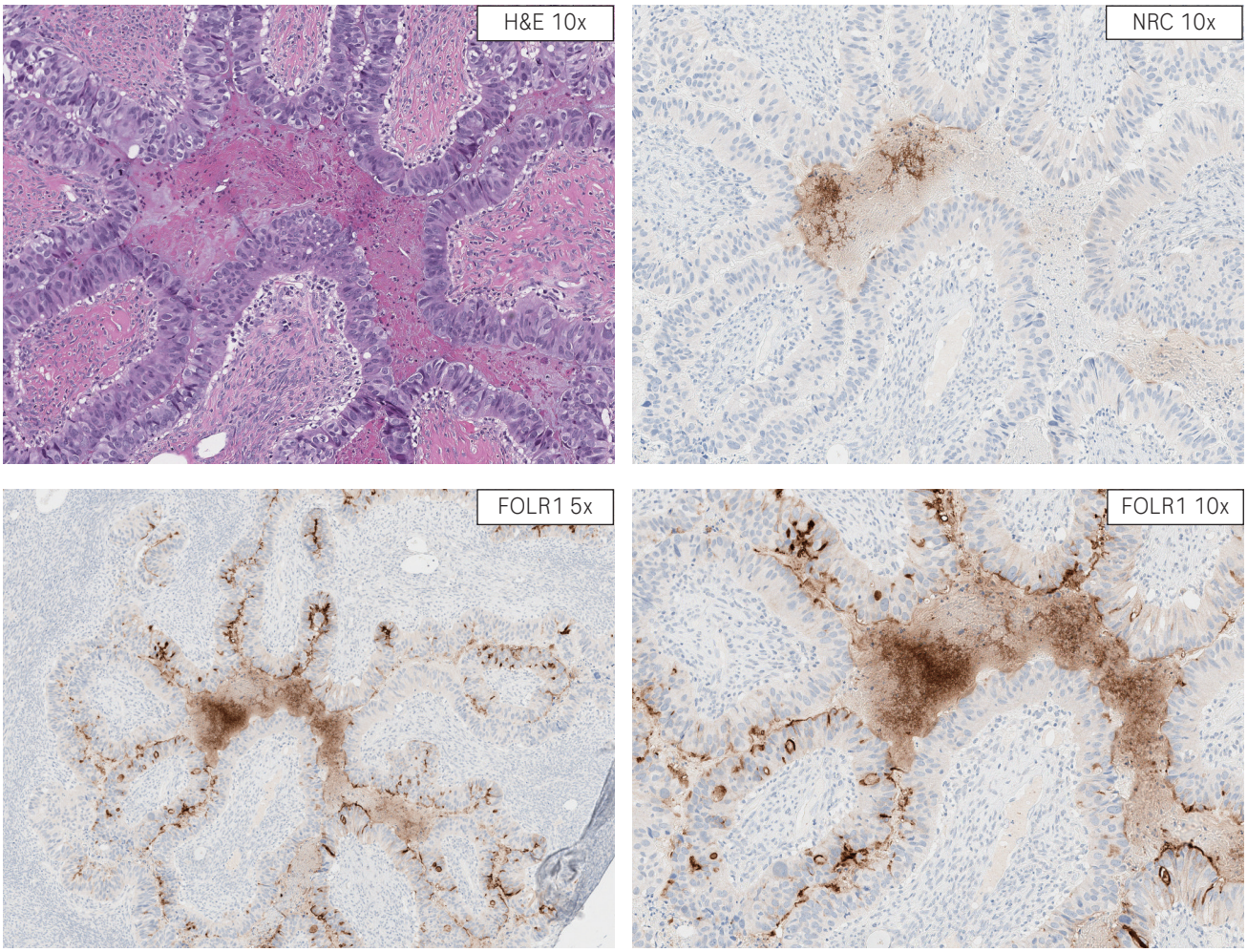


【陽性に含める】



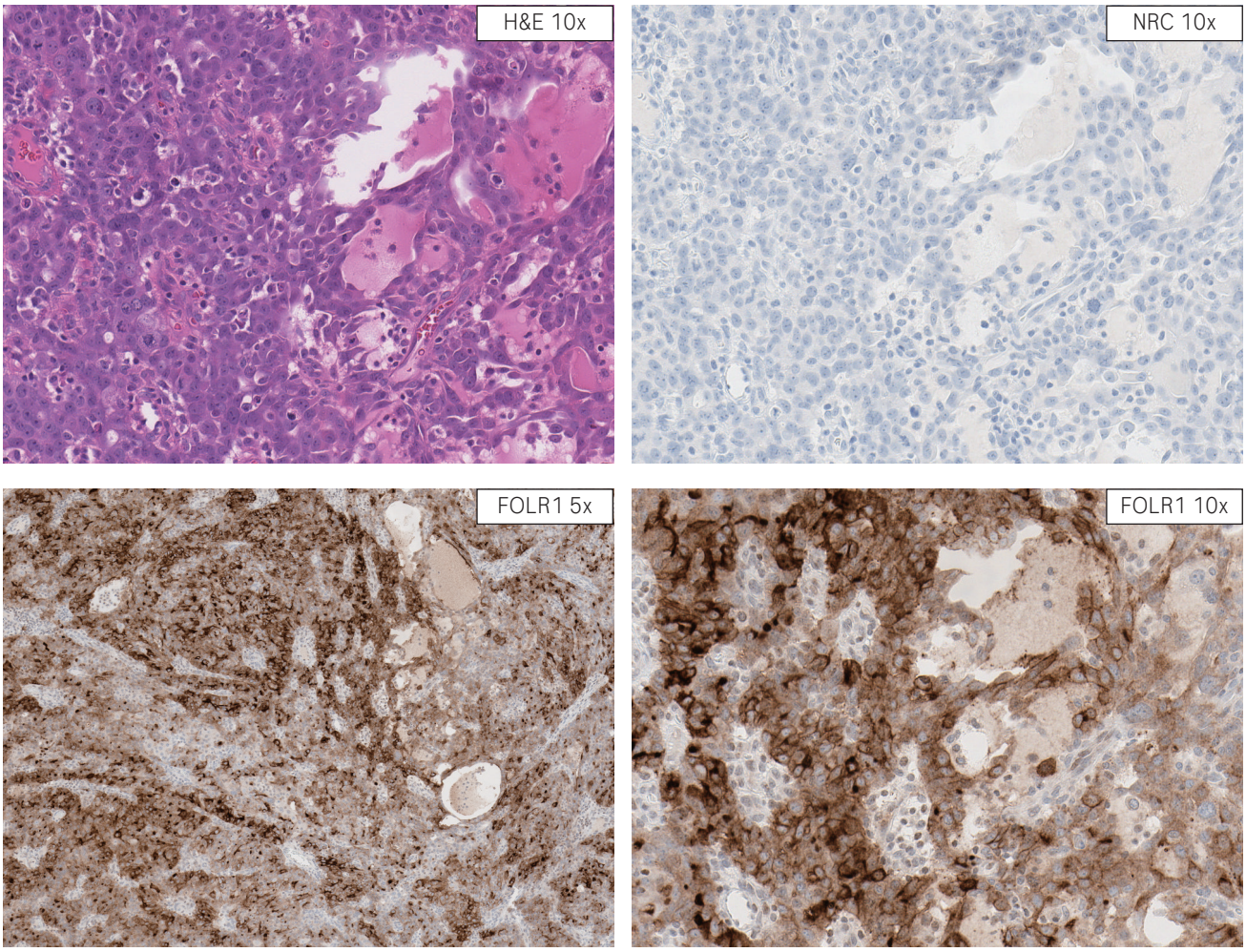
【陽性に含めない】

染色アーチファクト



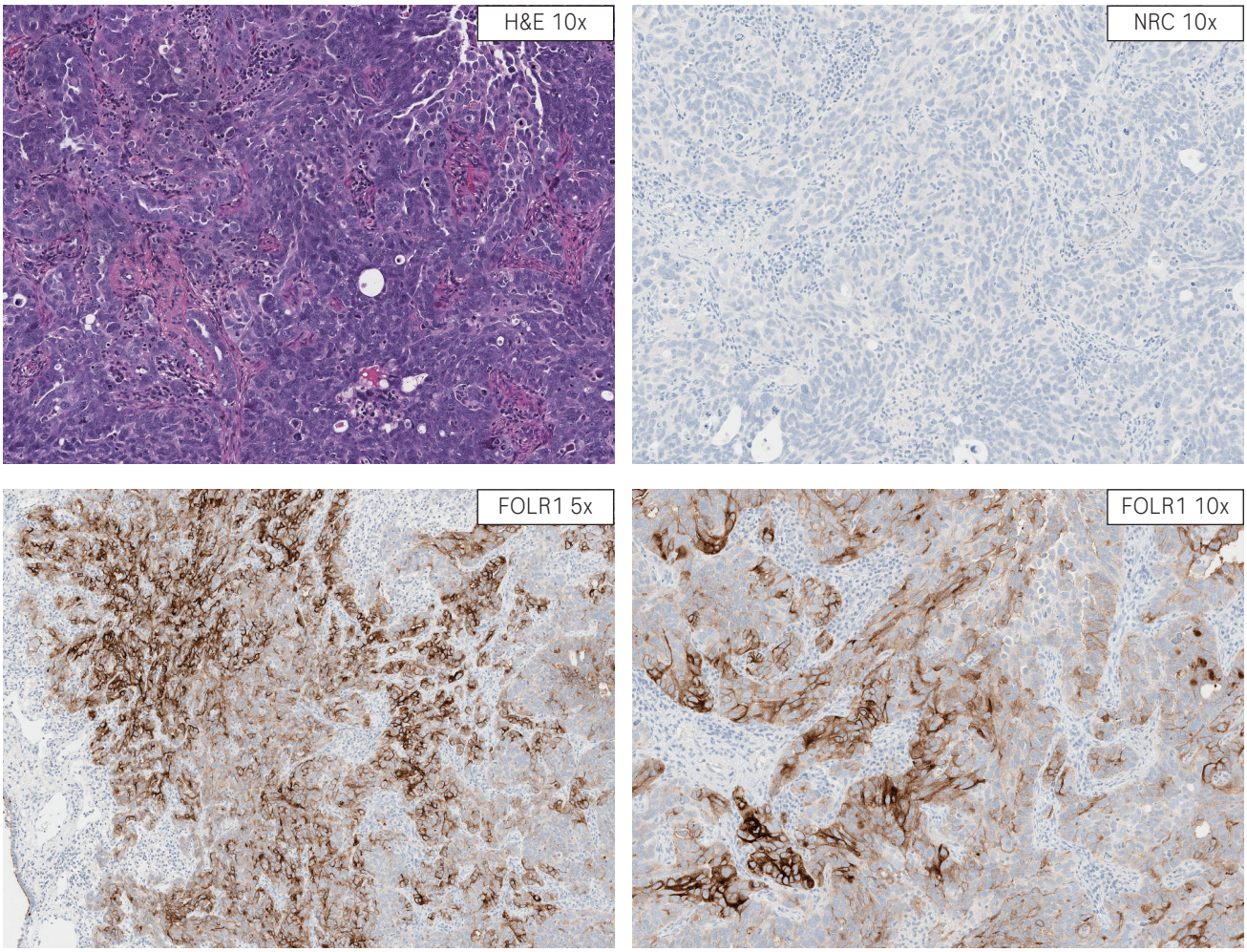
判定に苦慮する症例4： 染色アーチファクトであるDABトラッピングが認められる。これはFOLR1スコアリングには含めない。陰性コントロールスライドと比較して、中等度及び／又は強度のFOLR1細胞膜染色が主に頂端で認められるが、染色された腫瘍細胞の割合が75%未満であるため、本症例はFOLR1陰性と判定される。

カットオフ値付近の症例



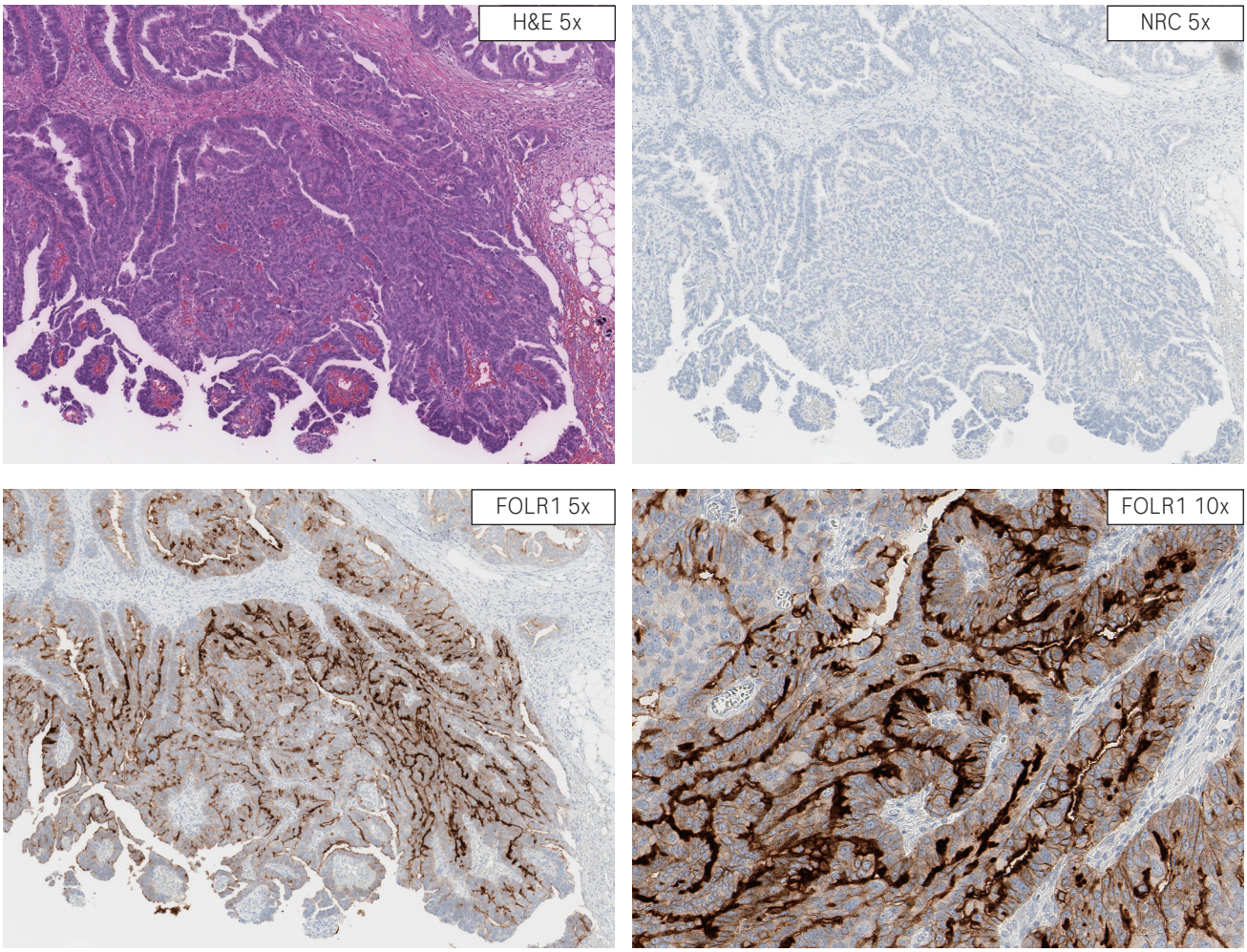
判定に苦慮する症例5： 中等度及び強度の細胞膜染色が認められ、FOLR1染色の陽性率はカットオフ値である75%付近にある。この画像では、腫瘍細胞の75%に中等度及び強度の細胞膜染色が認められる。75%がカットオフ値であるため、本症例は、FOLR1陽性と判定される。

カットオフ値付近の症例



判定に苦慮する症例6： 中等度及び強度の細胞膜染色が認められ、FOLR1染色の陽性率はカットオフ値である75%付近にある。この画像では、腫瘍細胞の70%に中等度及び強度の細胞膜染色が認められる。75%がカットオフ値であるため、本症例は、FOLR1陰性と判定される。

頂端染色



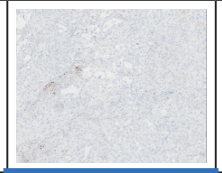
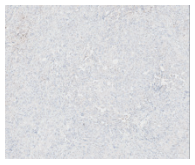
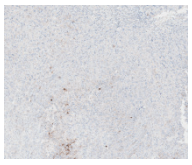
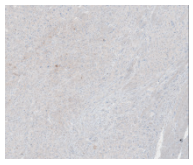
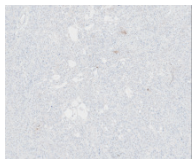
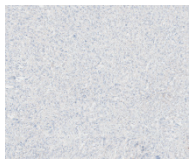
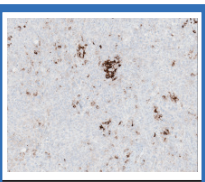
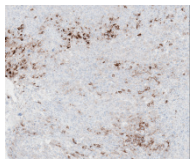
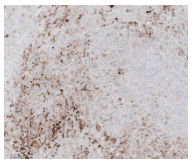
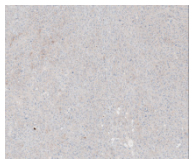
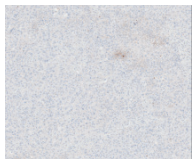
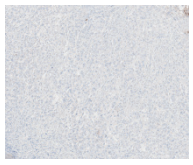
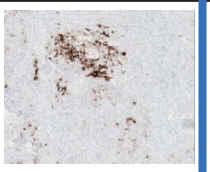
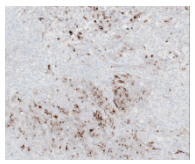
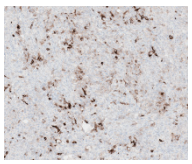
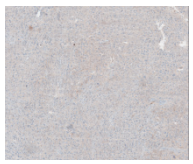
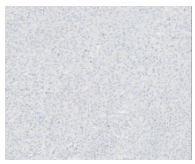
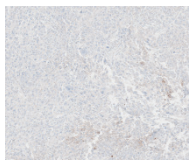
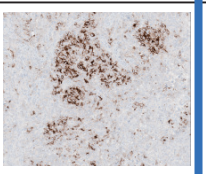
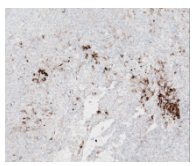
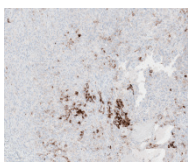
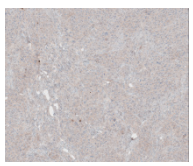
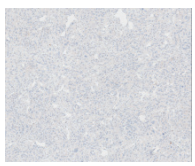
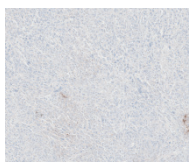
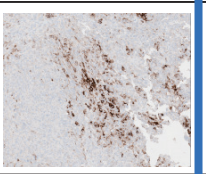
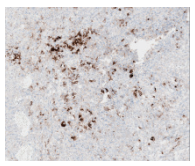
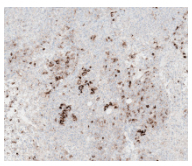
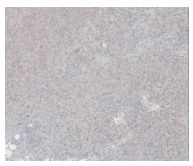
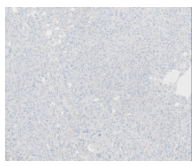
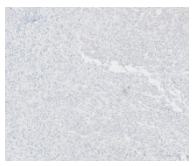
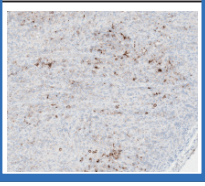
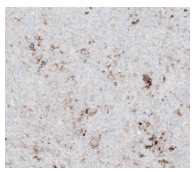
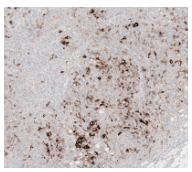
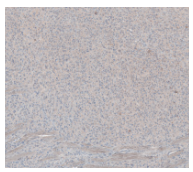
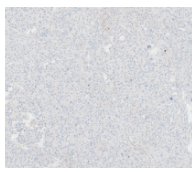
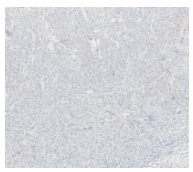
判定に苦慮する症例7: 中等度及び強度の頂端染色が腫瘍細胞の80%以上に認められる。頂端染色とは、腺管/細管の内腔に面する細胞膜部分の染色と定義される。本症例はFOLR1陽性と判定される。

プレアナリシスの影響

最適な染色結果を得るための適切な固定条件

ロシュ社では10%中性緩衝ホルマリンを用いた6〜72時間の固定（下図青枠内）を推奨しています。染色性における固定液と固定時間の影響については、**表5**をご参照ください。

表5：異なる固定液及び固定時間におけるベンタナ OptiView FOLR1（FOLR1-2.1）による前立腺癌ゼノグラフト組織の染色

固定時間（hr.）	固定液					
	10% 中性緩衝ホルマリン	亜鉛ホルマリン**	Z-5**	PREFER固定液**	AFA**	95%エタノール**
1*						
6						
12						
24						
48						
72						

以下の固定液と固定時間は推奨されません：

* 6時間未満の固定は推奨されません。

** PREFER固定液及びAFA（染色が弱い）を含めたアルコール系固定液の使用は推奨されません。腫瘍細胞の染色率におけるばらつきや、FOLR1の発現状態を変化させる可能性があるため、亜鉛ホルマリン又はZ-5の使用は推奨されません。

薄切済み未染スライドの安定性

ロシュ社は、薄切後45日間以上保存された未染スライドを、ベンタナ OptiView FOLR1 (FOLR1-2.1) アッセイに用いるべきではないと定めています。このデータは10%中性緩衝ホルマリンにて検証されたものであり、異なる固定液での未染スライドの安定性については検証を行っていません。そのため、10%中性緩衝ホルマリン以外の固定液の場合、45日が薄切後未染スライドの保存期間の基準にならない可能性があります。

参考文献

1. Sudimack J, Lee RJ. Targeted drug delivery via the folate receptor. Adv Drug Deliv Rev. 2000; 41 (2) : 147-162.
2. Kelemen LE. The role of folate receptor α in cancer development, progression and treatment: cause, consequence or innocent bystander? Int J Cancer. 2006; 119 (2) : 243-250.
3. Elnakat H, Ratnam M. Distribution, functionality and gene regulation of folate receptor isoforms: implications in targeted therapy. Adv Drug Deliv Rev. 2004; 56 (8) : 1067-1084.
4. Hilgenbrink AR, Low PS. Folate receptor-mediated drug targeting: from therapeutics to diagnostics. J Pharm Sci. 2005; 94 (10) : 2135-2146.
5. 日本婦人科腫瘍学会 編. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン2025年版. 金原出版, 2025. p22.
6. López-Guerrero JA, Romero I, Poveda A. Trabectedin therapy as an emerging treatment strategy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. Chin J Cancer. 2015. 34 (1) : 41-49.
7. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. Ann Oncol. 2012; 23 (10) : 2605-2612.

VENTANA はロシュの登録商標です

Published by
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
〒108-0075 東京都港区港南1-2-70
https://www.roche-diagnostics.jp
0120-600-152

diagnostics.roche.com

326043001A

