

ケラチン sub type と病理診断への応用

山梨大学医学部附属病院病理部

弓納持 勉

はじめに

サイトケラチン（単にケラチンとも言い、本文中ではケラチンを用いる）は全ての上皮に存在し、腫瘍化に伴っても安定した発現がみられ、上皮性のマーカーとして幅広く用いられている。ケラチンは現在 20 種類の sub type に分類されており、それぞれの特性を理解することにより、様々な上皮細胞の特徴や腫瘍の組織型を推測することが可能となる。

1. ケラチンの特性

ケラチンは上皮細胞の種類やその成熟段階により、構成成分に違いがみられる。また、等電点の違いにより酸性で分子量の小さいタイプ I と、塩基性で分子量の大きいタイプ II とに分けられ、それぞれペアを作っている。更に、分子量の違いにより、高分子および低分子ケラチンに分類され、高分子ケラチンは扁平上皮に、低分子ケラチンは腺細胞に主に認められる。

図 1 にケラチンの分類を示した。

1) 高分子ケラチン^{注1}

タイプ I ケラチンの No.10 から No.16 までと、タイプ II ケラチンの No.1 から No.6 まで。

2) 低分子ケラチン^{注2}

タイプ I ケラチンの No.17 から No.19 までと、タイプ II ケラチンの No.7 および No.8。

注 1：図 1 には記載されていないが、ケラチン No.11 はタイプ I の高分子ケラチンに含まれる。

注 2：図 1 には記載されていないが、ケラチン No.20 はタイプ I の低分子ケラチンに含まれる。

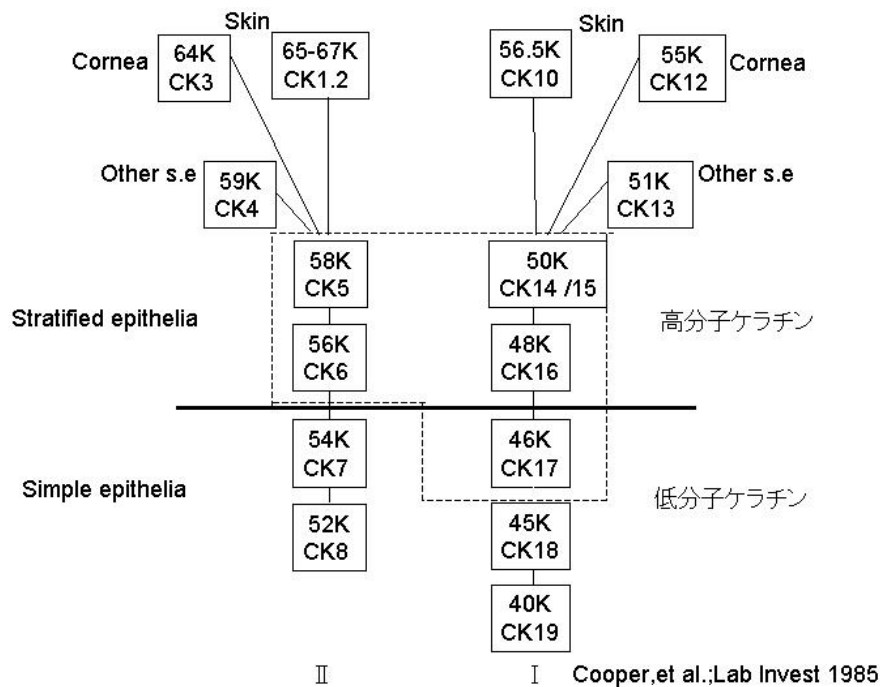


図. 1 ケラチンの分類

2. 扁平上皮におけるケラチン抗体の選択

扁平上皮系のマーカーとして高分子ケラチンを選択することは必要であるが、細胞の分化に伴いケラチンの発現様式が異なっているため、抗体の選択が重要となる。ケラチン No. 1/2 および 10 は扁平上皮に特徴的な sub type であるが、これは角化細胞に認められるため、扁平上皮のマーカーとしては非常に特異性が高い。しかし、分化した扁平上皮細胞は組織学的に明確なため、免疫組織学的に検索する必要性は低く、応用範囲は狭いものになってしまう。また、ケラチン No.4 および 13 は基底細胞では発現がみられないが、傍基底から表層細胞まで広範な発現を示し、非腫瘍部の扁平上皮のマーカーとしては最も有用である。それに対し、ケラチン No.5,14/15 は基底細胞から傍基底細胞で発現がみられるが、細胞の分化に伴い発現がみられなくなる。それでは扁平上皮癌に应用する場合、どちらの sub type に対する抗体を選択すべきであろうか。腫瘍細胞に应用する場合はより幼弱な細胞に発現する sub type に対する抗体を選択すべきで、扁平上皮癌のマーカーとしてはケラチン No.5, 14/15 を認識する抗体が最も有用となる。

3. 腺細胞におけるケラチン抗体の選択

腺細胞の検索には低分子ケラチンが有用であるが(図2)、細胞の種類により含まれる sub type が異なっているため扁平上皮と同様、抗体の選択が重要となる。ケラチン No.8 および 18 はほとんどの腺細胞に認められるため、腺細胞のマーカーとしては最も優れている。それに対し、ケラチン No.7 は腺細胞に対する特異性は高いが、腺細胞の種類によってはその発現が限られているため、注意が必要である。呼吸器系や婦人科領域ではケラチン No.7 は安定した発現がみられるが、消化器系では発現が限られているものがあり、特に大腸癌では陰性となる症例がみられる。従って、ケラチン No.7 が陰性となる腺癌が認められた場合、大腸癌の可能性が高くなる。しかし、我々の検討では大腸癌の半数以上の症例でケラチン No.7 の発現を認めており、陽性となる大腸癌の存在を認識しておくべきである。低分子ケラチンの No.19 は扁平上皮にも広範な発現がみられるため、上皮性のマーカーとしては優れているが腺細胞のマーカーとしては不適切である。しかし、肝細胞癌と肝内胆管癌の鑑別には有用な抗体となる。肝細胞はケラチン No.8,18 が、肝内胆管には更に No.7,19 が含まれており腫瘍化に伴っても同様な発現がみられ、これらを認識する抗体を組み合わせることにより両者の鑑別が可能となる。すなわち、肝内胆管癌ではケラチン No.8,18 および No.7,19 が陽性となるが、肝細胞癌ではケラチン No.7,19 が陰性となり、両者の鑑別が可能となる。

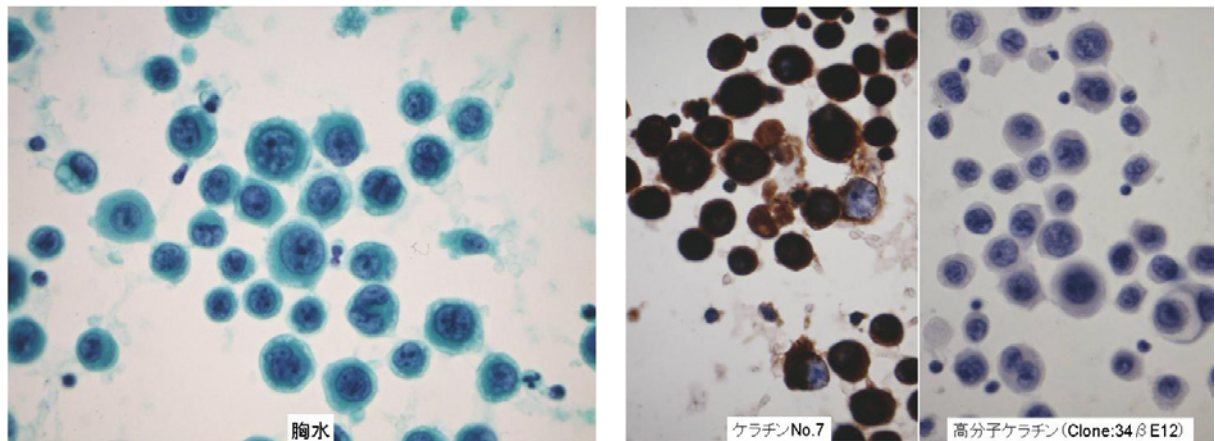


図. 2

大小不同が著明で、クロマチンの増量した異型細胞が孤立散在性に認められる。扁平上皮癌、低分化型腺癌および悪性中皮腫が疑われる。免疫組織学的にケラチン No.7 が陽性、高分子ケラチンを認識するクローン：34βE12 が陰性となり、低分化型腺癌と診断される。

4. 中皮細胞および尿路上皮におけるケラチン抗体の選択

中皮細胞はケラチンの染色性からは、腺細胞に特徴的な反応と扁平上皮細胞に特徴的な反応の二相性を見ることが出来る。すなわち、腺細胞に特徴的な低分子ケラチンに対する反応と扁平上皮の基本となるケラチン No.5,14/15 に対する反応とが共に含まれている。

近年問題となっている悪性中皮腫においても同様な発現を示し、高分子および低分子ケラチンが共に安定した発現がみられた場合、悪性中皮腫を推測することが可能である（図3）。

尿路上皮も中皮細胞と同様、高分子および低分子ケラチンにより構成されている。高分子ケラチンは基底細胞に、低分子ケラチンの No.7,8,18,19 は全層に、ケラチン No.20 はアンブレラ細胞のみが陽性となる。腫瘍化に伴うケラチンの発現様式は、一般的には正常細胞の幼弱な細胞に認められる sub type が広範な発現を示すが、尿路上皮癌では特殊な発現様式がみられる。すなわち、腫瘍化に伴い基底細胞に含まれる sub type の広範な発現が予測されるが、尿路上皮癌ではアンブレラ細胞に認められるケラチン No.20 が逆に広範な発現を示すようになる。

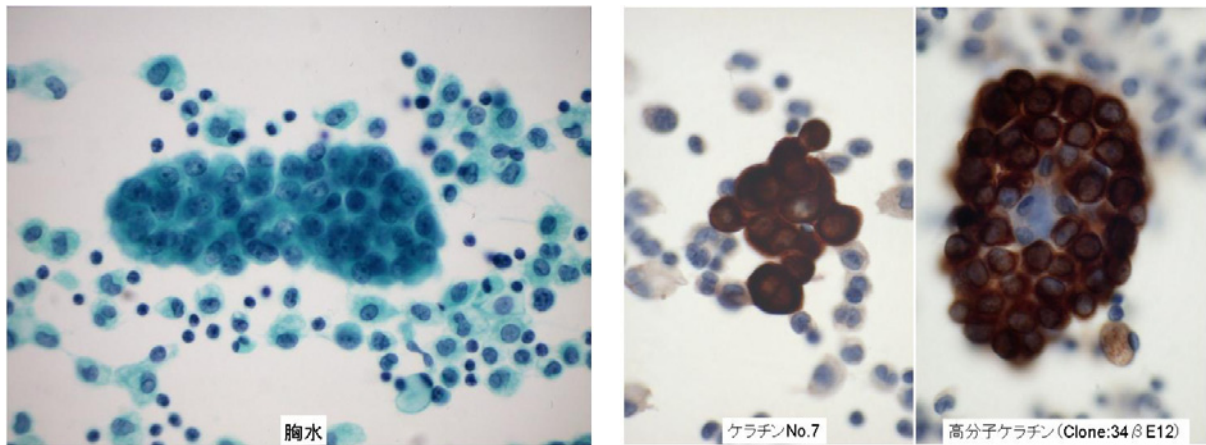


図. 3

結合性の保たれた細胞集塊が認められる。細胞診では腺癌が最も疑われるが、ケラチンの染色性からは高分子および低分子ケラチンが共に陽性となり、悪性中皮腫と診断される。

5. その他の応用例

前立腺では基底細胞との二相性を確認することで良悪性の鑑別が可能となる。この基底細胞には高分子ケラチンおよび低分子ケラチンが含まれているが、腺細胞には高分子ケラチンが含まれていないため、高分子ケラチンを用いることにより基底細胞を特異的に認識することが可能となる。乳腺においても筋上皮細胞の確認に同様な使用法が可能となり、良悪性の鑑別に有用である（図4）。

また、Paget 細胞の検索として PAS 染色が古くから用いられているが、抗ケラチン抗体を用いても可能となる。皮膚の表皮には低分子ケラチンが含まれていないため、付属腺以外に低分子ケラチンが陽性となる細胞は認められない。しかし、Paget 細胞には低分子ケラチンが含まれているため、表皮内に低分子ケラチンが陽性となる細胞が認められた場合、Paget 細胞を特異的に認識することが可能である（図5）。

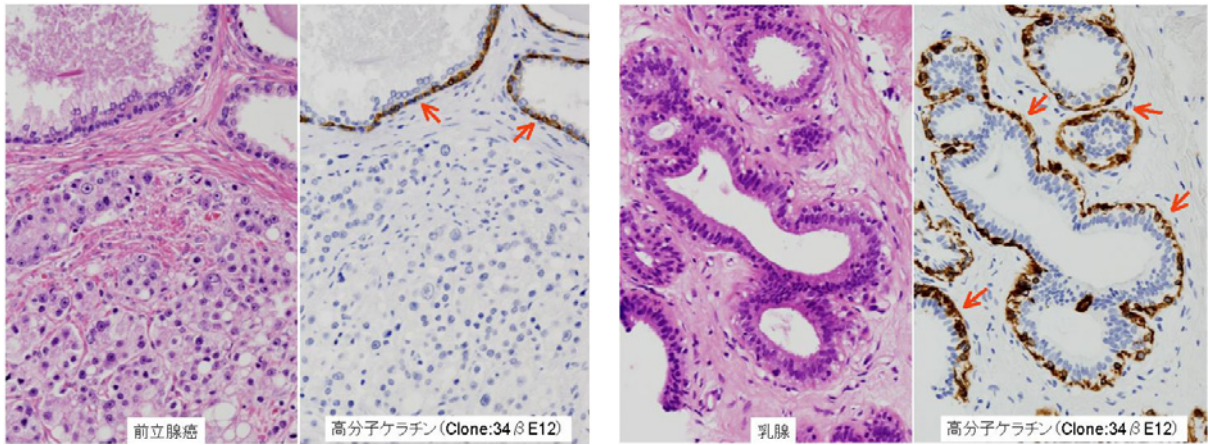


図. 4

前立腺癌では高分子ケラチンを認識するクローン：34βE12は陰性であるが、矢印で示す非腫瘍部では基底細胞が、乳腺では筋上皮細胞が特異的に陽性となっている。

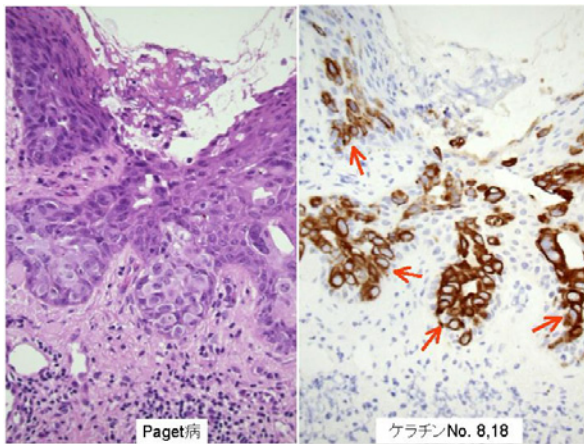


図. 5

表皮には低分子ケラチンが含まれないため、低分子ケラチンを含む Paget 細胞がケラチン No.8,18 で特異的に陽性となっている(矢印)。