

医学的所見の解析調査について

○平成29年度の医学的所見の解析調査の主な結果報告（3件）

・肉腫型中皮腫に関する調査編（平成29年度～）（参考1参照）

これまで、肉腫様中皮腫と肉腫との鑑別には、ケラチン染色が用いられてきた。これは、肉腫の多くがケラチンを発現せず、中皮腫はケラチンを発現するからである。しかし、ケラチンを発現する真の肉腫が存在し、それらとの鑑別が困難となる。ケラチンを発現する肉腫で代表的なものに血管肉腫がある。一般に血管内皮マーカ―は中皮腫において発現しないので、鑑別は困難ではないと考えられてきた。しかし現実には、明らかに中皮腫である症例に血管内皮マーカ―の発現を見る症例を時折経験し、診断に難渋する。これは、中皮腫であるにも関わらず血管肉腫と誤診される可能性を示唆している。そこで、我々は自施設の症例を対象に、これらの腫瘍の蛋白発現の相違を解析し、鑑別に有用な病理学的方法を検討した。その結果、中皮腫症例の約30%で、従来の血管内皮マーカ―が陽性となった。それに対して、新しく導入したClaudin-5は全ての中皮腫において陰性で、血管肉腫における陽性率は100%であり、中皮腫の陰性マーカ―として有用である可能性が示唆された。

・新たな免疫染色抗体を用いた中皮腫診断法の開発に関する調査編（平成29年度～）（参考2参照）

中皮腫は分化が低いと中皮マーカ―が陰性となることがある。Tsujiらが開発したHEG1は、現在用いられている中皮マーカ―よりも感度が高い。

HEG1の精製抗体を用い、免疫染色を行った。HEG1の陽性率は、上皮型中皮腫は100%、二相型中皮腫は94.4%、肉腫型中皮腫は78.3%であった。上皮型中皮腫は主に細胞膜が陽性になり、肉腫型中皮腫は細胞質が陽性になった。肺癌では、腺癌。大細胞神経内分泌癌、粘表皮癌は陰性であったが、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、多形癌に陽性例がみられた。高分化乳頭状中皮腫は陽性であった。卵巣癌は陰性であった。線維性胸膜炎は72.7%に、反応性中皮過形成は全例にHEG1の発現を認めた。

HEG1の検討により上皮型中皮腫と肺腺癌を鑑別することができる。しかし、肺扁平上皮癌、肺多形癌はHEG1が陽性になることがある。HEG1の発現は中皮腫だけではなく、線維性胸膜炎や反応性中皮過形成でもみられる。

・石綿関連肺がんの病理学的鑑別法に関する調査編(平成 27 年度～平成 29 年度)

石綿関連肺がんの特異な遺伝子異常・発現を明らかにするために、石綿小体数の明らかな肺がん症例(計 98 例)について 9p21.3 領域を認識するプローブを用いて FISH 法により遺伝子の数的異常と網羅的遺伝子発現解析を検討した。その結果、9p21.3 領域の異常の頻度と、石綿小体の数、胸膜プラークの有無、喫煙指数、組織型との相関はなかった。9p21.3 と FISH 法で以前検討した 3 つの領域(2p16、9p33.1、19p13)を併せて検討すると、2 つ以上の異常の頻度は、石綿小体数、胸膜プラークの有無と相関が見られたが、喫煙指数や組織型とは相関はなかった。一方、DNA マイクロアレイによる全遺伝子の網羅的発現解析では、石綿小体 5,000 本以上の肺がん症例で 73 の遺伝子の過剰発現がみられたが、石綿小体 1,000 本未満では 64 の遺伝子の過剰発現がみられた。石綿小体数により発現の差のあった HSP40、HSP70、Tenascin-C、NOSTRIN の免疫組織化学的染色では、NOSTRIN のみが石綿小体数の多い例、胸膜プラークが存在する例での陰性率が高い傾向があった。今後さらに、石綿関連肺がんを高率に陽性となる感度、特異度の高いマーカーを明らかにする必要がある。