

シリーズ—腫瘍マーカーの免疫染色

第2回 臓器・組織特異的なマーカーと治療の決定に活用されるマーカー

つつみ病理診断科クリニック 院長
堤 寛 Yutaka Tsutsumi, M.D.

本稿では、ホルマリン固定・パラフィン包埋切片で証明可能な臓器・組織特異的なマーカーと治療の決定に活用されるマーカーに関してまとめる。cytokeratin の免疫染色では、CK7 と CK20、CK13 と CK17 の組み合わせが、腺癌の由来判定および扁平上皮形成の特徴づけに応用される。中皮細胞マーカー、神経内分泌細胞マーカー、筋上皮・基底細胞マーカーは、悪性中皮腫、神経内分泌腫瘍、筋上皮系腫瘍の診断確定・鑑別診断に利用される。前立腺マーカー、副腎皮質マーカー、横紋筋マーカー、精上皮腫マーカーについても紹介する。アポクリン型トリプルネガティブ乳癌の正しい認識は、適切な治療法の選択に直結する。PD-L1、c-kit、CCR4 に対する免疫染色の結果は、リンパ球浸潤癌、GIST および ATLL の治療法を決定する。

臓器・組織特異的なマーカー (表 1)

表 1 に示す通り、ホルマリン固定パラフィン切片を利用する腫瘍の病理診断に応用されているマーカーは数多い。腫瘍の由来臓器を推定するためのマーカーの組み合わせも、スクリーニングとして広く使用されている。

代表例は、cytokeratin (CK) 7 と CK20 の組み合わせによる上皮性悪性腫瘍の由来臓器推定である¹⁾。CK7+/CK20+ であれば胃・膵胆道・尿路系、CK7+/CK20- であれば胃・肺・甲状腺・乳腺・卵巣・中皮腫、CK7-/CK20+ であれば胃・大腸、CK7-/CK20- であれば非上皮性・腎・前立腺の可能性が高い。

肺腺癌と悪性中皮腫との鑑別にもさまざまなマーカーの組み合わせが利用される (図 1)。CK13 と CK17 の比較は、重層扁平上皮粘膜の異形成 (狭義の白板症) を明示する²⁾。正常粘

膜に発現する CK13 は減弱し、正常粘膜に観察されない CK17 が出現する。図 2 に口腔粘膜の異形成 (白板症) の事例を示す。

免疫染色は神経内分泌細胞や筋上皮細胞への分化の証明に欠かせない。リンパ球表面マーカー検索による悪性リンパ腫の亜分類も重要性が高い。表 1 には記載していない insulin, glucagon, somatostatin, 膵ポリペプチド, serotonin, calcitonin, CGRP (calcitonin 遺伝子関連ペプチド), GRP (gastrin 放出ペプチド), ghrelin, gastrin, ACTH (副腎皮質刺激ホルモン), TSH (甲状腺刺激ホルモン), GH (成長ホルモン), prolactin, ADH (抗利尿ホルモン) といったホルモン産生の証明が求められることも少なくない。図 3 に、十二指腸に発生したインスリノーマ [神経内分泌腫瘍 (NET), G1] と ghrelin 産生カルチノイド腫瘍 (NET, G1) を示す。インスリノーマ間質には amylin

表 1 臓器・組織特異的のマーカー

マーカー名	腫瘍名	発現部位や特徴など
中皮細胞マーカー	陽性マーカー：calretinin, D2-40, WT-1, thrombomodulin, mesothelin, HBME1, CK5/6, CK7, vimentin, SMA, Glut-1, HEG1, fibulin-3 陰性マーカー：CEA, MOC31, Ber-EP4, claudin 4, PAX8	陽性・陰性マーカーの組み合わせが重要
筋上皮/基底細胞マーカー	SMA/calponin/p63/CD10/WT1, CK5/6, 34β-E12	・乳腺・前立腺の良悪性の鑑別 ・筋上皮細胞以外にも発現
神経内分泌マーカー	synaptophysin, CD56, SSTR-2, chromogranin A, INSM1, PAX8	・神経内分泌(への分化を示す)腫瘍 ・前3者は細胞膜, chromogranin Aは細胞質, INSM1・PAX8は核に発現

マーカー名	腫瘍名	発現部位や特徴など
Ad4BP (SP-1)	副腎皮質腫瘍, 卵巣・精巣のステロイド産生腫瘍	核に発現
adipophilin (perilipin-2)	脂肪性腫瘍, 脂腺癌, ステロイド産生腫瘍, 明細胞性腎細胞癌	細胞質に発現
ALK-1	Ki-1 リンパ腫, DLBCL の一部, 肺腺癌の一部, 炎症性筋線維芽細胞腫瘍, 神経内分泌腫瘍	細胞質に発現
alpha-1 antitrypsin	膵腺房細胞癌, 充実性偽乳頭状腫瘍, 組織球系腫瘍	細胞質に発現
alpha-1 antichymotrypsin	膵・唾液腺腺房細胞癌, 悪性黒色腫	細胞質に発現
AMACR (P504S)	前立腺癌, 肝細胞癌, 腎細胞癌	細胞質に粗大顆粒状発現
amylase, pancreatic type	膵腺房細胞癌	細胞質に顆粒状陽性
amylase, salivary type	唾液腺腺房細胞癌	細胞質に顆粒状陽性
amyloid A	炎症性肝細胞腺腫	細胞質に発現
annexin A8	膵癌, 卵巣癌	細胞質に発現
AP2β	胞巣型横紋筋肉腫	核に発現
arginase-1	肝細胞癌, 胃の肝様腺癌	肝細胞特異的な細胞質酵素
β-catenin	膵充実性偽乳頭状腫瘍 (SPT), 充実性偽乳頭状腫瘍 (SPN), 線維腫症, 若年性鼻咽腔血管線維腫, 子宮内膜間質肉腫, 肝細胞腺腫, 副腎皮質腺腫	核に陽性. 正常上皮細胞では細胞膜発現
bcl-2	濾胞性リンパ腫, 多くのびまん性リンパ腫, 皮膚基底細胞癌, 孤在性線維性腫瘍, 副腎皮質腺腫	ミトコンドリアに局在
bcl-6	濾胞性リンパ腫, Burkitt リンパ腫, 胚中心性びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫	核に発現
bcl-10	MALT リンパ腫, 濾胞性リンパ腫, 膵腺房細胞癌	細胞質に発現
brachyury	脊索腫	核に発現
BRAF V600E	有毛細胞白血球病, 悪性黒色腫, 一部の大腸癌, 甲状腺乳頭癌, 膠芽腫, 一部の肺腺癌	細胞質に発現
CA15-3 (MUC1)	乳癌, 卵巣癌, 肺癌, 膵癌	細胞膜に発現, 消化器癌は陰性
CA19-9	胃癌, 大腸癌, 膵・胆管癌, 尿路上皮癌, 甲状腺癌, 肺癌, 子宮内膜癌	シアル化 Lewis A 血液型抗原
CA125	卵巣癌, 子宮内膜癌, 一部の腺癌	細胞膜に発現
cadherin-17	中腎性腺腫 (WT-1/CD57 陽性, AMACR 陰性)	細胞膜に陽性
caldesmon (heavy)	平滑筋系腫瘍, GIST	細胞質に発現 (筋上皮・筋線維芽細胞: 陰性)
calponin	平滑筋系腫瘍, 筋線維芽細胞腫瘍, 筋上皮細胞腫瘍	細胞質に発現 (筋上皮・筋線維芽細胞: 陽性)
calretinin	悪性中皮腫, 副腎皮質腺腫, 心臓粘液腫, 卵巣顆粒膜細胞腫, 性索間質性腫瘍, エナメル上皮腫, 滑膜肉腫, 嗅神経芽腫	細胞膜に発現
cathepsin B	扁平上皮癌	細胞質に発現
cathepsin D	乳癌	細胞質に発現
cathepsin K	腎細胞癌	細胞質に発現
caveolin-3	横紋筋肉腫	細胞膜に発現
CD1a	ランゲルハンス細胞組織球症, 胸腺腫	細胞膜に発現
CD2	T 細胞性腫瘍, 一部の NK 細胞性腫瘍	細胞膜に発現
CD3	T 細胞性腫瘍	NK 細胞では細胞質に発現
CD4	ヘルパー T 細胞性腫瘍, 一部の組織球性病変	細胞膜に発現

DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma, MALT : mucosa-associated lymphoid tissue, GIST : 消化管間質腫瘍.

表 1 臓器・組織特異的マーカー (つづき)

マーカー名	腫瘍名	発現部位や特徴など
CD5	T細胞性腫瘍, マントル層リンパ腫, 小細胞性リンパ腫, 一部のびまん性大細胞 B細胞リンパ腫, 胸腺癌	細胞膜に発現
CD7	T細胞性腫瘍 (菌状息肉症では陰性)	細胞膜に発現
CD8	キラー T細胞性腫瘍	細胞膜に発現
CD10 (CALLA)	急性リンパ性白血病, 濾胞性リンパ腫, Burkittリンパ腫, びまん性大細胞リンパ腫の一部, 子宮内膜間質腫瘍, 腸型胃癌, 腎細胞癌	細胞膜に発現
CD11c (integrin α X)	樹状細胞・マクロファージ系腫瘍	細胞膜に発現
CD15 (Leu M1)	Hodgkinリンパ腫, 腎細胞癌, 肺腺癌	細胞膜・細胞質に発現
CD19	B細胞性腫瘍 (形質細胞は陰性)	細胞膜に発現
CD20 (L26)	B細胞性腫瘍 (形質細胞は陰性)	細胞膜に発現
CD21	濾胞樹状細胞肉腫, AITL	細胞膜に発現
CD23	濾胞樹状細胞肉腫, 縦隔大細胞性 B細胞リンパ腫, 小細胞性 B細胞リンパ腫	細胞膜に発現
CD25	成人 T細胞白血病	細胞膜に発現
CD26	T細胞性リンパ腫, 悪性中皮腫, 腎細胞癌, 前立腺癌	細胞膜に発現
CD31	血管内皮系腫瘍, 類上皮血管内皮腫	細胞膜に発現
CD33	急性骨髄性白血病	細胞膜に発現
CD34	造血前駆細胞腫瘍, 血管系腫瘍, 皮膚線維肉腫, 孤在性線維性腫瘍, 類上皮肉腫, GIST	血管内皮・真皮線維芽細胞に発現
CD35	濾胞樹状細胞肉腫, AITL	細胞膜に発現
CD38	多発性骨髄腫, 急性リンパ性白血病, 急性骨髄性白血病, 成人 T細胞性白血病, 胸腺腫	細胞膜に発現
CD42b	本態性血小板血症	血小板の細胞膜に発現
CD43 (MT1)	T細胞性リンパ腫, マントル層・辺縁層 Bリンパ腫, 骨巨細胞腫	細胞膜に発現, 骨巨細胞腫は破骨細胞に発現
CD45 (LCA)	悪性リンパ腫 (形質細胞腫, Hodgkinリンパ腫は陰性)	細胞膜に発現
CD45RO (UCHL1)	T細胞性リンパ腫, 顆粒球肉腫, 一部の B細胞リンパ腫	細胞膜に発現
CD56 (NCAM)	NK/T細胞性腫瘍, 神経内分泌腫瘍, 腎芽腫, 副腎皮質腺腫	細胞膜に発現
CD57 (Leu 7)	神経内分泌腫瘍, 後腎性腺腫	NK細胞, 膵島細胞に発現
CD63 (LAMP3)	本態性血小板血症, 悪性黒色腫	血小板の細胞膜に発現
CD68	組織球性腫瘍, 類血管線維性組織球腫	細胞膜・細胞質に発現
CD71	赤白血病, MDS, 乳癌, 膵癌, 扁平上皮癌	有核赤血球の証明
CD79a	B細胞リンパ腫, 形質細胞腫	細胞膜・細胞質に発現
CD123	形質細胞様樹状細胞腫瘍	細胞膜に発現
CD133	癌幹細胞, 胆管細胞癌, 一部の肝細胞癌	正常の細胆管に発現
CD138	多発性骨髄腫, 形質細胞分化を示すリンパ腫, 多種の腺癌	細胞膜に発現
CD146 (Mel-CAM)	胎盤部絨毛細胞腫瘍, 悪性黒色腫, 平滑筋系腫瘍, 血管系腫瘍, カボシ肉腫	中間型栄養膜細胞に発現
CD163	単球・マクロファージ系腫瘍	細胞膜に発現
CD208	単球・マクロファージ・樹状細胞系腫瘍	細胞膜・細胞質に発現
CDK4	atypical lipomatous tumor, 脱分化型脂肪肉腫	核に発現
CDX-2	大腸癌, 腸型腺癌 (胃, 卵巣, 膀胱)	腸型上皮の核に発現
chromogranin A	褐色細胞腫/傍神経節腫, 神経内分泌腫瘍, 副甲状腺腺腫	細胞質に顆粒状発現
CK5/6	扁平上皮癌, 尿路上皮癌, 悪性中皮腫, 筋上皮細胞腫瘍	腺癌は陰性
CK7/CK20	諸種腺癌の鑑別に利用	CK20は胃腸上皮・尿路上皮に発現
CK8/CK18	腺癌, 尿路上皮癌, 子宮頸癌, 肝細胞癌	扁平上皮癌は陰性
CK10	角化型扁平上皮癌	角質層ケラチノサイトの細胞質に発現
CK13/CK17	重層扁平上皮の異形成	CK13の減弱, CK17の発現
CK14	扁平上皮癌, 一部の尿路上皮癌, 筋上皮性腫瘍	細胞質に発現
CK19	腺癌, 尿路上皮癌, 子宮頸癌	扁平上皮癌は陰性
CK 34 β E12	扁平上皮癌, 乳癌, 筋上皮細胞系腫瘍	細胞質に発現 (CK1/5/10/14)
CK-AE1/AE3	上皮性腫瘍, 悪性中皮腫	細胞質に発現 (13種のCKに反応)
CK CAM5.2	腺癌, 悪性中皮腫 (扁平上皮癌は陰性)	細胞質に発現 (CK7/8)

AITL : angioimmunoblastic T-cell lymphoma, GIST : 消化管間質腫瘍, MDS : myelodysplastic syndrome.

表 1 臓器・組織特異的マーカー（つづき）

マーカー名	腫瘍名	発現部位や特徴など
claudin-1	一部の神経周膜腫，多種の上皮性腫瘍	細胞膜に発現
claudin-4	多種の腺癌，悪性中皮腫は陰性	細胞膜に発現
claudin-18	胃癌，肺腺癌，膵癌，胆管癌	細胞膜＋しばしば核に発現
c-kit (CD117)	GIST, Ewing 肉腫/PNET, 精上皮腫，肥満細胞症，急性骨髄性白血病，胸腺癌，嫌色素性腎細胞癌	正常肥満細胞に発現
clusterin	Ki-1 リンパ腫，濾胞樹状細胞肉腫	細胞質に発現
collagen, type IV	基底膜を産生する腫瘍	基底膜に発現
CPA4 (carboxypeptidase A4)	膵癌	細胞質に発現
CRX	網膜芽細胞腫，松果体芽腫	網膜視細胞・松果体メラトニン細胞に発現
cyclin D1 (bcl-1)	マントル層リンパ腫，多発性骨髄腫，ランゲルハンス細胞組織球症，乳癌，肺腺癌，大腸癌，副甲状腺腫瘍	核に発現
cystatin A	角化型扁平上皮癌（表皮角質層に陽性）	細胞質に発現
D2-40 (podoplanin)	リンパ管腫，カポシ肉腫，悪性中皮腫，濾胞樹状細胞腫瘍，副腎皮質腺腫，皮膚付属器腫瘍，神経鞘腫	中皮・リンパ管内皮に発現
desmin	平滑筋系腫瘍，横紋筋系腫瘍，一部の筋線維芽細胞系腫瘍	細胞質に発現
desmocollin-3	扁平上皮癌	細胞膜に発現
desmoglein-3	扁平上皮癌	脂肪膜に発現
DOG-1	GIST, 唾液腺腺房細胞癌，腎オンコサイトーマ，嫌色素性腎細胞癌	細胞膜に発現 正常 Cajal 介在細胞に発現
E-cadherin/E-cadherin EP700Y	上皮性腫瘍	細胞膜に発現
EGC	神経内分泌腫瘍（直腸 NET も陽性）	細胞質に顆粒状発現
EGFR (HER1)	扁平上皮癌，尿路上皮癌，大腸癌，一部の乳癌，胎児型横紋筋肉腫，膠芽腫	細胞膜に発現
EMA	多くの癌腫，悪性中皮腫，髄膜腫，神経周膜腫，Ki-1リンパ腫，形質細胞腫	細胞膜に発現
endothelin-1	肺癌，卵巣癌，乳癌，大腸癌，基底細胞癌，膠芽腫など	細胞質に発現
EpCAM (MOC31/Ber-EP4)	諸種の腺癌（悪性中皮腫は陰性），脂腺癌	細胞膜に発現
ERG	血管系腫瘍，一部の前立腺癌	核に発現
factor XIIIa	皮膚線維腫，皮膚黄色肉芽腫，皮膚脂腺癌，小脳血管芽腫	皮膚線維肉腫では陰性 真皮樹状細胞に発現
fascin	Hodgkin リンパ腫，一部の Ki-1 リンパ腫，濾胞樹状細胞腫瘍，多くの癌腫	細胞質に発現
fatty acid synthase	前立腺癌，髄膜腫	細胞質に発現
FDC	濾胞樹状細胞肉腫，AITL	細胞膜に発現
ferritin	扁平上皮癌，大腸癌	細胞質に発現
fibulin-3	悪性中皮腫	細胞質に発現
FLI-1	Ewing 肉腫/PNET, 血管系腫瘍	核に発現
FOXA1	乳癌，前立腺癌（ホルモン受容体陽性癌）	核に発現
FOXP3	成人 T 細胞性白血病，一部の T 細胞性リンパ腫	Treg・核に発現
GATA3	尿路上皮癌，乳癌，副甲状腺腫瘍	核に発現
GCDFP-15	乳癌，Paget 病，皮膚付属器腫瘍	細胞質に発現
GFAP	神経膠腫，一部の唾液腺多形腺腫	グリア特異的中間径フィラメント
galectin-1	悪性黒色腫，神経膠腫	核・細胞質に発現
galectin-3	甲状腺乳頭癌	核・細胞質に発現
GLUT-1	悪性中皮腫，神経周膜腫，幼児血管腫	細胞膜に発現
glutamate synthase	肝細胞癌，肝細胞腺腫	細胞質に発現
glutathione-S-transferase-π	肺癌，大腸癌，脳腫瘍など（薬物抵抗性に関与）	細胞質に発現
glycophorin C	赤白血病，骨髄異形成症候群	細胞膜に発現
granzyme B	NK/T 細胞性リンパ腫，Ki-1 リンパ腫	細胞質に顆粒状発現
H3.3G34W	骨巨細胞腫	核に発現
HBME-1	悪性中皮腫，甲状腺癌，一部の肺腺癌	細胞膜に発現

GIST：消化管間質腫瘍，NET：神経内分泌腫瘍，AITL：angioimmunoblastic T-cell lymphoma，PNET：primitive neuroectodermal tumor.

表 1 臓器・組織特異的のマーカー (つづき)

マーカー名	腫瘍名	発現部位や特徴など
HDAC8 (histone deacetylase)	平滑筋腫瘍	細胞質に発現
HEG1	悪性中皮腫, 漿液性卵巣癌	細胞膜に発現
hemoglobin F	骨髄増殖性疾患, 骨髄異形成症候群	胎児赤血球に発現
Hep Par-1 (hepatocyte Ag)	肝細胞癌, 胃癌・大腸癌/腸上皮化生	肝細胞ミトコンドリアに発現
HGM(human gastric mucin)	胃表面上皮への分化を示す腫瘍	MUC5AC とほぼ同等
HHF35 (muscle actin)	平滑筋系腫瘍, 横紋筋肉腫, glomus 腫瘍, 筋線維芽細胞腫瘍, 血管筋脂肪腫	細胞質に発現
HIK1083 (M-GGMC-1)	胃の幽門腺・副細胞へ分化する腫瘍, 子宮頸部の悪性腺腫/LEGH	MUC6 とほぼ同等
histone H3.3 G34W	骨巨細胞腫 (他の類似する骨腫瘍は陰性)	核に発現
HLA-DR	B 細胞, 活性化 T 細胞, マクロファージ, 血管内皮由来の腫瘍	HLA class II 抗原, 細胞膜・細胞質に発現
HMB45	悪性黒色腫, 明細胞肉腫, 血管筋脂肪腫 (メラノサイト・母斑は陰性)	細胞質に発現
HMG2	軟部腫瘍 (横紋筋肉腫・脂肪肉腫), 骨髄増殖性疾患	核に発現
HPL	胎盤部絨毛細胞腫瘍	細胞質に発現
HSD, 3β (3β-HSD)	副腎皮質腫瘍, 卵巣・精巣のステロイド産生腫瘍	細胞質に発現
IBA-1	神経膠腫における活性化ミクログリアの観察	細胞質に発現
IgA (α鎖)	多発性骨髄腫, 一部の消化管 B 細胞リンパ腫	細胞質に発現
IgD (δ鎖)	マントル層リンパ腫, 一部の DLBCL, IgD 型骨髄腫	リンパ腫: 細胞膜に発現 骨髄腫: 細胞質に発現
IgE (ε鎖)	IgE 型骨髄腫, 肥満細胞症	IgE 型骨髄腫: 細胞質 肥満細胞症: 細胞膜
IgG (γ鎖)	多発性骨髄腫	細胞質に発現
IgM (μ鎖)	Waldenström マクログロブリン血症, IgM 型骨髄腫, 一部の B 細胞性腫瘍	細胞質に発現
IMP-3 (KOC)	非小細胞肺癌, 膵癌, 胆管癌, 卵巣漿液性腺癌, 尿路上皮癌, 悪性中皮腫	細胞質に発現
inhibina	卵巣顆粒膜細胞腫, 性索間質性腫瘍, 副腎皮質腫瘍, 小脳血管芽腫	細胞質に発現
INSM1	神経内分泌腫瘍	核に発現
IRTA1	辺縁帯リンパ腫/MALT リンパ腫, DLBCL (non-GCB type), 小細胞性 B 細胞リンパ腫	細胞膜に発現
J鎖	B 細胞リンパ腫・多発性骨髄腫の一部	細胞質に発現
κ/λ鎖	B 細胞系腫瘍のモノクローナリティー証明	ISH 法がより高感度
kallikrein-2	前立腺癌	細胞質に発現
KBA.62	悪性黒色腫	細胞質に発現
lactoferrin	前立腺癌, 腎細胞癌	細胞質に顆粒状陽性
laminin	基底膜を産生する腫瘍	基底膜に発現
langerin	ランゲルハンス細胞組織球症	細胞質に発現
L-FABP	肝細胞癌, 肝細胞腺腫, 大腸癌	細胞質に発現
LSD-1	リジン特異的脱メチル化酵素	核に発現
lumican	汗孔腫, 毛嚢・脂腺腫瘍, Bowen 病	日光角化症・脂漏性角化症は陰性
lysozyme	急性骨髄性白血病, 胃癌, 腎細胞癌	細胞質の顆粒状陽性
MALT1	MALT リンパ腫, 濾胞性リンパ腫 (bcl-10 と同様)	核・細胞質に発現
mammoglobin	乳癌, Paget 病, 皮膚付属器腫瘍	細胞質に発現
mast cell tryptase	肥満細胞症	細胞質に発現
MDR1 (P-GP : CD243)	各種腫瘍における多剤耐性遺伝子の発現, 副腎皮質腺腫	細胞膜・細胞質に発現
melan A (MART-1)	悪性黒色腫, 明細胞肉腫, 血管筋脂肪腫, 副腎皮質腺腫	メラノサイト・母斑も陽性
mesothelin	悪性中皮腫, 漿液性卵巣癌, 子宮内膜癌, 膵癌, 胆管細胞癌	細胞膜に発現
metallothionein	肺腺癌, 尿路上皮癌, 前立腺癌など多種の癌	細胞質に発現
MIC2 (CD99)	PNET, Ewing 肉腫, 膵島腫瘍, 性索間質性腫瘍, 胸腺腫, 上衣腫, 一部の悪性リンパ腫, 間葉性軟骨肉腫	正常の膵島・卵巣顆粒膜・胸腺皮質に発現
MITF	悪性黒色腫	核に発現
MMP-9	扁平上皮癌, 大腸癌	基底膜分解酵素: 細胞質に発現
MNDA	辺縁帯リンパ腫, 小細胞性 B 細胞リンパ腫	核に発現
MUC2	大腸癌, 腸型腺癌 (胃, 膵・胆道, 肺, 卵巣など)	杯細胞の細胞質に発現

LEGH : 分葉状頸管腺過形成, DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma, ISH : *in situ* hybridization, MALT : mucosa-associated lymphoid tissue, PNET : primitive neuroectodermal tumor.

表 1 臓器・組織特異的のマーカー (つづき)

マーカー名	腫瘍名	発現部位や特徴など
MUC4	low-grade fibromyxoid sarcoma, 多種の腺癌	細胞膜に発現
MUC5AC	胃癌, 胃型腺癌 (膵・胆道, 肺, 卵巣など)	胃表面上皮の細胞質に発現
MUC6	胃癌, 胃型腺癌 (膵・胆道, 肺, 卵巣など), 子宮頸部悪性腺腫/LEGH	幽門腺・副細胞の細胞質に発現
MUM1	多発性骨髄腫, 免疫芽球性リンパ腫, Hodgkin リンパ腫, 悪性黒色腫	核に発現
myeloperoxidase	骨髄性白血球, 顆粒細胞肉腫	細胞質に顆粒状に発現
myoglobin	横紋筋肉腫	細胞質に発現, 正常横紋筋陽性
napsin A	肺腺癌, 乳頭状腎細胞癌	細胞質に顆粒状発現
nestin	神経芽腫, 悪性黒色腫, 前立腺癌, 乳癌, 膵癌など多種の腫瘍	細胞質に発現
NeuN	神経節細胞腫, 中枢神経細胞腫	核に発現
Neurofilament (NFP)	神経芽腫, Ewing 肉腫, 一部の横紋筋肉腫	細胞質に発現
NF-κB (p65)	Hodgkin リンパ腫, B 細胞リンパ腫, 多種の癌腫	核・細胞質に発現
NGFR (p75)	悪性黒色腫	細胞膜に発現
NKI/C3 (melanoma marker)	悪性黒色腫 (母斑細胞にも陽性)	細胞質に発現
NKX2.2	PNET/Ewing 肉腫, 間葉性軟骨肉腫, 嗅神経芽腫, 肺小細胞癌	核に発現
NKX3.1	前立腺癌	核に発現
NKX6.1	膵・十二指腸由来の神経内分泌腫瘍	核に発現
NSE	神経内分泌腫瘍, 横紋筋肉腫など多種の腫瘍	細胞質に発現
OCT-3/4	胎児性癌, 精上皮腫, 性腺芽腫	核に発現
olig-2	希突起膠細胞腫, 一部の神経膠腫	核に発現
p40/p63	扁平上皮癌, 尿路上皮癌, 筋上皮細胞腫瘍, 甲状腺乳頭癌 (p63)	核に発現
PACp	前立腺癌, 内分泌細胞腫瘍	細胞質に顆粒状発現
PALP	精上皮腫, 一部の腺癌	胎盤絨毛の刷子縁に発現
PAX5	B 細胞性リンパ腫, Hodgkin リンパ腫, Merkel 細胞癌, 尿路上皮癌, 神経芽腫, 横紋筋肉腫	核に発現
PAX7	横紋筋肉腫	横紋筋 satellite cell の核に発現
PAX8	卵巣癌 (漿液性・類内膜性), 腎細胞癌, 甲状腺癌, 胸腺腫, 神経内分泌腫瘍, 悪性リンパ腫	核に発現
P-cadherin	胞巣型横紋筋肉腫	細胞膜に発現
PCNA	増殖細胞の同定 (増殖後に核内に残存)	核に発現 (特異性は低い)
pepsinogen-I	胃底腺型胃癌	胃底腺主細胞に発現
pepsinogen-II	胃型癌	幽門腺・副細胞・主細胞に発現
perforin	NK/T 細胞性リンパ腫, Ki-1 リンパ腫	細胞質に顆粒状発現
perilipin-1	脂肪腫, 脂肪肉腫	細胞質に発現
peripherin	神経内分泌腫瘍, 嗅神経芽腫	細胞質に発現
PGP9.5	神経内分泌腫瘍, 褐色細胞腫, 副甲状腺腺腫	細胞質に発現
Pit-1	下垂体腺腫	核に発現
PNL2	悪性黒色腫, 明細胞肉腫, 血管筋脂肪腫	細胞質に発現
PRAME	悪性黒色腫	核に発現 (母斑は陰性)
prealbumin/transthyretin	脈絡膜腫瘍	細胞質に発現
proton pump (H-K ATPase)	胃底腺型胃癌	細胞質に発現
PSA (kallikrein-3)	前立腺癌	抗血清は唾液腺・乳腺にも反応
PSCA	前立腺癌 (prostate stem cell Ag)	細胞膜・細胞質に発現
PSMA	前立腺癌 (prostate-specific membrane Ag)	細胞膜・細胞質に発現
PSP94	前立腺癌 (prostate secretory protein)	細胞質に発現
pVHL	舌・口腔扁平上皮癌	細胞質に発現
S-100	神経膠腫, 神経鞘腫, 悪性黒色腫, 軟骨肉腫, 脂肪肉腫, 筋上皮細胞腫瘍, 一部の T 細胞性リンパ腫	細胞質・核に発現
S100A7	扁平上皮癌	扁平上皮の細胞質に発現
S100P	膵癌, 胆道癌, 乳癌, 前立腺癌, 大腸癌	正常胎盤・胃粘膜に発現
secretory component	多種の腺癌	細胞質に発現
SF-1 (steroidogenic factor-1)	副腎皮質腺腫/癌, 性索間質腫瘍, 下垂体腺腫	核に発現

LEGH : 分葉状頸管腺過形成, PNET : primitive neuroectodermal tumor.

表 1 臓器・組織特異的のマーカー（つづき）

マーカー名	腫瘍名	発現部位や特徴など
SIRT1 (sirtuin : histone deacetylase)	軟部肉腫（血管肉腫，横紋筋肉腫）	核に発現
SLC45A3	前立腺癌（prostate cancer-associated protein-6）	細胞質に発現
SM5-1	悪性黒色腫	細胞質に発現
SMA (α -SMA)	平滑筋系腫瘍，筋線維芽細胞腫瘍，筋上皮細胞腫瘍	細胞質に発現
SMAD4/DPC4	前立腺癌（過剰発現）（腺癌では欠失）	核・細胞質に発現
smoothelin	平滑筋腫，平滑筋肉腫	細胞質と核に発現（筋上皮細胞と膀胱粘膜筋板は陰性）
SOX10	神経鞘腫，悪性黒色腫，明細胞肉腫	核に発現
SOX11	マンテル層リンパ腫，一部のB細胞リンパ腫	核に発現
SSTR-2	神経内分泌腫瘍	細胞膜に発現
surfactant apoprotein	肺腺癌	II型肺胞上皮・Clara細胞の細胞質に発現
survivin	多種の悪性腫瘍（胎児期に高発現）	核・細胞質に発現
synaptophysin	神経内分泌腫瘍，神経芽腫，嗅神経芽腫	細胞膜・細胞質に発現
Tamm Horsfall protein	腎細胞癌，腎悪性ラブドイド腫瘍	細胞質に発現
TCR- β	T細胞性腫瘍	細胞膜に発現
TCR- γ/δ	γ/δ 型T細胞性リンパ腫（CD4/CD8陰性）	細胞膜に発現
TdT	胸腺腫，急性リンパ性白血病，CML芽球転化	核に発現
TERT (telomerase reverse transcriptase)	諸種の癌（細胞質が陽性化）	核に発現
TFF1 (trefoil factor-1 : pS2)	胃表面上皮へ分化する腫瘍	MUC5AC/HGMと同等
thyroglobulin	甲状腺癌	濾胞上皮の細胞質蛋白
TIA-1	NK/T細胞リンパ腫，Ki-1リンパ腫	細胞質に顆粒状発現
TLE1	滑膜肉腫	核に発現
TRAF1	Hodgkinリンパ腫（Ki-1リンパ腫は陰性）	細胞質に発現
TRP-1 (tyrosinase-related protein)	悪性黒色腫	細胞質に発現
TTF-1	甲状腺癌，肺腺癌・小細胞癌（肺・肺外），子宮内膜癌の一部	核に発現
tubulin- β (neurotubulin)	神経内分泌腫瘍	神経細胞の軸索に発現
tyrosinase	悪性黒色腫，母斑	細胞質に発現
uroplakin-II/III	尿路上皮癌	尿路上皮のumbrella cellに発現
villin	多種の腺癌（胃型腺癌，乳癌，卵巣癌，前立腺癌，甲状腺癌は陰性）	上皮細胞の微絨毛に発現
vimentin	非上皮性腫瘍，子宮内膜癌，腎細胞癌	細胞質に発現
von Willebrand factor (factor VIII-related antigen)	血管系腫瘍，血管肉腫，骨髄増殖性疾患	細胞質に発現
WT1	腎芽腫，悪性中皮腫，卵巣漿液性腺癌，急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群	核に発現

陽性のアミロイド沈着を伴っていた³⁾。胎児期の十二指腸粘膜には少数のインスリン細胞が観察されるので，正確には「異所性」産生とはいえないだろう。ホルモン産生の証明は，NETの機能性診断に貢献する。

臓器・組織特異的に発現されるマーカーも数多い。TTF-1は甲状腺癌と肺腺癌・小細胞癌に発現する（子宮内膜癌の一部も陽性）。villinは

微絨毛を形成する大腸癌を含む多種の腺癌で陽性だが，胃型腺癌や甲状腺癌では陰性である⁴⁾。腺癌に比較的特異性の高いマーカーとして maspin と S100P があげられる⁵⁾。

前立腺癌のマーカーも数多い。PSA, PAcP, AR, FOXA1に加えて，AMACR, NKX3.1, ERG, PTEN, PSCA, PSMA, PSP94, SMAD4, kallikrein-2, SLC45A3, fatty acid

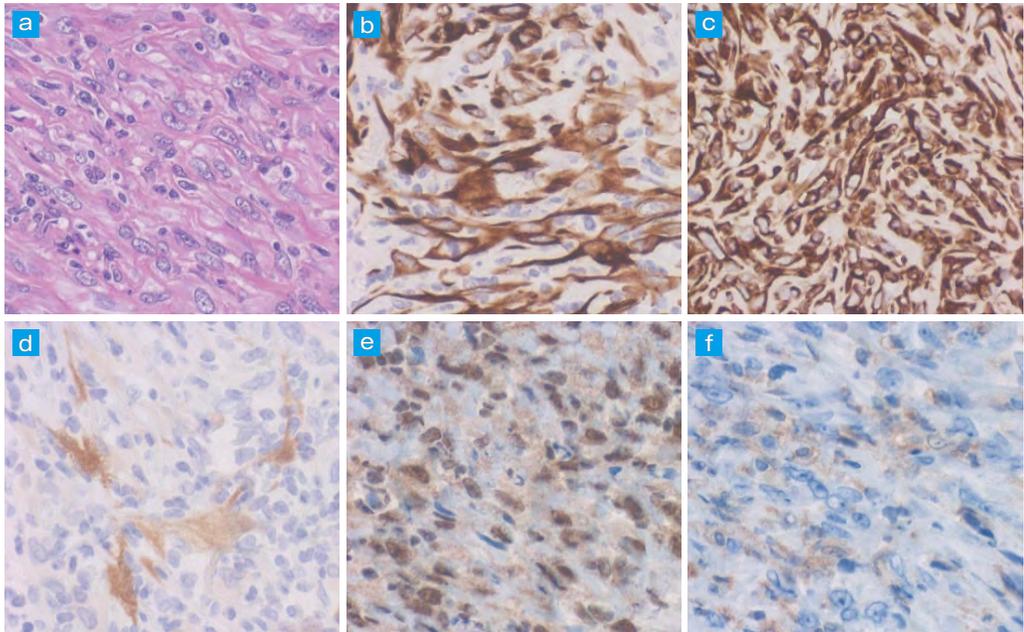


図 1 胸膜由来の紡錘型（肉腫様）悪性中皮腫（66 歳男性）の病理診断
 a : HE 染色, b : CK-AE1/AE3, c : vimentin, d : calretinin, e : BAP1, f : MTAP.
 紡錘形悪性細胞に cytokeratin と vimentin がびまん性に共発現している。一部に calretinin が陽性である。
 BAP1 は核内に発現するが、MTAP の細胞質発現は観察されない。BAP1 非発現は悪性中皮腫の特徴とされるが、本例では陽性である。

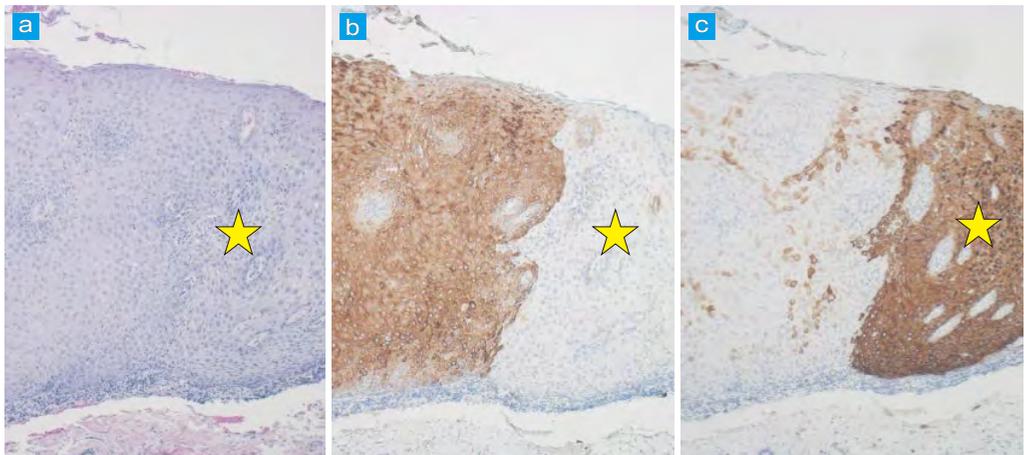


図 2 口腔粘膜の高度異形成（狭義の白板症、91 歳女性）における CK13 と CK17 の免疫染色
 a : HE 染色, b : CK13, c : CK17.
 正常粘膜との境界部を示す（星印：病変部。正常粘膜との境界は明瞭）。正常粘膜では CK13 陽性・CK17 陰性だが、異形成病変では染色パターンが見事に逆転する。

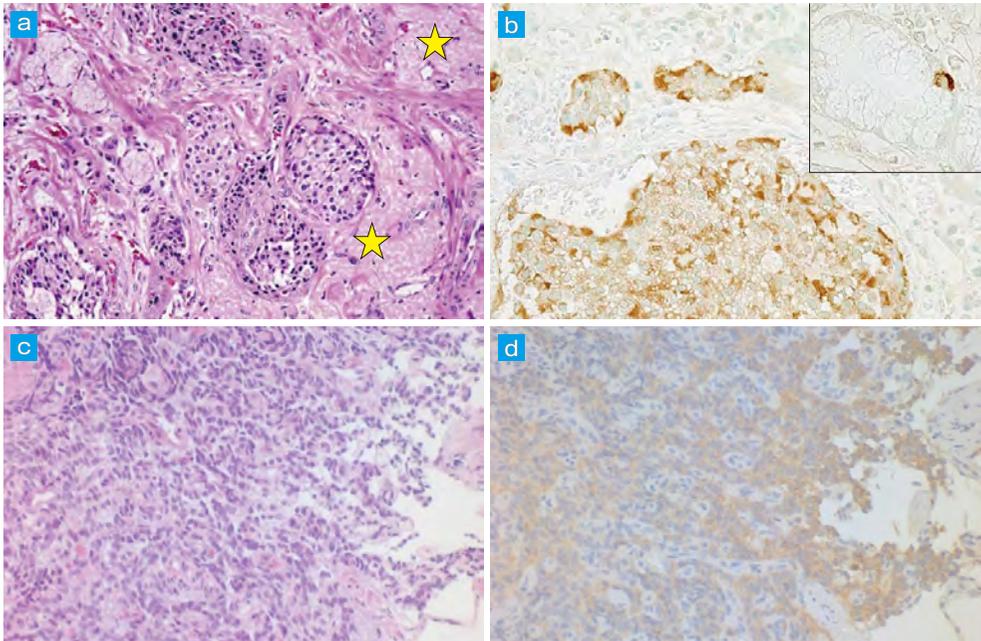


図 3 十二指腸に発生したインスリノーマ (NET, G1) と ghrelin 産生カルチノイド腫瘍 (NET, G1)
 a, c : HE 染色, b : insulin. inset : 胎児期十二指腸粘膜に見出された insulin 陽性細胞, d : ghrelin.
 a, b では insulin 産生, c, d では ghrelin 産生が示されている。十二指腸インスリノーマでは、膵島腫瘍の場合と同じく、アミロイド沈着 (amylin 陽性) を伴っている (星印)。なお、胎児期の十二指腸陰窩にはインスリン細胞が少数認められる (b の inset)。ghrelin は胃体部粘膜の好銀性細胞が産生・分泌する食欲増進ホルモンである。

synthase, lactoferrin などが利用されている (図 4)⁶⁾。AR が核発現するアポクリン型乳癌や唾液腺導管癌では高頻度に HER2 の過剰発現を伴うが、前立腺癌に HER2 が過剰発現することはない。

副腎皮質腫瘍 (腺腫, 癌) に陽性となるマーカーには、3 β -HSD, SF-1, Ad4BP といったステロイド合成にかかわる因子の他, calretinin, inhibin- α , CD56 (NCAM), MDR1, melan A, bcl-2, D2-40 があげられる (図 5)⁷⁾。

横紋筋肉腫で発現するマーカーには、myoD1, myogenin, caveolin-3, PAX-7, myoglobin, desmin, HHF35 があげられる⁸⁾。NSE や neurofilament が陽性となることもある。

精巣の精上皮腫や卵巣の未分化胚細胞腫で

は、PALP, c-kit (CD117), SALL4, OCT-3/4, glypican-3 がびまん性に発現し、Ki-67 標識率が著しく高い (図 6)⁹⁾。

さまざまな腫瘍マーカーを同時発現する腫瘍の代表として、膀胱の形質細胞様尿路上皮癌を 図 7 に提示する (60 代男性例)¹⁰⁾。CEA, CA19-9, CA125, MUC1 (CA15-3), HER2, c-kit, p16, p53 がびまん性に陽性である。接着性の低下を反映して、E-cadherin の発現は断片的だった。

治療法の決定に活用されるマーカー (表 2)

乳癌の診療にとってホルモン受容体 (ER/PgR) と HER2 の免疫染色は必須であるとともに、Ki-67 による増殖能評価もまた重要であ

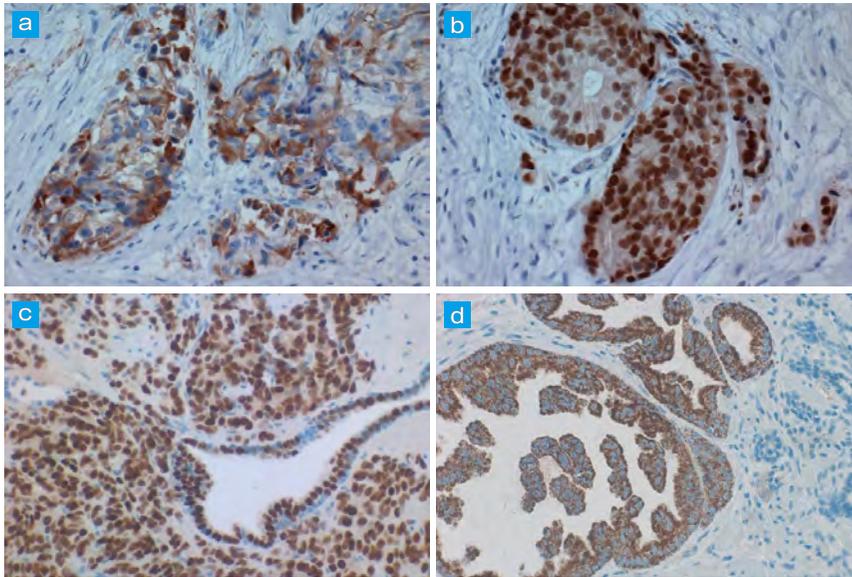


図 4 前立腺癌のマーカー発現
 a : PSA, b : AR, c : NKX3.1, d : AMACR.
 前立腺癌に特異性の高いマーカーを示す。PSA と AMACR (α -methylacyl-CoA race-
 mase) は細胞質に、AR と NKX3.1 は核に局在する。他のマーカーと異なり、AMACR は正
 常前立腺に陰性であり、癌特異的なマーカーといえる。

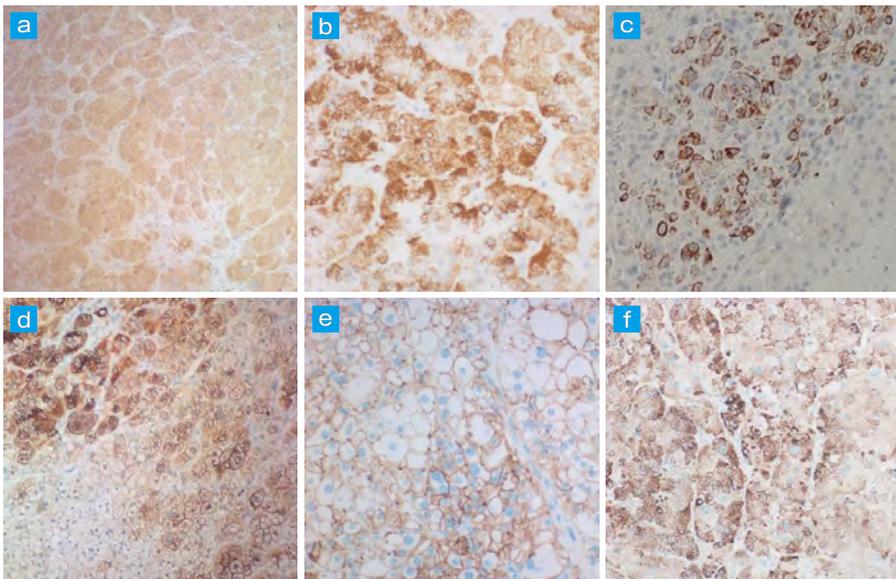


図 5 副腎皮質腺腫 (aldosteronoma) のマーカー発現
 a : 3β -HSD, b : CYP11B2 (aldosterone synthase), c : CK-AE1/AE3, d : inhibin- α ,
 e : NCAM (CD56), f : melan A.
 3β -HSD はステロイドホルモン産生を、CYP11B2 はアルドステロン産生を示す機能的マーカー
 である。腺腫細胞の一部に cytokeratin が陽性となる。inhibin- α , NCAM (CD56), melan A は
 副腎皮質細胞に特異的でないものの、副腎皮質由来を特徴づけるマーカーである。

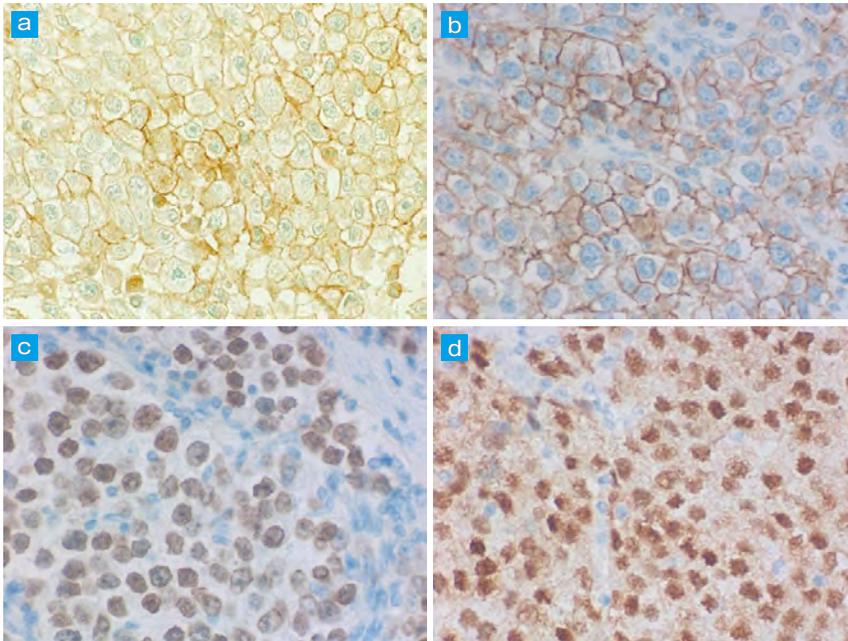


図 6 精上皮腫 seminoma のマーカー発現
 a : placental ALP (PALP), b : CD117 (c-kit), c : SALL4, d : OCT4.
 精上皮腫では, PALP と c-kit は細胞膜に, SALL4 と OCT4 は胚細胞マーカーで核に発現する. 非常に高い Ki-67 標識率も特徴的である.

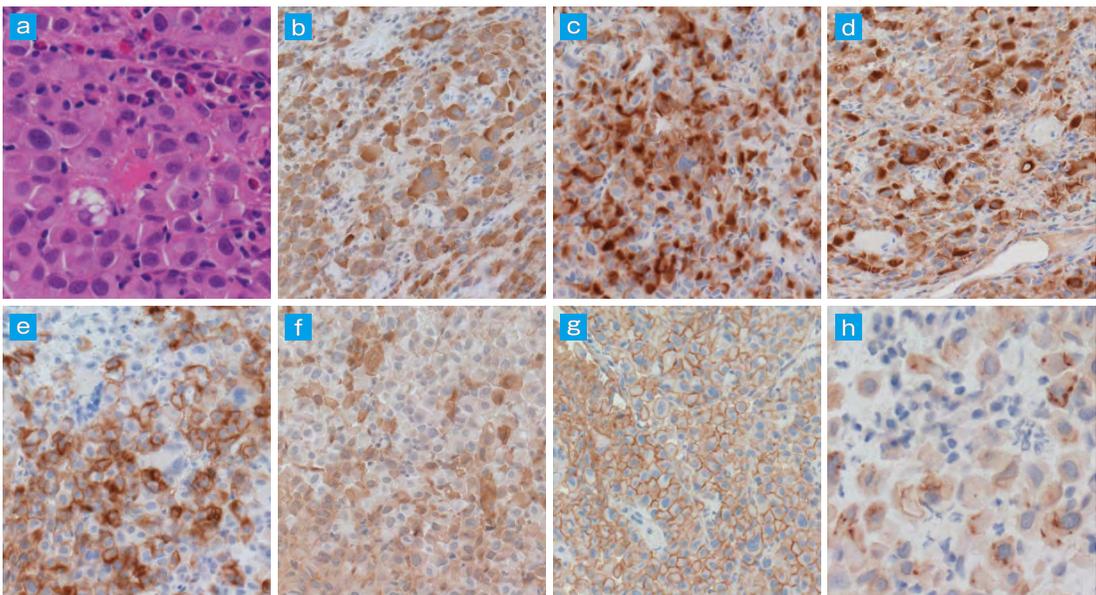


図 7 多彩なマーカー発現を特徴とする膀胱の形質細胞様尿路上皮癌 (60 代男性)
 a : HE 染色, b : CEA, c : CA19-9, d : CA125, e : MUC1 (CA15-3), f : c-kit (CD117), g : HER2, h : E-cadherin.
 形質細胞様尿路上皮癌は予後不良の病型で, 血清で測定可能な複数の腫瘍マーカーを発現するとともに, c-kit, HER2 といった分子標的マーカーも陽性を示す. E-cadherin の細胞膜発現は細胞接着性低下を反映して不十分であり, しばしばゴルジ野に局在する.

表 2 治療法の決定に活用されるマーカー

マーカー名	腫瘍名	発現部位や特徴など
ALK-1	肺腺癌の一部	細胞質に発現
BRAF V600E	悪性黒色腫, 肺腺癌	細胞質に発現
CCR4 (CD194)	成人 T 細胞白血病	細胞膜に発現
c-kit (CD117)	GIST	細胞膜に発現
EGFR (HER1)	大腸癌	細胞膜に発現
EGFR (E746-A750del specific)	肺腺癌 (遺伝子検査不適の場合に応用)	細胞膜に発現
EGFR (L858R mutant specific)	肺腺癌 (遺伝子検査不適の場合に応用)	細胞膜に発現
ER/PgR/AR	乳癌 (アポクリン型は ER/PgR 陰性, AR 陽性)	核に発現
HER2	乳癌, 胃癌, 大腸癌	細胞膜に発現
IDO1	リンパ球浸潤を伴う低分化癌	PD-L1 発現と相関
NTRK3	乳児型線維肉腫, NTRK 融合遺伝子陽性肉腫	細胞質に発現
O ⁶ -MGMT	悪性神経膠腫	核に陰性
PD1	T 細胞性リンパ腫 (特に AITL), Hodgkin リンパ腫	細胞膜に発現
PD-L1	肺腺癌, トリプルネガティブ乳癌, リンパ球浸潤を伴う低分化癌	細胞膜に発現

GIST : 消化管間質腫瘍, AITL : angioimmunoblastic T-cell lymphoma.

る。ER, PgR, HER2 がいずれも陰性となるトリプルネガティブ乳癌 (TNBC) では術前化学療法 (NAC) が標準治療だが, TNBC に対する NAC の奏効率は 50% 程度とされる。筆者らは TNBC に対する NAC の有効性に Ki-67 標識率が 50% 以上であることの重要性を指摘するとともに, NAC の奏功しにくい TNBC の多くが, AR/FOXA1 陽性のアポクリン型であることを示した¹¹⁾。アポクリン型乳癌の半数は HER2 過剰発現を認めたが, 半数は TNBC の範疇だった。このことから, 乳癌に対する免疫染色セットとして, ER/PgR/HER2/Ki-67 に AR/FOXA1 を加えることを強く推奨している (図 8)¹¹⁾。

実際に Ki-67 標識率が 50% 未満のアポクリン型 TNBC に対しては NAC を行わず, ただちに乳房切除術を行うことで, 良好な予後が期待できる。逆に, Ki-67 標識率 50% 以上の非アポクリン TNBC では NAC がよく奏功し, 適切な MRI スクリーニング検査を加えることで,

NAC の期間短縮が可能だった (フルコースの NAC をしなくても完全寛解が可能)。筆者らは, 免疫染色に AR と FOXA1 を加えることによって, 患者に優しい治療法が選択されることを強く望んでいる。

免疫染色の結果が免疫チェックポイント阻害剤投与や分子標的治療の適応に応用される他の事例を図 9 に示す。肺癌 (腺癌と扁平上皮癌) に強発現する PD-L1 はキイトルーダ (一般名: ペムブロリズマブ) 投与の指標となる¹²⁾。胃のリンパ球浸潤性胃癌やリンパ球浸潤を伴う乳癌の TNBC では免疫調節因子である IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) が発現する¹³⁾。近い将来, PD-L1 と同等の免疫チェックポイント阻害剤投与の指標となるであろう。

GIST (gastrointestinal stromal tumor) では c-kit (CD117) が発現する。高リスク GIST や転移性 GIST に対して, チロシンキナーゼ阻害剤であるグリベック (一般名: イマチニブ)

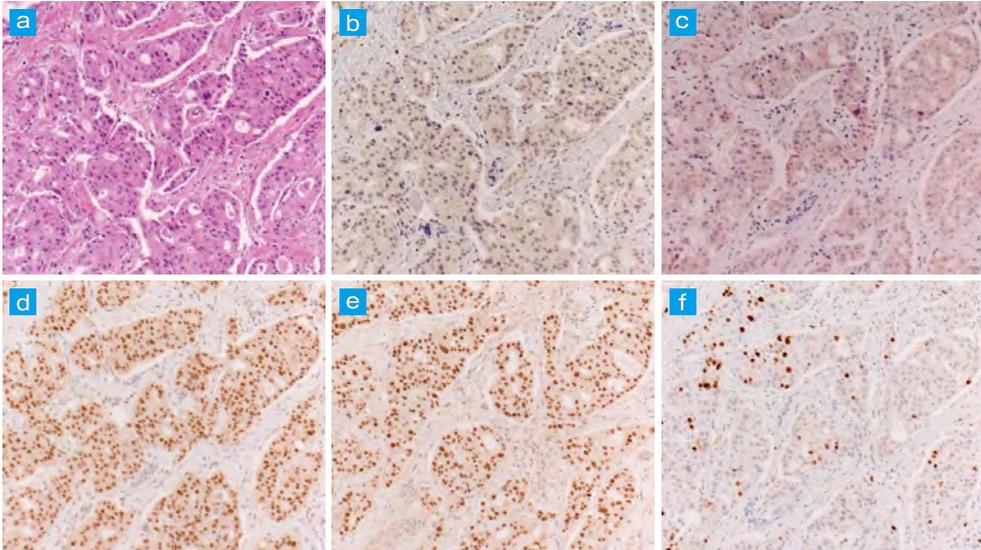


図 8 アポクリン型トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)

a : HE 染色, b : ER, c : HER2, d : AR, e : FOXA1, f : Ki-67.

核異型に乏しい TNBC (ER/PgR/HER2 陰性) で, AR と FOXA1 陽性のアポクリン型を示す. Ki-67 標識率は 15%程度と低い. TNBC を対象とする術前化学療法は無効で, 手術切除が優先される. なお, アポクリン型乳癌 (ER/PgR 陰性, AR/FOXA1 陽性) の半数は HER2 増幅を示す.

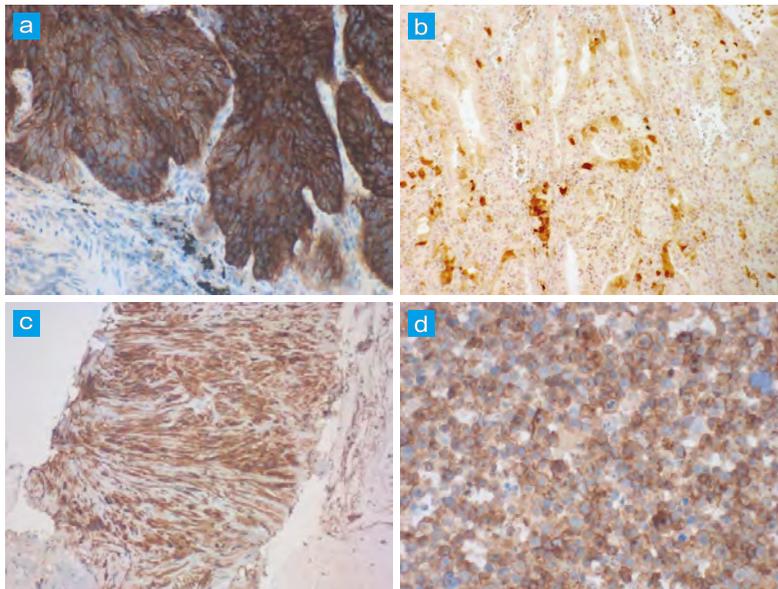


図 9 分子標的治療の適応を決める免疫染色

a : 肺扁平上皮癌における PD-L1, b : リンパ球浸潤性胃癌における IDO, c : 胃の GIST における c-kit (CD117), d : 成人 T 細胞白血病 (ATL) に対する CCR4. 非小細胞肺癌における PD-L1 の発現は, 免疫チェックポイント阻害剤の適応を決める. 腫瘍細胞における IDO 陽性所見は腫瘍間質へのリンパ球浸潤の程度を反映し, PD-L1 発現とよく相関する. GIST における c-kit 発現, ATL における CCR4 発現は分子標的薬 (飲み薬 : メシル酸イマチニブ, 注射薬 : モガリズマブ) の投与基準となっている.

を内服する¹⁴⁾。成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)はCCR4(C-C chemokine receptor type 4; CD194)を発現するため、難治性・再発性ATLLに対して抗CCR4抗体薬(モガムリズマブ)が点滴投与される¹⁵⁾。

謝 辞

病理診断のさまざまな側面で支援・指導していただいた橋充弘先生(島田市立総合医療センター病理診断科部長)に心より感謝します。

文献

- 1) Selves J., et al. : Immunohistochemistry for diagnosis of metastatic carcinomas of unknown primary site. *Cancers (Basel)*, **10** (4) : 108, 2018.
- 2) Nakahara, H. : The differential diagnosis of oral borderline malignancies using contrastive immunohistochemical profiles between CK 13 and CK 17. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, **72** (9 Suppl.) : E147, 2014.
- 3) Watanabe, W., et al. : Aberrant insulinoma of the duodenal bulb. *Pathol. Int.*, **45** (11) : 895-900, 1995.
- 4) Moll, R., et al. : Villin : a cytoskeletal protein and a differentiation marker expressed in some human adenocarcinomas. *Virchows Arch. B, Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, **54** (3) : 155-169, 1987.
- 5) Luu, T. T. : Review of immunohistochemistry biomarkers in pancreatic cancer diagnosis. *Front. Oncol.*, **11** : 799025, 2021.
- 6) Magi-Galluzzi C. : Prostate cancer : diagnostic criteria and role of immunohistochemistry. *Mod. Pathol.*, **31** (S1) : S12-21, 2018.
- 7) DeLellis, R. A., et al. : Immunohistochemical Characteristics of Adrenocortical Carcinoma : An Overview. *Acta Histochem. Cytochem.*, **36** (4) : 293-298, 2003.
- 8) Machado, I., et al. : The role of immunohistochemistry in rhabdomyosarcoma diagnosis using tissue microarray technology and a xenograft model. *Fetal Pediatr. Pathol.*, **34** (5) : 271-281, 2015.
- 9) Ranjitha, V. N., et al. : The core four- A panel of immunohistochemistry markers to diagnose and subtype testicular germ cell tumors. *Urol. Ann.*, **14** (1) : 21-26, 2022.
- 10) 田中 絢子, 他 : 経尿道的切除後に急速に進展した膀胱尿路上皮癌・形質細胞様型の1例. *泌尿器科紀要*, **58** (2) : 101-103, 2012.
- 11) Kubouchi, K., et al. : Avoidance and period-shortening of neoadjuvant chemotherapy against triple-negative breast cancer in stages I and II : importance of Ki-67 labeling index and the recognition of apocrine-type lesions. *Technol. Cancer Res. Treat.*, **19** : 1-16, 2020.
- 12) Behrouzieh, S., et al. : Review of the recent clinical trials for PD-1/PD-L1 based lung cancer immunotherapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, **21** (12) : 1355-1370, 2021.
- 13) Botticelli, A., et al. : Can IDO activity predict primary resistance to anti-PD-1 treatment in NSCLC? *J. Transl. Med.*, **16** (1) : 219, 2018.
- 14) Kelly, C. M., et al. : The management of metastatic GIST : current standard and investigational therapeutics. *J. Hematol. Oncol.*, **14** (1) : 2, 2021.
- 15) 坂本 祐真, 他 : 成人T細胞性白血病/リンパ腫における抗CCR4抗体薬: CCR4遺伝子変異の意義. *現代医学*, **66** (1) : 57-60, 2018.

* * *