## 研究最前線



## 悪性中皮腫の病理診断のために有用な新規マーカーの探索

## 武島 幸男 大学院医系科学研究科 医学分野 病理学 教授

私たちの研究室では、現在、悪性中皮腫の病理診断精度の向上に資する研究を行っています。悪性中皮腫は、その多くがアスベストへの職業的あるいは環境的な曝露による発生が証明されている難治性の悪性腫瘍です。人口動態統計では2017年には年間1,555人が悪性中皮腫で死亡されていることが報告され、今後10-15年はその増加傾向が継続することが推定されています。

悪性中皮腫は胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜の4カ所に発生しますが、多彩な形態像を示すため病理診断が大変難しいことが知られ、実際、我々は日本で悪性中皮腫と診断された死亡例の約15%程度が悪性中皮腫として妥当でなかったことを報告しています(Lung Cancer, 2009)。中皮腫を正しく病理診断することは中皮腫の予後や治療との関連から極めて重要です。

これらの背景から、私たちは、悪性中皮腫診断に必須となる高い感度と特異度を持つ新しい免疫染色に用いるマーカー(抗体)をDNAマイクロアレーによる網羅的遺伝子発現解析を用いることによって探索しています。

その結果、上皮型中皮腫で陽性を示し、肺腺癌で陰性を示すマーカーとして、Intelectin-1とDAB2 (Am J Surg Pathol, 2017)、Glypican-1 (Mod Pathol, 2018) を、また上皮型中皮腫では陰性であるが、肺腺癌では陽性となるマーカーとしてMUC4 (Scientific Reports, 2018) と MUC21 (Histopathology, 2019) を見い出しました。これらのマーカーは従来、上皮型中皮腫の陽性マーカーとして頻用されているCalretinin、D2-40、WT-1、陰性マーカーであるClaudin-4、TTF-1、Napsin A、CEAなどと同等、あるいは、これらを上回る正診率を有しており、今後、実際の病理診断への応用が期待されます。

また、中皮腫では肉腫の形態を示す中皮腫(肉腫型中皮腫)と肺の肉腫様癌の鑑別診断がきわめて困難である場合が少なからずありますが、MUC4が肺肉腫様癌では70%以上が陽性となるのに対して、肉腫型中皮腫では陽性例は皆無であり、これも鑑別診断に応用が可能と考えています(Mod Pathol, 2017)。さらに

私たちは中皮腫で高発現(miR-182, miR-183)あるいは低発現(miR-1, miR-214)している microRNAを見いだしており(Int J Oncol, 2016, Front Oncol, 2018)、これらのmicroRNAの発現のみならず、これらのmicroRNAのターゲット遺伝子の発現の特徴から新規マーカーを検出して中皮腫の診断に応用することも考えております。

これまでに私たちが見いだしてきた新規マーカーはいずれも 反応条件の設定の簡便さと、安 価なことから、一般の病理検査 室での免疫染色に応用が可能で あり、今後増加が予想される悪 性中皮腫の診断精度の向上に資 することが期待されます。

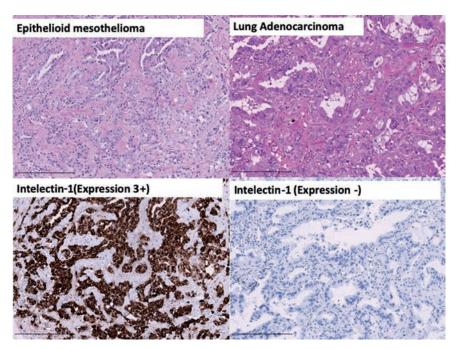


図:上皮型中皮腫と肺腺癌肺における glypican-1 の発現 上皮型中皮腫では intelectin-1 は細胞質に陽性を示すが、肺腺癌では陰性である。