

胃癌リンパ節転移巣における CK19蛋白低(無)発現の検討

はじめに

サイトケラチン19(CK19)は、上皮細胞の細胞骨格を形成する低分子ケラチンの1種である。ほとんどの単層上皮細胞と非角化型扁平上皮細胞に存在することが知られており、上皮由来細胞のマーカーとして広く用いられている。癌においては上皮性腫瘍で強いCK19蛋白の発現を示すことがわかっている。

OSNA[®]法はリンパ節中のCK19 mRNAをマーカーとして癌の転移の有無を高精度、迅速、簡便に検出することができる検査方法である。主に乳癌のセンチネルリンパ節の術中迅速診断に広く実臨床で使用され、大腸癌、胃癌にも適用がなされている。乳癌を対象にこれまで行われた4つの臨床研究において、一部の乳癌の転移陽性リンパ節では転移した癌細胞がCK19蛋白の低(無)発現を示すことが報告されている^{1~4)}。CK19蛋白が低(無)発現の場合、CK19 mRNAの発現も低い可能性があり、このような転移陽性リンパ節では癌細胞が存在するにもかかわらずOSNA法で陰性と判定されてしまう偽陰性のリスクがある。

胃癌を対象にした臨床研究はこれまでに2つ行われている^{5,6)}。乳癌だけでなく胃癌においても、転移陽性リンパ節における癌細胞のCK19蛋白の低(無)発現が報告されている。本資料では胃癌の原発巣および転移陽性リンパ節におけるCK19蛋白の発現頻度と組織型との関連を検討し、報告する。

胃癌原発巣と転移陽性リンパ節におけるCK19蛋白の発現比較

シスメックス(株)による国立がん研究センター中央病院への委託研究(国立がん研究センター委託研究)として、リンパ節転移のある150症例の進行胃癌を対象とし、原発巣と最大転移巣を持つリンパ節1個についてCK19蛋白の発現を免疫組織化学的に検討した。CK19蛋白陽性細胞の割合が10%以下を低(無)発現とすると、原発巣でCK19蛋白が低(無)発現となった症例は2例(1.3%)、リンパ節転移巣では1例(0.7%)であった(表1)。原発巣とリンパ節転移巣の両方ともCK19蛋白が低(無)発現となった症例はなかった。

表1. 原発巣と転移陽性リンパ節におけるCK19蛋白発現

CK19蛋白陽性率	転移陽性リンパ節		合計
	>10%	≤10%	
原発巣	147	1	148
	2	0	2
合計	149	1	150

※単位:症例 (シスメックス(株)社内資料)

胃癌原発巣におけるCK19蛋白の低(無)発現頻度と組織型の関係

胃癌原発巣における組織型別のCK19蛋白の発現頻度を検討した。2つの試験(Kumagai K, *et al.*、国立がん研究センター委託研究)の結果を表2にまとめる。CK19蛋白が低(無)発現の症例は2種類の組織型で観察された。低分化腺癌の非充実型で73例中3例(4.1%)、印環細胞癌で17例中1例(5.9%)であり、低(無)発現となる頻度はどちらも非常に低かった。全体では211例中4例(1.9%)でCK19蛋白が低(無)発現を示し、胃癌原発巣においてCK19蛋白はどの組織型においても広く発現が認められた。

胃癌転移陽性リンパ節におけるCK19蛋白の低(無)発現頻度と組織型の関係

転移陽性リンパ節における組織型別のCK19蛋白の発現頻度は、国立がん研究センター委託研究によって調べられた(表3)。CK19蛋白が低(無)発現となった組織型は管状腺癌の中分化型で1例(3.1%)、その他の組織型においても低(無)発現は観察されなかった。いずれの組織型においても高い頻度でCK19蛋白は発現していたことから、CK19蛋白は組織型によらず広く発現している可能性が示唆された。

まとめと考察

CK19蛋白は、胃癌原発巣および転移陽性リンパ節において、組織型に関わらず高い頻度で発現していた。また、原発巣もしくは転移陽性リンパ節において低(無)発現が観察された組織型は共通していなかった。少数の検討であるため統計学的な結論を導くことは困難であるが、原発巣と転移陽性リンパ節におけるCK19蛋白の発現は必ずしも一致しないことが考えられる。

表2. 組織型別CK19蛋白低(無)発現頻度(原発巣)

原発巣組織型	Kumagai K, <i>et al.</i> ⁶⁾			国立がん研究センター委託研究 (シスメックス(株)社内資料)			合計		
	症例数	≤10%症例数	頻度	症例数	≤10%症例数	頻度	症例数	≤10%症例数	頻度
一般型	60	2	3.3%	147	2	1.4%	207	4	1.9%
乳頭腺癌	管状腺癌								
	高分化型	4	0	0%	13	0	0%	17	0
	中分化型	17	0	0%	32	0	0%	49	0
	低分化腺癌				4	0	0%	4	0
	充実型	8	0	0%	22	0	0%	30	0
	非充実型	21	1	4.8%	52	2	3.8%	73	3
	印環細胞癌	9	1	1.1%	8	0	0%	17	1
粘液癌	1	0	0%	8	0	0%	9	0	
特殊型	1	0	0%	3	0	0%	4	0	
リンパ球浸潤癌	リンパ球浸潤癌	0	0	—	2	0	0%	2	0
	神経内分泌細胞癌	1	0	0%	0	0	—	1	0
	その他	0	0	—	1	0	0%	1	0
全体	61	2	3.3%	150	2	1.3%	211	4	1.9%

表3. 組織型別CK19蛋白低(無)発現頻度(転移陽性リンパ節)

原発巣組織型	国立がん研究センター委託研究 (シスメックス(株)社内資料)		
	症例数	≤10%症例数	頻度
一般型	147	1	0.7%
乳頭腺癌	管状腺癌	8	0
	高分化型	13	0
	中分化型	32	1
	低分化腺癌	4	0
	充実型	22	0
	非充実型	52	0
	印環細胞癌	8	0
粘液癌	8	0	
特殊型	3	0	
リンパ球浸潤癌	リンパ球浸潤癌	2	0
	その他	1	0
全体	150	1	0.7%

転移陽性リンパ節におけるCK19蛋白の低(無)発現の頻度は0.7%であり(表3)、これらのリンパ節ではOSNA法での測定において偽陰性となる可能性がある。一方で、mRNAが存在しても翻訳の段階で制御を受けて蛋白質の発現が低(無)レベルとなることが知られている。従ってCK19蛋白が低(無)発現であっても、OSNA法では陽性となる可能性も考えられる。

OSNA法は胃低分化腺癌で病理検査と不一致となる症例が多い可能性が指摘されている⁶⁾。不一致の原因は

リンパ節内の転移の偏りやCK19 mRNAの低(無)発現であることが示されている。本検討結果では胃低分化腺癌における転移陽性リンパ節でのCK19蛋白の低(無)発現はなかったが、OSNA法を使用する場合は、偽陰性となるリスクを認識した上で実施する必要があると考えられる。

参考文献

- 1) Tsujimoto M, *et al.*, One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2007 Aug 15;13(16):4807-16.
- 2) Schem C, *et al.*, One-step nucleic acid amplification-a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients; results of the German study group. *Virchows Arch.* 2009 Feb;454(2):203-10.
- 3) Tamaki Y, *et al.*, Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res.* 2009 Apr 15;15(8):2879-84.
- 4) Snook KL, *et al.*, Multicentre evaluation of intraoperative molecular analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Br J Surg.* 2011 Apr;98(4):527-35.
- 5) Yaguchi Y, *et al.*, One-step nucleic acid amplification (OSNA) for the application of sentinel node concept in gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011 Aug;18(8):2289-96.
- 6) Kumagai K, *et al.*, Multicenter study evaluating the clinical performance of the OSNA assay for the molecular detection of lymph node metastases in gastric cancer patients. *Gastric Cancer.* 2014 Apr;17(2):273-80.