ケラチン

有棘細胞癌, ケラトアkantトーマ, ボーエン病,
基底細胞上皮腫のケラチンの免疫学的比較

田沢 敏男* 藤原 浩* 伊藤 雅章* 佐藤 良夫*

Summary

有棘細胞癌(SCC), ケラトアkantトーマ(KA), ボーエン病(BD), 基底細胞上皮腫(BCE)を抗ケラチン単クローン抗体で免疫組織化学的に検討。何れも重層上皮型ケラチンを認識するHKN-2で全体に陽性, ハードケラチンを認識するHKN-6とHKN-7および単層上皮型ケラチンを認識するRGE53で陰性。SCC, KAは表皮ケラチンを認識するRKSE60, ハードケラチン, 外毛根鞘最内層ケラチンを認識するHKN-5の何れでも部分的に陽性。BDはRKSE60で陽性, HKN-5で陰性。BCEはRKSE60で陰性, HKN-5で部分的に陽性。SCC, KAは表皮, 外毛根鞘最内層の両方のケラチンを, また, BDは表皮, BCEは外毛根鞘最内層と同様のケラチンを発現する。

緒 言

ケラチンは上皮細胞の中間径フィラメントを構成する蛋白質である。二次元電気泳動法による生化学的分析および抗ケラチン単クローン抗体との反応性の検討により, 正常皮膚および皮膚腫瘍の上皮細胞はその分化に応じて異なったケラチンを発現することが明らかにされてきた¹⁾⁻³⁾。また, 特異性の異なる抗ケラチン単クローン抗体を用いてケラチン発現を免疫組織化学的に検討することができる³⁾。著者らは正常ヒト皮膚⁴⁾⁻⁹⁾および皮膚腫瘍¹⁰⁾⁻¹⁸⁾におけるケラチン発現を免疫組織化学的に検討し報告してきた。今回は, 有棘細胞癌, ケラトアkantトーマ, ボーエン病, 基底細胞上皮腫を特異性の異なる抗

ケラチン単クローン抗体を用いて免疫組織化学的に比較検討したので報告する。

材料および方法

有棘細胞癌7例, ケラトアkantトーマ2例, ボーエン病8例, 基底細胞上皮腫8例の新鮮凍結切片を作製し, 抗ケラチン単クローン抗体との反応性を間接蛍光抗体法により検討した。一次抗体として, 特異性の異なる7種類の抗ケラチン単クローン抗体HKN-2, HKN-4, HKN-5, HKN-6, HKN-7, RKSE60およびRGE53を用いた。各抗体の正常ヒト皮膚における反応性⁴⁾⁻⁹⁾を表1に示す。HKN-4は広範囲の上皮と反応する。HKN-2は重層上皮型ケラチンを認識し, 表皮, 毛組織などに反応するが, 単層上皮型ケラチンを有する汗腺分泌細胞, メルケル細胞には反応しない。HKN-5は外毛根鞘最内層, 内毛根鞘, 毛幹の角化帯に反応し,

* Toshio TAZAWA, Hiroshi FUJIWARA,
Masaaki ITO, Yoshio SATO: 新潟大学皮膚科学教室

表 1. 正常ヒト皮膚における抗ケラチン単クローン抗体の反応性

	抗ケラチン単クローン抗体					
	HKN-4	HKN-2	HKN-5	HKN-6,7	RKSE60	RGE53
表皮, 毛漏斗部						
有棘層以上	+	+	-	-	+	-
基底層	+	-	-	-	-	-
下部外毛根鞘						
外層	+	+	-	-	-	-
最内層	+	+	+	-	-	-
内毛根鞘	+	+	+	+	-	-
毛幹 (角化帯)	+	+	+	+	-	-
毛母	-	-	-	-	-	-
脂腺	+	+	-	-	+	-
汗腺						
導管	+	+	-	-	+	-
筋上皮	+	+	-	-	-	-
分泌細胞	+	-	-	-	-	+
メルケル細胞	+	-	-	-	-	+

+, 陽性 - , 陰性

ハードケラチンと外毛根鞘最内層ケラチンを認識する。HKN-6 と HKN-7 は内毛根鞘, 毛幹の角化帯と反応し, ハードケラチンを認識する。RKSE60 は表皮ケラチン (分子量56,500, I 型) を認識し, 主に表皮と反応する。RGE53 は単層上皮型ケラチン (分子量45,000, I 型) を認識し, 汗腺分泌細胞, メルケル細胞と反応する。

結 果

抗ケラチン単クローン抗体の各腫瘍に対する反応性を表 2 に示す。有棘細胞癌, ケラトアkantoma, ポーエン病, 基底細胞上皮腫では, 何れにおいても殆どすべての腫瘍細胞がHKN-2 (図 1) およびHKN-4 に陽性に反応する。しかし, RGE53 では何れも全く陽性反応を示さない。RKSE60 では, 有棘細胞癌 (図 2 A), ケラトアkantoma (図 2 B) の何れも腫瘍巢の中央部の角化する部位に陽性反応を示す傾向が認められるが, 全ての腫瘍細胞が陽性に反応するわけではない。有棘細胞癌の反応性は個々の細胞間で不規則であるのに対し, ケラトアkantomaの反応性は比較的整然としている。ポーエ

表 2. 皮膚腫瘍における抗ケラチン単クローン抗体の反応性

	抗ケラチン単クローン抗体					
	HKN-4	HKN-2	HKN-5	HKN-6,7	RKSE60	RGE53
有棘細胞癌	+	+	+	-	+	-
ケラトアkantoma	+	+	+	-	+	-
ポーエン病	+	+	-	-	+	-
基底細胞上皮腫	+	+	+	-	-	-
乳房外Paget病	+	-	-	-	-	+
メルケル細胞癌	+	-	-	-	-	+

+, 陽性 - , 陰性 *, 部分的に陽性

図 1. HKN-2 による間接蛍光抗体法所見。
A, 有棘細胞癌。B, ケラトアkantoma。
C, ポーエン病。D, 基底細胞上皮腫。

ン病 (図 2 C) ではRKSE60でほぼ全層に陽性反応が認められる。基底細胞上皮腫 (図 2 D) では被覆表皮にRKSE60陽性反応が認められるが, 殆どの腫瘍細胞は陰性である。ただし, 陽性細胞が散見される例もある。一方, HKN-5 で

図 2. RKSE60による間接蛍光抗体法所見.

A, 有棘細胞癌. B, ケラトアkantoma.
C, ボーエン病. D, 基底細胞上皮腫.

図 3. HKN-5による間接蛍光抗体法所見.

A, 有棘細胞癌. B, ケラトアkantoma.
C, ボーエン病. D, 基底細胞上皮腫.

は、有棘細胞癌 (図 3 A)、ケラトアkantoma (図 3 B) の何れも RKSE60 と同様に腫瘍巢の中央部で陽性反応を示す傾向が認められるが、全ての腫瘍細胞が陽性に反応するわけではない。有棘細胞癌の反応性は個々の細胞間で不規則であるのに対し、ケラトアkantomaの反応性は比較的整然としている。ボーエン病 (図 3 C) では HKN-5 の陽性反応は認められない。基底細胞上皮腫 (図 3 D) では HKN-5 の陽性反応は腫瘍細胞巢の中央部に強い傾向が認められる。腫瘍細胞巢の中には全体に陽性反応を示すものや全く反応しないものもある。HKN-6 と HKN-7 では、有棘細胞癌、ケラトアkantoma、ボーエン病、基底細胞上皮腫の何れにおいても全く陽性反応はみられない。

考 察

有棘細胞癌、ケラトアkantoma、ボーエン病、基底細胞上皮腫は何れも上皮性腫瘍であるので、広範囲の上皮を認識する抗ケラチン単クローン抗体 HKN-4 に陽性に反応するのは当然といえる。しかし、このような抗体では、これらの腫瘍を相互に或は他の上皮性皮膚腫瘍と区別することはできない。

有棘細胞癌、ケラトアkantoma、ボーエン病、基底細胞上皮腫は何れも、重層上皮型ケラチンを認識する単クローン抗体 HKN-2 で殆ど全ての腫瘍細胞が陽性に反応し、単層上皮型ケラチンを認識する単クローン抗体 RGE53 で

全く陰性である。このことより、有棘細胞癌、ケラトアkantoma、ボーエン病、基底細胞上皮腫を単層上皮型ケラチンを発現する乳房外Paget病、メルケル細胞癌^{10)~13)}などと識別することができる。

有棘細胞癌、ケラトアkantoma、ボーエン病、基底細胞上皮腫は何れも、ハードケラチンを認識する単クローン抗体HKN-6とHKN-7に全く反応しない。これにより、これらの腫瘍をHKN-6およびHKN-7と反応する毛母腫などの腫瘍¹⁷⁾¹⁸⁾と識別することができる。

有棘細胞癌、ケラトアkantoma、ボーエン病は何れも、表皮ケラチンを認識する単クローン抗体RKSE60に陽性に反応する。ボーエン病の反応性は正常表皮に類似している。ケラトアkantomaおよび角化傾向の強い有棘細胞癌では腫瘍巢の中央部に陽性反応を認めるが、角化傾向の乏しい有棘細胞癌では陽性細胞は少ない。一方、基底細胞上皮腫では一部の例に陽性細胞が散見されるのみである。RKSE60の反応性は組織学的な表皮様の角化の程度と相関することが示唆される。

ハードケラチン、外毛根鞘最内層ケラチンを認識する単クローン抗体HKN-5の反応性から、有棘細胞癌、ケラトアkantoma、基底細胞上皮腫に外毛根鞘最内層ケラチンが発現することが示唆される。有棘細胞癌、ケラトアkantomaにおいて、表皮ケラチンとともに外毛根鞘最内層ケラチンを発現する腫瘍細胞が認められる。これは正常皮膚では認められない。一方、ボーエン病では表皮ケラチンは認められるが、外毛根鞘最内層ケラチンは認められず、表皮と類似したケラチン発現が示唆される。また、基底細胞上皮腫では表皮ケラチンは認められず、外毛根鞘最内層ケラチンが発現されており、外毛根鞘と類似したケラチン発現が示唆される。

二次元電気泳動法による生化学的分析により、有棘細胞癌、ケラトアkantomaは表皮ケラチンとともに外毛根鞘ケラチンを発現することが報告されている²⁾。基底細胞上皮腫は外毛根鞘

ケラチンを発現するが、表皮ケラチンは発現しない¹⁾。これは、自験例の免疫組織化学による結果と類似している。

以上、特異性の異なる抗ケラチン単クローン抗体を用いた免疫組織化学は、各種のケラチンの局在を容易かつ明瞭に観察することができ、皮膚腫瘍の分化の検討に有用である。

文 献

- 1) Moll, R., Franke, W. W., Volc-Platzer, B., Krepler, R.: Different keratin polypeptides in epidermis and other epithelia of human skin: a specific cytokeratin of molecular weight 46,000 in epithelia of the pilosebaceous tract and basal cell epithelioma. *J. Cell Biol.*, **95**: 285-295, 1982.
- 2) Moll, R., Moll, I., Franke, W. W.: Differences of expression of cytokeratin polypeptides in various epithelial skin tumors. *Arch. Dermatol. Res.*, **276**: 349-363, 1984.
- 3) Cooper, D., Schermer, A., Sun, T-T.: Classification of human epithelia and their neoplasms using monoclonal antibodies to keratins: strategies, applications and limitations. *Lab. Invest.*, **52**: 243-256, 1985.
- 4) 田沢敏男, 伊藤雅章, 伊藤 薫, 清水直也, 永井透, 小林聡也, 佐藤良夫: 毛ケラチン線維単クローン抗体 (HKN-2). *医学のあゆみ*, **130**: 123-124, 1984.
- 5) 田沢敏男: 抗毛ケラチン単クローン抗体 (HKN-2) による正常ヒト皮膚の免疫組織化学的研究. *日皮会誌*, **95**: 157-165, 1985.
- 6) 田沢敏男, 伊藤雅章, 清水直也, 伊藤 薫, 佐藤良夫: 抗毛ケラチン単クローン抗体 (HKN-5, HKN-6, HKN-7 および HKN-8) による正常ヒト成長期毛組織の免疫組織化学的研究. *日皮会誌*, **95**: 1153-1157, 1985.
- 7) Tazawa, T., Ito, M., Ito, K., Shimizu, N., Sato, Y.: Anti-hair keratin monoclonal antibody (HKN-2). *J. Dermatol.*, **12**: 313-317, 1985.
- 8) Ito, M., Tazawa, T., Ito, K., Shimizu, N., Katsuumi, K., Sato, Y.: Immunological characteristics and histological distribution of human hair fibrous proteins studied with anti-hair keratin monoclonal antibodies HKN-2, HKN-4, and HKN-6. *J. Histo-*

- chem. Cytochem., **34**: 269-275, 1986.
- 9) Ito, M., Tazawa, T., Shimizu, N., Ito, K., Katsuumi, K., Sato, Y., Hashimoto, K.: Cell differentiation in human anagen hair and hair follicles studied with anti-hair keratin monoclonal antibodies. *J. Invest. Dermatol.*, **86**: 563-569, 1986.
- 10) 田沢敏男, 伊藤雅章, 奥田長三郎, 山口茂光, 早川さゆり, 佐藤良夫: Merkel cell carcinoma. *Skin Cancer*, **1**: 1-3, 1986.
- 11) Tazawa, T., Ito, M., Okuda, C., Sato, Y.: Immunohistochemical demonstration of simple epithelia-type keratin intermediate filament in a case of Merkel cell carcinoma. *Arch. Dermatol.*, **123**: 489-492, 1987.
- 12) 田沢敏男, 藤原 浩, 清水直也, 松原三希子, 伊藤雅章, 佐藤良夫: Merkel細胞癌, 乳房外Paget病, 有棘細胞癌における中間径フィラメントの免疫学的比較. *Skin Cancer*, **3**: 196-200, 1988.
- 13) Tazawa, T., Ito, M., Fujiwara, H., Shimizu, N., Sato, Y.: Immunologic characteristics of keratins in extramammary Paget's disease. *Arch. Dermatol.*, **124**: 1063-1068, 1988.
- 14) 田沢敏男, 清水直也, 高橋美千代, 伊藤雅章, 佐藤良夫: 放射線照射部位に生じた solid basal cell epithelioma と premalignant fibroepithelial tumor. *Skin Cancer*, **2**: 129-132, 1987.
- 15) 清水直也: 抗ケラチン単クローン抗体による基底細胞腫の免疫組織化学的研究. *日皮会誌*, **97**: 691-697, 1987.
- 16) Shimizu, N., Ito, M., Tazawa, T., Katsuumi, K., Sato, Y.: Anti-keratin monoclonal antibody against basal cell epithelioma keratin: BKN-1. *J. Dermatol.*, **14**: 359-363, 1987.
- 17) Shimizu, N., Ito, M., Tazawa, T., Sato, Y.: Immunohistochemical study on keratin expression in some skin epithelial tumors; basal cell epithelioma, pilomatricoma and seborrheic keratosis. *Am. J. Dermatopathol.* in press.
- 18) Ito, M., Tazawa, T., Shimizu, N., Saito, A., Sato, Y., Nonaka, I.: Intraepidermal pilar epithelioma: A new dermatopathologic interpretation of a skin tumor. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **18**: 123-132, 1988.