

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士(医学) 氏名 山田 洋介

学位論文題名

免疫組織化学によるヒト稀少腫瘍の特性解明と病理診断への寄与

【緒言】

病理診断の基本は HE 染色標本での形態観察だが、今日では、免疫組織化学染色による検討も重要な役割を担い、腫瘍の本態解明につながる情報が得られることも経験される。本研究では、比較的発症頻度が低くその本態が未だ完全には明らかになっていない2つの腫瘍(群)に対し、免疫組織化学的解析が腫瘍の特性解明や正確な診断に寄与することを実証した。

<胸腺上皮性腫瘍における胸腺プロテアソームサブユニット $\beta 5t$ の発現に関する検討>

【背景】

胸腺上皮性腫瘍は、胸腺上皮細胞を由来とする腫瘍であり、大別して胸腺腫と胸腺癌がある。これらは、現在、国際的に広く用いられている World Health Organization (WHO) 分類上、A 型、AB 型、B1 型、B2 型、B3 型の各胸腺腫、および胸腺癌に分類される。胸腺上皮性腫瘍は、発症頻度が低い、病理組織像が多彩である等の理由から、採取量が少ない生検検体や、異所性発生例などで診断に苦慮する例がある。このため、長きにわたり、胸腺皮質あるいは髄質上皮細胞に特異的なマーカーを探す努力がなされてきたが、日常の病理診断に応用し得るマーカーは、未だ報告されていない。近年、マウスとヒトにおいて、胸腺皮質上皮細胞のみが発現する新規のプロテアソーム β サブユニット、 $\beta 5t$ が発見された。 $\beta 5t$ は、T 細胞の positive selection に関与する胸腺プロテアソームのサブユニットの一つである。その皮質上皮細胞局在性から、この機能分子が、胸腺上皮性腫瘍の診断マーカーとなる可能性を秘めていると考えられる。

【対象と方法】

北海道大学病院および北海道大学医学部医学研究科分子病理学講座関連施設において、胸腺腫あるいは胸腺癌と診断された、生検・手術材料、54 例を用いた。HE 染色標本による形態観察にて、これらを、A 型胸腺腫 3 例、AB 型胸腺腫 17 例、B 型胸腺腫 (B1, B2, B3 を含む) 21 例、その他の胸腺腫 2 例、胸腺癌 14 例に分類した。この亜型毎に、 $\beta 5t$ の発現を免疫組織化学染色により検討した。39 例の非胸腺上皮性腫瘍についても、同様の検討を行った。

【結果】

$\beta 5t$ は、ほとんどの B 型胸腺腫症例に陽性を示した (20/21)。AB 型胸腺腫では、 $\beta 5t$ の染色性は症例により様々であった (6/17)。一方、A 型胸腺腫症例、胸腺癌症例は全例陰性であった。統計学的に、 $\beta 5t$ 陽性症例は、他の亜型に比し B 型胸腺腫で有意に多く認められた。次に、生命予後の違いから明確に鑑別すべきであるが、形態像が比較的類似し、ときに鑑別に難渋する B3 型胸腺腫と胸腺癌において、 $\beta 5t$ と、胸腺癌の診断に有用なマーカーとされる CD5, c-kit, GLUT-1 の発現を比較した。結果、B3 型胸腺腫は $\beta 5t$ に陽性を示す一方、ほぼ全ての症例で、他の 3 抗体には陰性であった。胸腺癌では、13 例中 12 例が CD5, c-kit, GLUT-1 のうち 2 つ以上に陽性を示し、残る 1 例は GLUT-1 に陽性であった。即ち、 $\beta 5t$ の発現は CD5, c-kit, GLUT-1 の発現と相反していた。非胸腺上皮性腫瘍 39 例は、全例 $\beta 5t$ 陰性であった。

【考察】

本研究では、胸腺上皮性腫瘍における $\beta 5t$ の発現を免疫組織化学的手法で検討し、B型胸腺腫と、AB型胸腺腫の一部で $\beta 5t$ の発現が認められることを明らかにした。非胸腺上皮性腫瘍においては $\beta 5t$ の発現が認められなかったことから、 $\beta 5t$ は腫瘍特異的なマーカーとして病理診断に寄与すると考えられた。また、胸腺癌では $\beta 5t$ の発現が認められなかったことから、胸腺腫と胸腺癌の鑑別においても、 $\beta 5t$ の検討が有用であることが示された。

<T細胞性形質の異常発現を伴った、小腸 follicular dendritic cell sarcoma の一例>

【背景】

Follicular dendritic cell sarcoma (濾胞樹状細胞肉腫。FDC sarcoma) は、形態形質学的に FDC の特徴を示す腫瘍であり、比較的異型性に乏しい腫瘍細胞の束状増殖からなる。免疫組織化学においては、腫瘍細胞は複数の FDC マーカーに陽性を示す一方、CD45RB, B細胞性マーカー, T細胞性マーカーには陰性とされる。但し、この腫瘍に関する文献報告は、現在まで約 240 例と比較的少なく、本腫瘍の形態形質の全貌が明らかになったとは言い難い。

【対象と方法】

82 歳・男性の空腸部分切除術により摘出された小腸腫瘍に対し、HE 染色標本による形態観察に加え、免疫組織化学染色を主体とした多面的な検討を行い、診断の確定を行った。

【結果】

摘出された空腸には、潰瘍形成性の 10 x 10 cm 大の腫瘍が見られ、組織学的には、同部に、大型の腫瘍細胞が主にシート状に増殖する像が観察された。散在性に凝固壊死を伴っていた。腫瘍細胞は明瞭な核小体、粗いクロマチンパターンを示す多形核、豊かな淡好酸性胞体を有し、多数の核分裂像を伴っていた。腫瘍細胞間には、一部は血管周囲に集簇する小型リンパ球が散在し、腫瘍巢内や転移リンパ節内には、既存のリンパ濾胞の残存が認められた（これらの所見は、FDC sarcoma で認められやすいとされる）。免疫組織化学染色において、腫瘍細胞は FDC マーカーである CD23, CD35, CNA. 42 にびまん性に陽性であったが、T細胞性マーカーである CD45RO および CD4 にも、びまん性に陽性を示した。他の T細胞性マーカーには陰性であった。Polymerase chain reaction 法にて、腫瘍巢内に存在する細胞の T-cell receptor の再構成パターンを検討したところ、ポリクローナルパターンであった。これらの形態形質を総合し、T細胞性マーカーの異常発現を伴った、FDC sarcoma と診断した。

【考察】

本症例は年齢、部位、細胞学的異型性、免疫組織化学所見等が FDC sarcoma としては典型ではなく、特に、CD45RO に陽性を示した症例は、これまでに報告がない。病理診断に苦慮する症例では、多種類のマーカーを用いた免疫組織化学的検索が、正確な診断に寄与する一方、既知の免疫組織化学的形質とは異なった結果を得た場合には、分子生物学的手法も含めた多面的な検討が必要であることが示された。本例のような、非典型的な免疫組織化学的プロファイルを示す症例を集積することは、診断のピットフォールを回避する上でも重要に思われた。

【総括】

免疫組織化学が腫瘍の特性解明や病理診断に貢献することを示す、2 つの研究を提示した。今後ますます高まると思われる免疫組織化学的検討への要請に応えるためには、染色結果の判定に際し注意すべき点への十分な認識、診断に有用な抗体の探索、分子標的療法の適応に関わる機能分子に関する理解、再現性・正確性の高い免疫染色を得るための精度管理、標準化等の、多方面からの努力が必要であろう。