

前立腺腫瘍の判定に有用な免疫組織化学的染色

杏林大学保健学部病理学

山本 寛、藤井雅彦

【はじめに】

近年、前立腺は、PSA スクリーニングの普及に伴い、病理検査室で取り扱う組織検体が増加している。前立腺悪性腫瘍の多くは腺癌で形態学的に診断されている。組織所見は、分泌腺管を構成する基底細胞の消失が癌と判断する重要な要素である。しかし、基底細胞は良性病変でも消失・欠如することもあり、HE 染色のみでの判断は困難なことが多く、異型病変における基底細胞の判定は免疫組織化学的染色が主体として行われている。ここでは、前立腺癌の診断に有用な基底細胞の染色や腫瘍細胞の確認に汎用される染色、腫瘍細胞の細胞生物学的特性に対する染色法について解説する。

【前立腺基底細胞に対する免疫組織化学的染色】

正常の前立腺は、腺上皮細胞と基底細胞の 2 種類から構成されている。現在、基底細胞を確認する抗体として、基底細胞の核を染める抗 p63 抗体 (4A4) や細胞質を染色する高分子サイトケラチンである抗サイトケラチン抗体 (34βE12) が広く用いられている。

p63 は前立腺の発達に重要な役割を果たし、基底細胞の核に陽性所見を示す (Fig-1)。熱による前処理が必要であるが、染色性は安定しており基底細胞の判定は容易である。また、34βE12 は高分子サイトケラチンの 1,5,10,14 を認識する抗体で、基底細胞の細胞質に陽性所見を示す (Fig-2)。比較的安定した染色結果が得られるため、多くの施設で利用されている。

正常前立腺では、腺上皮細胞の基底膜側に基底細胞が連続的に染め出されるが、異型腺管においてこれらが消失・欠如している場合は癌と判断される。ただし、腺症などの良性病変でも基底細胞の不連続性が認められる。そのため、基底細胞の部分的な消失だけで癌と判断することは危険である。

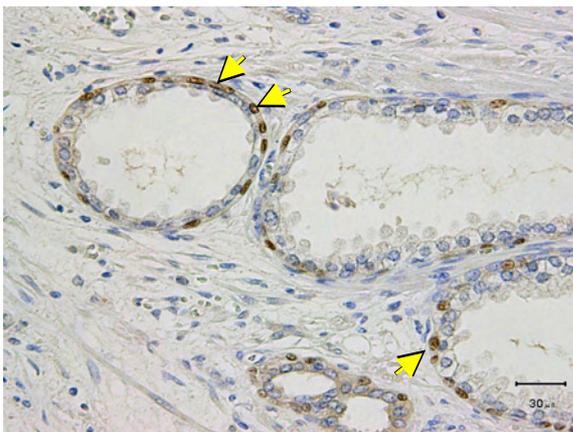


Fig-1 抗 p63 抗体(4A4)による免疫染色
前立腺管を構成する基底細胞の核は、腺管全周性に免疫反応陽性が観察される (矢印)。

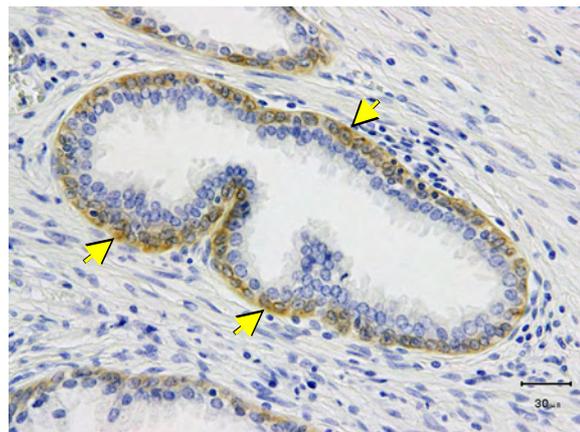


Fig-2 抗サイトケラチン抗体(34βE12)による免疫染色
p63 と同様に基底細胞の細胞質は腺管全周性に免疫反応陽性が観察される (矢印)。

【前立腺腫瘍細胞に対する免疫組織化学的染色】

α -methylacyl-CoA racemase (AMACR, P504S) は、Jiangらにより前立腺癌診断における有用性が報告され¹⁾、前立腺癌の特異的のマーカーとして利用されている。わが国でもこの抗体が市販され、前立腺癌に多くの陽性反応が認められている。現在、抗P504S抗体にはモノクローナルとポリクローナルの2種類の抗体があるが、これらに染色性の大きな差は無い。この抗体を用いた免疫染色により、癌細胞の細胞質が顆粒状に染色されるため病理診断的価値がある。前立腺癌では基底細胞の欠如とともにP504S陽性細胞が認められる (Fig-3)。また、高度な前立腺上皮内新生物 (high-grade PIN) でもP504S陽性細胞の出現が認められている。しかし、前立腺癌であってもその種類によっては感度が異なり、胞体が泡沫状のfoamy gland type では陽性所見が減弱して観察されることが多い (Fig-4)。また、ホルモン治療後の細胞では陽性所見の消失が認められてくるので注意が必要である。

最近、抗P504S抗体と抗p63抗体との混合液 (PIN Cocktail抗体) が市販され、同一切片上で基底細胞の有無と癌細胞を確認することが可能となった²⁾。high-grade PINでは、p63陽性基底細胞の存在と、P504S陽性腫瘍細胞の両方が確認できる (Fig-5)。このCocktail抗体の使用は、染色操作を簡素化し効率的に細胞識別ができるものであり、異型病変の診断において良悪性の判断にきわめて有用な染色法である。

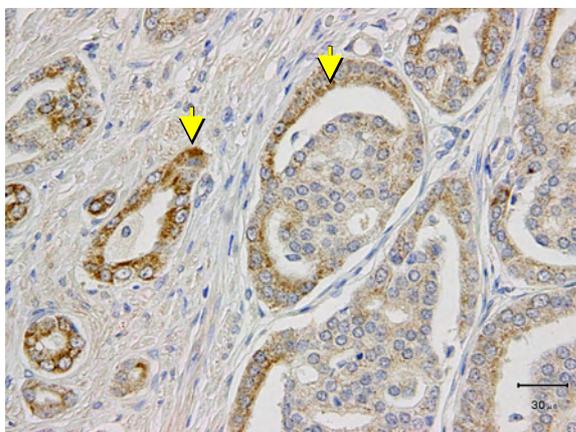


Fig-3 抗 P504S 抗体(Rabbit Polyclonal)による免疫染色

前立腺癌では基底細胞を欠き、癌細胞の細胞質は顆粒状に陽性が観察される (矢印)。

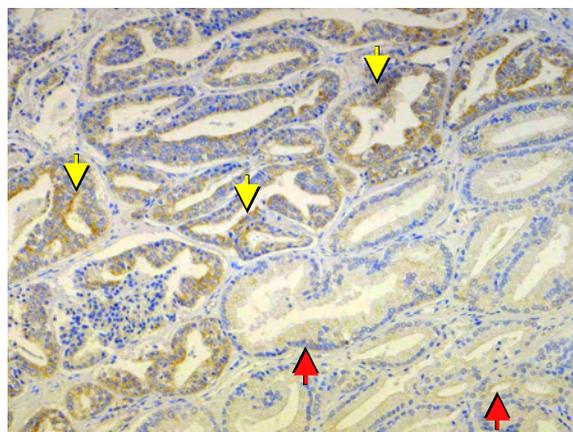


Fig-4 抗 P504S 抗体(Rabbit Polyclonal)による免疫染色

明るい胞体を持つ腫瘍細胞 (赤矢印) の染色性が、上層の腫瘍細胞 (黄矢印) に比べて減弱・低下している。

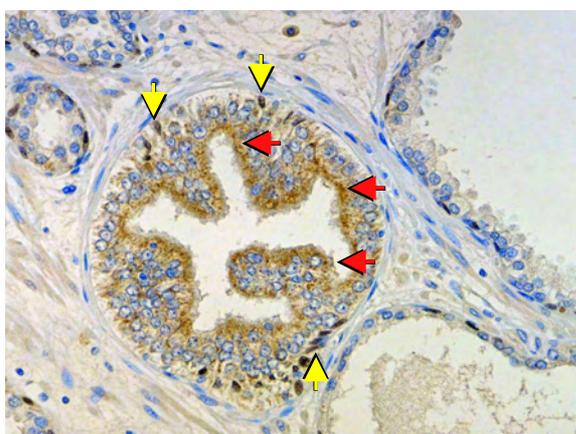


Fig-5 Cocktail 抗体(抗 P504S 抗体+抗 p63 抗体)による免疫染色

high-grade PIN では基底細胞の部分的な存在が認められ (黄矢印)、分泌細胞の細胞質が顆粒状に染色されている (赤矢印)。

【前立腺腫瘍細胞の細胞生物学的特性に対する免疫組織化学的染色】

前立腺癌細胞の転移や再発、予後を判断していくうえで、腫瘍細胞の生物学的特性を病理診断においても把握する必要があり、前立腺癌でも進展機構の解明や治療標的の検索が種々行なわれている。

アンドロゲンレセプター (AR) :

前立腺癌に対して内分泌療法を開始する場合、腫瘍細胞のレセプターの確認に用いられる。AR は全ての前立腺癌細胞に発現が認められるものではないが、ホルモン療法適応の確認に重要となる (Fig-6)。また、病理学的悪性度の高い前立腺癌では AR の発現が高いことも明らかになっている。癌細胞はホルモン療法後、アンドロゲン依存性癌からアンドロゲン非依存性ホルモン感受性癌、さらにアンドロゲン非依存性ホルモン非感受性癌へと変化し、ホルモン抵抗性が進行すると考えられている。

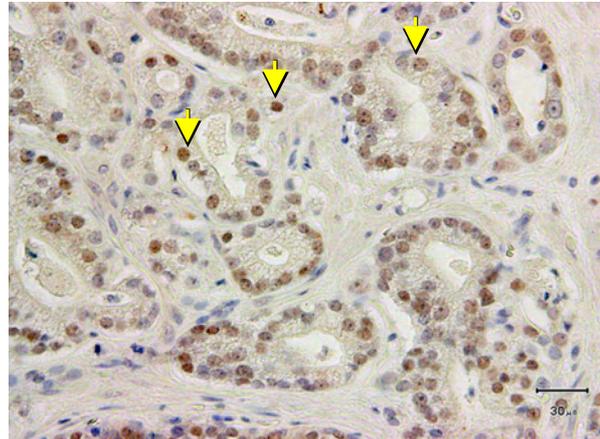


Fig-6 抗アンドロゲンレセプター抗体 (H7507)による免疫染色

腫瘍細胞の核に反応が観察される (矢印)。固定条件によっては核に陽性反応が認められないこともあるので注意。

nm23H1 :

nm23 は Steegらによって報告され³⁾、現在では NDP kinase であることが確認されている。nm23 蛋白は前立腺癌細胞の細胞質に強陽性発現として認められ、正常前立腺でも基底細胞が陽性を示す。過形成やPINでも増殖に関連して陽性が認められるが、特に増殖が盛んで転移を有する癌では発現が顕著⁴⁾で核にも陽性が認められる (Fig-7)。

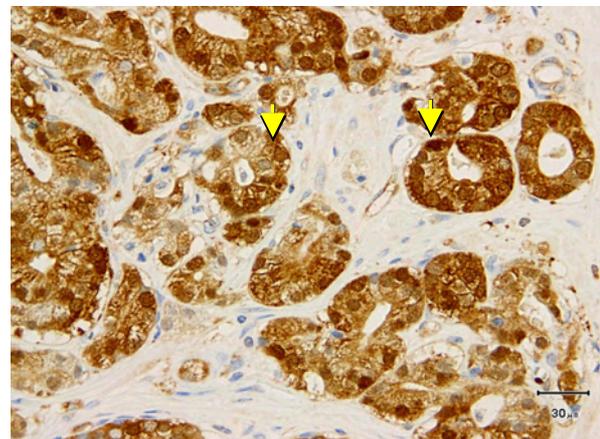


Fig-7 抗 nm23 抗体(37.6)による免疫染色

腫瘍細胞に反応が観察される (矢印)。特に細胞増殖が旺盛と思われる細胞では、核にも強い陽性反応が認められる。

血管内皮成長因子-C (VEGF-C) :

1996年腫瘍細胞の産生するVEGF-Cがリンパ行性転移に関連していることが示唆された⁵⁾。前立腺においてもリンパ管侵襲は臨床的悪性度指標となる。VEGF-C染色により、腫瘍細胞の細胞質に顆粒状に陽性反応が観察される (Fig-8)。

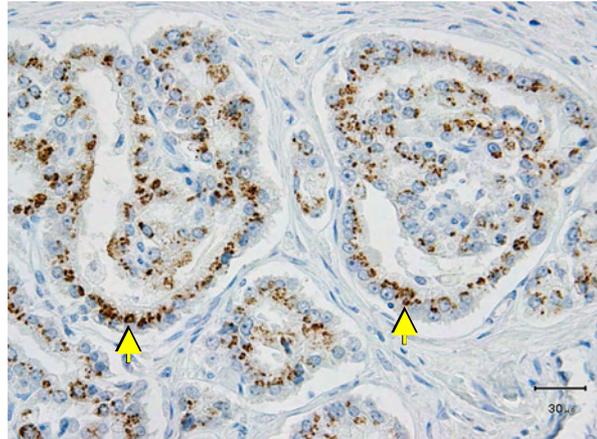


Fig-8 抗 VEGF-C 抗体(Rabbit Polyclonal)による免疫染色

腫瘍細胞の細胞質に顆粒状の陽性発現が観察される (矢印)。

【まとめ】

前立腺腫瘍組織に対する免疫染色は、p63の基底細胞染色による前立腺腫瘍組織の良・悪性の判定のみならず、PIN Cocktail抗体による境界領域での判断、さらにARによるホルモン療法適応例の確認や腫瘍細胞の生物学的特性把握に用いられている。腫瘍細胞の転移能の判定や進行性前立腺癌細胞と発育遅延性癌細胞の生物学的性状の違いなどを正確に確認することができれば、癌の進行状態を判断し、摘出手術を含めた治療方針の決定に有用となる。前立腺腫瘍組織における免疫染色は、今後ますます利用頻度が増していくものと思われる。

参考文献

- 1) Jiang, Z., et al : P504S; a new molecular marker for the detection of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001, 25: 1397-1404.
- 2) Hameed, O., et al : Immunohistochemical stains for p63 and alpha-methylacyl-CoA racemase, versus a cocktail comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues. *Am J Surg Pathol* 2005, 29: 579-587.
- 3) Steeg, P.S, et al. : Evidence for a novel gene associated with low tumor-metastatic potential. *J Nat Cancer Inst* 1988, 80: 200-2004.
- 4) Konishi N, et al. : Expression of nm23H1 and nm23H2 proteins in prostate carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1993, 84:1050-1054.
- 5) Kukk, E, et al : VEGF-C receptor binding and pattern of expression with VEGFR-3 suggests a role in lymphatic vascular development. *Development* 1996, 122: 3829-3837.