

免疫組織化学の限界

慶應義塾大学病院病理診断部

向井 萬起男

病理標本における免疫染色には限界や落とし穴があるということを正しく認識しておく必要がある。そうした認識を持っていないと、免疫染色を病理診断に役立てるどころか、却って混乱の原因とさせてしまう結果となる。

1) 抗体・染色法の限界

正常組織はよく染色されるのに、染色されるはずの腫瘍組織が染色されないということがある。これは、充分量の抗原があるとよく染色されるが、量が少ない腫瘍細胞は染色されないということである。

また、ホルマリン固定・パラフィン切片で抗原性が減弱する場合、充分量存在する正常組織は検出可能な域で減弱するが、量の少ない腫瘍細胞では検出不能の域まで減弱してしまうという場合も多い。こうした抗原性の減弱を賦活化するために種々の前処置を行うことが一般的であるが、前処置を行うと染色されなくなる抗体、染色性が変わらない抗体、染色性が増強する抗体と色々である。こうした抗体の中では、前処置で染色性が増強する抗体を優先することを薦める。腫瘍の分化度の程度はさまざまなので、前処置で染色性が増強してやっと陽性所見を見出すことができるということが少なくない。前処置で染色性が変わらない抗体や、染色性が減弱してしまうような抗体では、このような手立てがなく、どうすることもできないということになる。

こうした抗体・染色法の問題の分かりやすい実例の一つ挙げておく。

アクチン蛋白はホルマリン固定で架橋現象が起こり、抗原決定基が“隠れて”しまうことが多い。**infantile digital fibromatosis** で認められる封入体様構造はアクチンが主成分であるが、アクチンがあまりに密に存在するためにかえって架橋現象が強く起こり、この部分にのみアクチン陰性という逆説的な結果となってしまう(図1)。最もアクチンが多量に存在する封入体様構造は陰性で、それほど多量にアクチンが存在しない部位は陽性となるということである。しかし、強力な前処置(例えば、KOH 処理後トリプシン処理)を行えば、封入体様構造は強く染色されてくる(図2)。この例で明らかのように、正常組織に陽性となっているのだから、陰性部分は本当に抗原を有していないのだと決めつけることには、常に危険が潜んでいるのである。

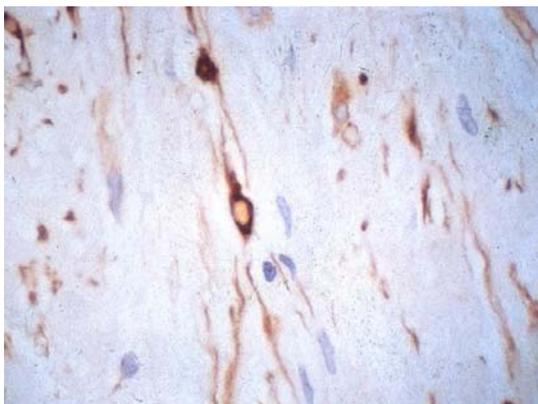


図1 : infantile digital fibromatosis
におけるアクチンの局在

通常の方法で免疫染色した標本。封入体様構造部分は陰性となる。

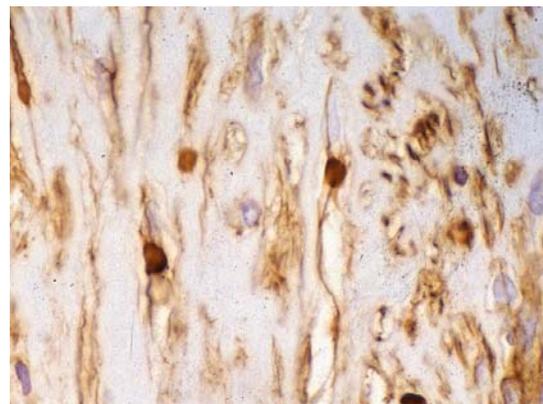


図2 : infantile digital fibromatosis
におけるアクチンの局在

強力な前処置の後に免疫染色した標本。封入体様構造が最も強く陽性となる。

2) 特異性の限界

抗体には特異性が高いものもあれば、低いものもある。特異性の高いものとしては、synaptophysin や chromogranin の抗体などが良く知られているが、レニン（図3）、neurofilament（図4）なども同様に特異性が高い。

しかし、特異性が低く、種々の交叉反応を起こしてしまう抗体がある。例えば、アクチンのいくつかの isoform 別モノクローナル抗体が入手可能であるが、これらの中には、適切な前処置を施さないと他の isoform と交叉反応を示すものがある（図5）。前処置を施すと交叉反応は消失するが、染色性が弱くなってしまう。

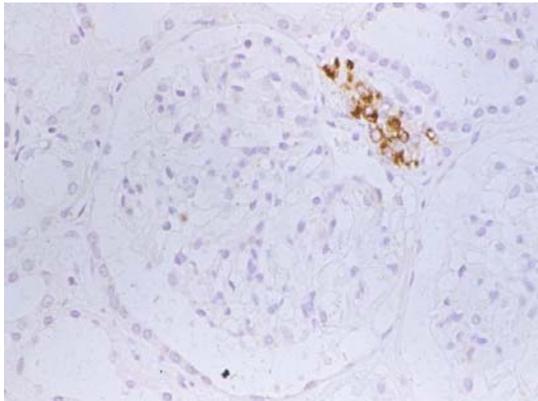


図3：ヒト腎臓におけるレニンの免疫染色

傍糸球体装置に一致した部位に明瞭な陽性所見が得られる。



図4：末梢神経の neurofilament の免疫染色

軸索が明瞭に染色される。

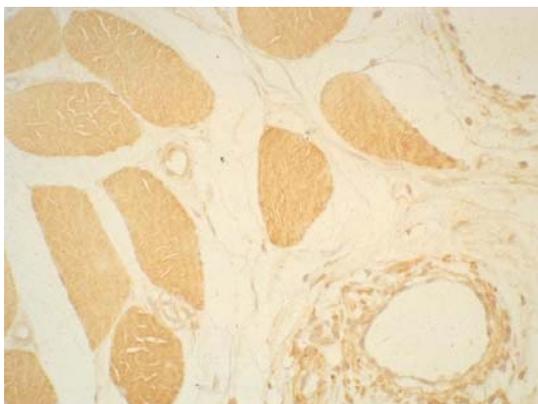


図5：横紋筋アクチンとのみ反応するとされる抗体を用いた染色

通常の方法で染色すると、横紋筋だけでなく血管平滑筋も陽性となる。

3) 染色結果判定の限界

染色が適切に行われたかどうかの判定に苦慮することが少なくない。こうした判定法は、しっかりとコントロールをおいた染色を数多く経験して自然に身に付けるしかないが、病理医と何度も議論をし合うことも重要である。億劫がらずに病理医と一緒に鏡検して、染色が適切かどうか

を議論することである。

ここでは、意外と知られていない肥満細胞（mast cell）の危険性を挙げておく。肥満細胞は多くの抗体で非特異的に陽性所見を呈してしまうことがあり、腫瘍細胞の陽性所見と見誤ってしまう危険が大きい（図6）。常に肥満細胞かどうかを高倍観察してチェックする心構えを忘れないことである。

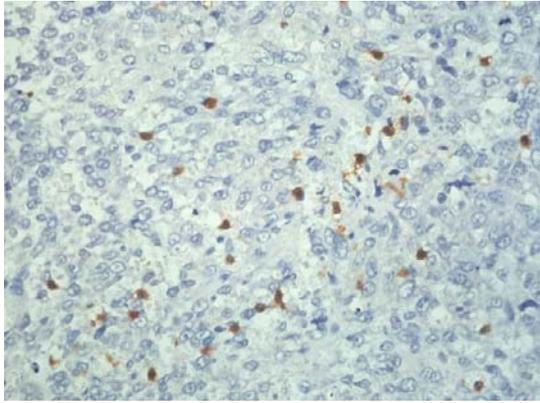


図6：腫瘍組織内に存在する肥満細胞が
非特異的に染色された標本