

6. 消化器

In situ hybridization 法による肝細胞癌、 肝硬変組織中の AFP mRNA の検出

大津留 晶, 玉置 大器*, 楠本 征夫, 長瀧 重信
長崎大学第一内科, *カルガリー大学生化学

分子生物学の進歩により、消化器病の分野でも、B 型肝炎ウイルスや癌遺伝子の研究を中心として、様々な病態の解明がなされつつある。肝細胞癌においては胎児性蛋白の一つである α -フェトプロテイン (AFP) が肝細胞癌の早期診断・治療効果判定等に臨床的に有用な腫瘍マーカーとして用いられている。しかし、AFP の遺伝子発現と癌化との関連は現在のところ解っていない。日本においては、ほとんどの肝細胞癌は肝硬変もしくは慢性肝炎を母地として発生する。AFP は肝硬変や慢性肝炎においても検出されるが、この AFP の発現はあるいは前癌病変の存在を示している可能性も否定できない。

ラットの化学発癌実験では、前癌病変としての多発性肝結節中に AFP をはじめとする種々の胎児性蛋白の発現を認める。しかしヒトでは形態学的にも免疫組織化学的にも肝細胞癌の前癌病変の存在はまだ確定されていないのが現状である。

前癌病変の検出には、細胞集団中で癌化と関連した変化を示す細胞を的確に検出することが必要である。しかしサザンブロッティングやノーザンブロッティングのレベルではこの解析は困難である。*in situ* hybridization 法はこの目的にとって大変有用な手段と考えられる。1983 年の Harfen らの報告以来、発生を中心とした動物実験では、ある mRNA を活発に転写している細胞の検出に *in situ* hybridization が利用されてきている。しかし、ヒトの通常病理標本を用いたものはウイルスの DNA-

DNA hybridization 以外はまだ一般化されていない。

今回われわれは、*in situ* hybridization 法を用いて肝細胞癌および肝硬変組織中の AFP mRNA の検出に初めて成功したので、これを報告するとともに、肝組織像および臨床像と対比して、AFP 産生細胞の出現意義を検討した。

[対 象]

肝硬変を伴った肝細胞癌 5 例

肝硬変 2 例

[成 績]

(1) 肝癌組織では、大部分の肝癌細胞に AFP mRNA を検出した。

(2) 肝硬変組織では、周辺の肝細胞と形態的には区別できず、典型的な dysplasia も示していない肝細胞に AFP mRNA を検出した。この集積パターンは活発な肝再生時に見られる diffuse な AFP mRNA の分布様式とは異なった。

(3) 特に肝硬変部分では、AFP mRNA 陽性である細胞でも免疫組織化学法による AFP 染色は陰性であることが多かった。

(4) 肝癌の前癌病変の 1 つと言われている nodule in nodule に AFP mRNA を検出した。

最後に、この手法は、核医学の分野において肝癌のみならず非常に広い応用が可能であると考ええる。