

氏 名 (本籍)                      もり                      なが                      しょう                      じ                      ろう  
森                      永                      正                      二                      郎

学 位 の 種 類                      医                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      医 博 第                      8 6 6                      号

学位授与年月日                      昭 和 5 7 年 3 月 2 5 日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 1 項該当

研 究 科 専 攻                      東北大学大学院医学研究科  
(博士課程) 病理学系専攻

学 位 論 文 題 目                      Human chorionic gonadotropin and alpha-  
fetoprotein in testicular germ cell tumors:  
An immunohistochemical study in comparison  
with tissue concentrations.  
(睾丸胚細胞性腫瘍におけるhCGと $\alpha$ -fetoproteinの免疫組織化学的検討ならびに腫瘍組織中  
含量との比較)

(主 査)

論 文 審 査 委 員    教 授    笹    野    伸    昭                      教 授    京    極    方    久

教 授    折    笠    精    一

# 論文内容要旨

## 1. 緒 言

近年、睾丸胚細胞性腫瘍は、hCGや $\alpha$ -fetoprotein (AFP)を産生することが明らかにされ、臨床的に腫瘍マーカーとしての有用性が認められている。両物質と腫瘍組織像の関係は、免疫組織化学的手技の導入によりほぼ明らかにされた。即ち、hCGはchoriocarcinomaのsyncytiotrophoblastとseminomaやembryonal carcinoma中のsyncytiotrophoblastic giant cell (STGC)から産生され、AFPはyolk sac tumorやembryonal carcinomaの腫瘍細胞から産生されることが知られている。

ただ、これまでの研究は、hCGやAFPの血中濃度と組織像を比較したものが主であり、両物質の腫瘍組織中含量を測定した報告は極めて少い。そこで、両者の組織中含量を測定し、免疫組織化学的所見との対比を試みた。また、両物質の局在部位の形態につき詳細な検討を行い、興味深い成績を得たのでその概略を報告する。

## 2. 材 料 と 方 法

材料としては、過去10年間に主として東北大学泌尿器科で手術された睾丸胚細胞性腫瘍57例を選んだ。免疫組織化学的検索にはホルマリン等で固定後パラフィン包埋した組織を用いた。連続切片を作製し、その一部につき、抗hCG、抗hCG- $\beta$  subunit、抗AFPウサギ血清を用いて、PAP法で抗原の局在を観察した。その隣接切片のHematoxylin Eosin染色標本で陽性部位の形態を検索した。なおhCGとAFPの反応陽性例については充分な対照を置き、特異性の確認を行った。

このうち最近の17例については、組織中のhCGとAFP含量を測定した。組織からのhCGの抽出は、出村らにより改変されたHartreeの方法に従い、AFPの抽出は西の方法に従った。得られた抽出物につき、radioimmunoassayを行い、回収率補正を加えて含量を算出した。

## 3. 結 果

① 組織中含量と免疫組織化学的所見の間にはよい相関が得られた。即ち、含量の高い例は染色陽性細胞数も多く、反対に含量の低い例は染色陽性細胞数が少ない傾向がみられた。特に、hCG含量がごく軽度上昇していたseminomaの1例では10個のパラフィnbロック中ただ1個だけにわずかの染色陽性細胞を見出すことができた。

② 染色結果を組織型別にみると、seminomaは22例中5例がhCG陽性、AFPはすべて陰

性で, spermatocytic seminoma の1例は, hCG, AFP共に陰性であった。embryonal carcinoma は4例中3例がhCG, AFP共に陽性, 残りの1例は共に陰性であった。yolk sac tumor の5例は, すべてAFPのみ陽性で, teratoma はいずれも陰性であった。混合型腫瘍では, その成分の組合せによって結果が異なったが, choriocarcinoma を含む4例はすべてhCG陽性, またyolk sac tumor の成分を含む例はすべてAFP陽性を示した。全体として, 混合型18例中17例がhCG, AFP両者またはいずれか一方が陽性であった。

③ HCG陽性部位は, これまでの報告と同様choriocarcinoma のsyncytiotrophoblast の他, seminoma やembryonal carcinoma の組織中に出現するSTGCであった。この他, 稀ではあるが, seminoma やembryonal carcinoma の単核の細胞にもhCGが証明された。

④ AFPはyolk sac tumor やembryonal carcinoma, teratocarcinoma の腫瘍細胞の胞体やhyaline globule に局在した。Teratocarcinoma では, 時に肝芽細胞への分化を思わせる細胞や, 消化管上皮への分化を思わせる高円柱上皮にもAFPの局在が認められた。

#### 4. 考 察

HCGとAFPの血中レベルと免疫組織化学的所見を対比したKurmanらの研究では, 両者はよく相関しているものの, 若干の不一致例を含んでいる。今回の組織中含量との比較でも, やはり緊密な相関がみられた。不一致の2例は, いずれも含量が軽度上昇しているにもかかわらず, 染色上陰性なもので, sampling error の可能性が考えられた。

HCGの局在部位であるSTGCは, cytotrophoblast を随伴しない点で, choriocarcinoma のsyncytiotrophoblast とは形態学的に区別され, その本体は互いに異なるものと思われる。

今回の検討で, hCG陽性の単核細胞が認められたことから, 腫瘍においては, hCG産生能の発現は, 合胞細胞への形態分化に先行しうるものと興味深く思われた。

AFP陽性部位については, yolk sac への分化とみなされる構造の他, teratocarcinoma では, 肝や消化管への分化を思わせる細胞にもその局在を認めた点が注目される。

HCGとAFPは, 常に局在が異なり, 両者は互いに細胞起源を異にしていると考えられる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

HCG や  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) を産生することで知られた睾丸胚細胞性腫瘍に関するこれまでの研究は、これら物質の血中濃度と組織像を比較したものが主であり、両物質の腫瘍組織中含量を測定して形態と比較した報告は極めて少い。本研究は hCG と AFP の免疫組織化学的検索と並行して組織中含量の測定を行い、その結果を対比したものである。

すなわち、睾丸胚細胞性腫瘍の17例について、腫瘍組織の抽出物に対し radioimmunoassay により hCG, AFP の含量を測定した。免疫組織化学的検索はこれら17例を含む57例について行い、抗 hCG, 抗 hCG- $\beta$  および抗 AFP ウサギ血清を第一抗体として、PAP 法を行った。これらの抗体については十分な対照によって反応の特異性を確認し、また形態の詳細な観察は隣接切片で行った。

その結果、含量の高い例は免疫染色陽性細胞数も多く、含量の低い例は染色陽性細胞数も少ない傾向がみられた。これまでの血中レベルと免疫組織化学的所見を対比した研究では、両者はよく相関しているものの若干の不一致例を含んでいる。今回の組織中含量との比較ではより緊密な相関が得られたが、これは、組織中含量を測定したこと、免疫染色に最も感度の高い PAP 法を用いたこと、各症例につき多数の切片を検索したことに基づくものと思われる。含量の低い例では特に両手段を併せ行うことの意義が確認された。

染色結果を組織型別にみると、seminoma では22例中5例(23%)が hCG 陽性であった。これは、これまでの報告に比べてかなり高い頻度であるが、やはり高感度の染色法を用いたことと多数個所の検索を行ったことによるとと思われる。混合型腫瘍でも hCG, AFP の両者またはいずれか一方が陽性を示した例が、18例中17例(94%)と高率であった。

腫瘍組織中にみられた hCG 陽性細胞は、従来から云われているように choriocarcinoma の syncytiotrophoblast および seminoma や embryonal carcinoma の組織中に出現する syncytiotrophoblastic giant cell (STGC) が主であった。この他、稀には seminoma や embryonal carcinoma の単核の細胞にも hCG 陽性を示した。このことは hCG 産生能の発現が合胞細胞への形態分化に先行しうることを示すもので、腫瘍細胞の分化をはかる上に興味深く思われた。STGC は多数の連続切片で検索しても cytotrophoblast を伴う像を見出すことができなかった。このことから著者は STGC が choriocarcinoma の syncytiotrophoblast とは病理発生的にも異なるものと推論しており、この考えは、それぞれの予後の点からも支持されるところである。

AFP は、従来の報告のように yolk sac tumor ならびに embryonal carcinoma の腫瘍細胞の胞体や hyaline globule にその局在を認めた。このほか本研究で teratocarcinoma 中の消化管上皮や肝細胞への分化を思わせる細胞にも時に AFP 陽性を示した点が注目される。

本論文はこれら幾つかの新知見を含んでおり、学位に値するものと認める。