<短 報>

糖鎖抗原シアリルルイス X の同定により観察 される慢性肝炎肝細胞膜のシェディング

岡田 良雄 六車 満 薄元 亮二 下江 俊成
山本 和秀 山田剛太郎 辻 孝夫*

著者らはモノクローナル抗体 FH6により同定される糖鎖抗原シアリルルイス X (SLe^x) が慢性肝炎の肝実質細胞の細胞膜周囲性に発現されてくることを観察、報告した。今回は SLe^xを認識するもう一つのモノクローナル抗体 CSLEX1を用いることにより観察された肝細胞膜の Shedding について報告する。

方法：通常の組織診断用に固定、封埋された CPH および CAH2B 各 5 例の生検肝組織を対象とした。正常対照として非肝疾患患者の手術時に得た 3 例の肝組織を用いた。モノクローナル抗体 CSLEX1²⁾は Terasaki 教授 (University of California) より御供与頂き、14 μ g/ml の濃度で用いた。モノクローナル抗体 FH6³⁾は箱守教授 (University of Washington) に御供与頂いた。ABC 法で免疫組織染色を行い、パーオキシダーゼの基質には Diaminobenzidine を用いた。

成績：同一組織では CSLEX1による染色性は FH6 による染色性より常に広範かつ強度であった(表)。肝実質細胞周囲の CSLEX1陽性糖鎖抗原の発現の程度は正常肝では認められないか、或は極めて軽度であっ

た(表)。CPH では CSLEX1陽性抗原の発現の軽度のものと高度のものが混在していた(表, 図)。CAH2B では切片のほぼ全範囲にわたる強い発現が全例に観察され(表), SLe^xを強く発現している肝細胞では細胞膜

Table Expression of CSLEX1- and FH6-reactive antigens on liver cell membranes.

Patient	Diagnosis	CSLEX1 Ag	FH6 Ag
1	Normal	—	—
2	Normal	—	—
3	Normal	±	—
4	CPH	±	—
5	CPH	±	—
6	CPH	+	±
7	CPH	++	—
8	CPH	++	±
9	CAH2B	++	+
10	CAH2B	++	++
11	CAH2B	++	++
12	CAH2B	++	++
13	CAH2B	++	++

Expression of CSLEX1-reactive antigen in the liver tissues of chronic hepatitis. A: The antigen was scarcely detected in a CPH case. B: Membranous expression of the antigen in another CPH case. C: In this CAH2B case, extensive membranous expression with the active shedding of the antigen positive membranes was observed.

*岡山大学第1内科

表面の不整, SLe^x陽性の微小な嚢胞状の細胞膜の突出が認められた(図C)。さらにその様な細胞の周囲には類洞内にも間質内にも SLEX1で染色される小滴状構造物が多数散在していた。これらの観察は SLe^xの細胞膜上の発現から肝細胞膜の Shedding にいたる過程を現しているものと思われた。また一部の肝細胞では細胞質内にも SLe^x陽性の vesicle の観察されることがあった。

考案: 著者ら¹⁾は FH6により同定される糖鎖抗原が慢性肝炎肝組織の肝細胞周囲に発現され、その発現の程度は肝障害の強さに比例することを報告した。今回 FH6に類似するがその認識する糖鎖抗原エピトープに若干の差異のあるモノクローナル抗体 CSLEX1を用いて慢性肝炎肝組織の免疫組織染色を試みた。CSLEX1による染色性は FH6のそれに比べて常により広範で強いものであったが、これは CSLEX1の反応性が内側の糖鎖構造に規定されない²⁾のに対し FH6は SLe^xの内側に位置する糖鎖を含む構造を認識する³⁾という両抗体の特異性の違いによって説明可能であった。

CSLEX1による染色性は FH6に類似し正常肝ではほとんど発現はなく肝障害が強くなるに従って増強した。この事実は SLe^xの合成、発現が正常肝ではほとんど起こっていないことを示していた。さらに両抗体による慢性肝炎組織の染色性の差異は短鎖の SLe^xが比較的軽度の肝障害で合成が始まるのに対し、より複雑な内側の糖鎖構造を持つ SLe^xの発現は強い肝障害に伴うことを示唆していた。

モノクローナル抗体 SLEX1を用いた免疫組織染色によって通常の組織染色では観察困難な肝細胞膜の Shedding が観察された。癌細胞で癌特異抗原を高濃度に持つ表面細胞膜の Shedding が起こり癌細胞に対する免疫反応を修飾する⁴⁾ことが推測されている。同様に慢性肝炎で今回観察された肝細胞の Membrane Shedding は慢性肝炎で想定されている免疫反応を修飾している可能性がある。特に正常では発現の見られ

ない SLe^xが肝炎にともなって細胞膜表面に発現され、さらに Membrane Shedding によって周囲に拡散していく事実は慢性肝炎患者でこの糖鎖抗原に対する免疫反応が惹き起こされている可能性のあることを強く示唆していた。

慢性肝炎における肝細胞膜の Shedding の発生機序は不明であるが、Kerr 等⁵⁾は慢性肝炎時の肝細胞壊死は Apoptosis によるものと推論している。著者らが今回観察した糖鎖抗原 SLe^xの発現を伴う肝細胞膜の Shedding は Apoptosis に伴う細胞質の Granulation に類似している。しかし著しい Shedding を伴う肝細胞は必ずしも細胞体積の現象を伴っているようには見えず、むしろ積極的な細胞膜の合成を必要とするプロセスとも考えられた。また Apoptosis に伴うとされる核の凝縮、細分も Shedding を伴う細胞の核には起こっていないようであった。これらの観察から光顕レベルではあるが著者らの今回報告した Shedding は Apoptosis とは異なる細胞の病理学的過程であると考えられる。

今後さらに電顕レベルにおける観察、生化学的、免疫学的検討を通してこの Shedding の発生機序、病理学的意義を研究して行く必要がある。

謝辞: 本研究の一部は厚生省難治性の肝炎調査研究班の援助によった。

索引用語: 糖鎖抗原, 慢性肝炎, 細胞膜

文 献: 1) Okada Y, Shimoe T, Muguruma M, et al: Am J Pathol 130: 384-392, 1988 2) Fukushima K, Hirota M, Terasaki PI, et al: Cancer Res 44: 5279-5285, 1984 3) Fukushi Y, Nudelman E, Lavery SB, et al: J Biol Chem 259: 10511-10517, 1984 4) Van Blitterswijk WJ, Emmelot P, Hilgers J, et al: Cancer Res 35: 2743-2751, 1975 5) Kerr JFR, Cooksley WGE, Searle J, et al: Lancet ii: 827-828, 1979

Shedding of liver cell membranes in chronic hepatitis detected by immuno-staining of a carbohydrate antigen, sialyl Le^x

Yoshio OKADA, Mitsuru MUGURUMA, Ryoji USUMOTO, Toshinari SHIMOE, Kazuhide YAMAMOTO, Gotaro YAMADA and Takao TSUJI*

* The 1st Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School (Okayama)