

論 文 内 容 要 旨

題目 Accumulation of α -synuclein in hepatocytes in nonalcoholic steatohepatitis and its usefulness in pathological diagnosis

(非アルコール性脂肪性肝炎における肝細胞への α -synucleinの蓄積と病理組織学的診断における有用性)

著者 Takumi Kakimoto, Masato Hosokawa, Mayuko Ichimura-Shimizu, Hirohisa Ogawa, Yuko Miyakami, Satoshi Sumida, Koichi Tsuneyama

2023年5月8日発 Pathology - Research and Practice に発表済
Article number:第247巻第154525号

DOI: 10.1016/j.prp.2023.154525

内容要旨

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の炎症性サブタイプとして知られており、脂肪沈着、炎症、肝細胞障害を特徴とする。NASH の標準的診断は肝生検による病理組織化学的診断であり、肝細胞の風船状変性 (ballooning) は病理組織学的確定診断のための重要な所見である。ballooning は、細胞質内に好酸球凝集物を伴う肝細胞の腫脹と定義されるが、その形成機序は未だ不明である。また、ballooning の定義が主観的であることから、診断者間の判定の不一致が問題となりうる。近年、神経細胞へのリン酸化 α -シヌクレイン沈着を特徴とするパーキンソン病において、肝臓を含む多臓器へのリン酸化 α -シヌクレイン沈着が報告されている。 α -シヌクレインは通常、Connexin 32 を介して肝細胞に取り込まれることが報告されている。我々は NASH の病態を解明するために、ヒト NASH における肝臓でのリン酸化 α -シヌクレインの蓄積を免疫組織化学染色により検討した。また、リン酸化 α -シヌクレインを含む p62、ユビキチンの免疫組織化学染色を行い、NASH の病理組織学的診断における免疫染色の有用性を検討した。

我々は肝細胞へのリン酸化 α -シヌクレインの蓄積と Connexin 32 の局在についてヒト肝生検材料を用いて免疫組織化学的に検討を行った。リン酸化 α -シヌクレイン抗体についてはモノクローナル抗体とポリクローナル抗体を用いて検討したところ、ポリクローナル抗体のみが ballooning を伴う肝細胞内の凝

様式(8)

集物に陽性となった。また、腫大した肝細胞の細胞膜に一致して抗 Connexin 32 抗体が陽性となった。次に我々は抗リン酸化 α -シヌクレイン対抗体、抗 Connexin32 抗体、抗 p62 抗体、抗ユビキチン抗体をそれぞれ用いて病理医間での観察者間一致度の検討を行った。臨床的に脂肪性肝炎が疑われ、組織学的に脂肪性肝炎と診断された患者の肝生検組織標本 20 例を用いて H&E 染色と免疫組織化学染色を行い、染色結果は 3 人の一般病理医と 1 人の肝臓病理医により評価した。H&E スライドでの観察者間一致度が最も高く、次いで p62、 α -シヌクレインの順であった。H&E 染色で ballooning 陰性と判定されたにもかかわらず、免疫染色が陽性であった症例があり、また、H&E 染色で ballooning 陽性と判定されたが、免疫染色で陰性となった症例もあった。

これらの結果から、NASH 肝において変性した α -シヌクレインが Connexin 32 を介して肝細胞に取り込まれている可能性が考えられ、NASH の病態に α -シヌクレインが関与していることを示唆していると考えられた。また、ポリクロモナル抗リン酸化 α -シヌクレイン抗体を含む免疫組織化学染色の併用は、NASH の病理組織学的診断の改善に寄与すると考えられた。