

潰瘍性大腸炎関連腫瘍の病理診断における AMACR 免疫染色の有用性

Tatiana Gritcun

新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野

(指導：大橋瑠子 准教授)

**Usefulness of AMACR Immunostaining for Pathological Diagnosis of
Ulcerative colitis-associated neoplasias**

Tatiana Gritcun

*Division of Molecular and Diagnostic Pathology,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
(Director: Associate Prof. Riuko OHASHI)*

**キーワード：潰瘍性大腸炎，潰瘍性大腸炎関連腫瘍， dysplasia，免疫染色，
AMACR**

別冊請求先：〒 951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757

新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子・診断病理学分野

Tatiana Gritcun

Reprint request to: Tatiana Gritcun

Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Niigata University Graduate
School of Medical and Dental Sciences

要旨

長期経過の潰瘍性大腸炎（Ulcerative colitis：以下 UC）では大腸癌が好発することが知られており，炎症性発癌と呼ばれている．炎症性発癌は dysplasia と診断される上皮内腫瘍を形態学的初期病変とすると考えられ，炎症性発癌と dysplasia は UC 関連腫瘍とも呼ばれている．生検病理診断で dysplasia との鑑別を要する病変としては，UC に偶発した散発性腺腫と炎症・再生異型上皮がある．dysplasia と散発性腺腫との病理組織学的鑑別については，Ki-67 免疫染色と p53 免疫染色の組み合わせが有力な補助手段とされている．しかし，炎症・再生異型上皮と dysplasia，特に細胞異型の弱い low grade dysplasia との鑑別に有用な補助的マーカーは存在しない．本研究では，AMACR 免疫染色が dysplasia と炎症・再生異型上皮との鑑別に有用かどうかについて検討した．外科切除 UC35 例に認められた low grade dysplasia 42 病変，同 20 例の炎症・再生粘膜 41 領域，炎症性腸疾患非併存大腸癌外科切除例の正常大腸粘膜 29 領域を対象とした．Ki-67 免疫染色では，dysplasia，炎症・再生粘膜，正常粘膜いずれも増殖帯は陰窩深部もしくは中層～深部に分布していた．Ki-67 Labelling index は dysplasia が他の群に比べ有意に高かった．p53 蛋白過剰発現は炎症・再生粘膜と正常粘膜には認めなかった．dysplasia では 22/42 (52.4%) で蛋白過剰発現が認められた．AMACR 免疫染色では，免疫染色スコア (Immunoreactivity score: IRS) (染色強度と陽性細胞頻度の積) >4 は正常粘膜にはなく，炎症・再生粘膜での頻度は 3/41 (7.3%)，dysplasia での頻度は 22/42 (52.4%) であり，dysplasia は他の 2 群に比べ score > 4 の頻度が有意に高かった．なお，dysplasia の IRS と p53 蛋白過剰発現の有無の間には相関はなかった．以上のことから，AMACR 免疫染色の IRS=5 (実数値では 6) をカットオフ値とすることで，同染色は p53 蛋白過剰発現の有無に関わらず，UC の dysplasia と炎症・再生異型上皮を病理組織学的に鑑別するための有用な補助的マーカーとなりうることが期待された．

緒言

長期経過の潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: 以下 UC) では大腸癌が好発することが知られており¹⁾⁻³⁾, 炎症性発癌と呼ばれている⁴⁾. 炎症性発癌の前段階には, UC の慢性持続性炎症を背景とした細菌・ウイルスなどの感染因子, 腸内細菌叢の変動, TNF- α , IL-6 等の炎症性サイトカインや活性化酸素・窒素などの内因性メディエーターによる種々の腫瘍関連遺伝子の変化や DNA のメチル化などの epigenetic な変化, 炎症の酸化ストレスによる DNA 傷害など, 多岐にわたる因子が存在していると考えられている^{5) 6)}. 炎症性発癌は dysplasia⁷⁾と診断される上皮内腫瘍を形態学的初期病変とすると考えられ, 炎症性発癌と dysplasia は, UC 関連腫瘍 (UC-associated neoplasia)とも呼ばれている.

dysplasia は細胞異型から, low grade dysplasia と high grade dysplasia とに分類される⁷⁾が, いずれもそれ自身が前癌病変であると同時に, 同時性・異時性の癌発生のリスク因子^{7) 8)}として, 生検で dysplasia が確認された場合には原則腸切除の適応とされてきた^{9) 10)}. 生検病理診断で dysplasia との鑑別を要する病変としては, UC に偶発した通常型の腺腫 (散発性腺腫) と炎症・再生異型上皮がある. これらは dysplasia とは治療方法が全く異なる. 散発性腺腫は経過観察もしくは内視鏡的切除が治療第一選択であり, 炎症・再生異型上皮に対しては積極的治療は必要とはされない. 従って dysplasia を散発性腺腫もしくは炎症・再生異型上皮と診断すると炎症性発癌を見逃す事になる. 逆に散発性腺腫や炎症・再生異型上皮を dysplasia と診断すると大腸切除という過剰治療を加えることになる. このことから, dysplasia, 特に異型の弱い low grade dysplasia と散発性腺腫, 炎症・再生異型上皮の病理組織学的鑑別には精度の高い診断基準が必要とされるが, HE 染色標本による診断には限界がある. 病理医間における診断再現性の検討では, high grade dysplasia では比較的良好な再現性 (kappa 値 0.54-0.61) であつたのに対し, low grade dysplasia の再現性は極めて低い (Kappa 値: 0.18-0.23)¹¹⁾.

dysplasia と散発性腺腫との病理組織学的鑑別については, Ki-67 免疫染色と p53 免疫染色の組み合わせが有力な補助手段とされている¹²⁾. 散発性腺腫では, Ki-67 免疫染色で同定される増殖帯は腺管表層～中層に存在する^{13) 14)}. それに対し, dysplasia では (high grade dysplasia の一部を除き) 増殖帯は腺管中層～深部に存在する. 前者は top-down morphogenesis¹⁵⁾, 後者は bottom-up morphogenesis と呼ばれる^{16) 17)}. 他方, p53 遺伝子異常は免疫組織学的に蛋白過剰発現として同定することが可能であるが¹⁸⁾, 同遺伝子異常は, 炎症性発癌ではその早期段階 (dysplasia)で, 通常の大腸における発癌過程ではその後期段階で

出現することが知られている^{19) 20)}。このことから、UC 粘膜に発生した粘膜内腫瘍で p53 蛋白過剰発現が認められた場合は、散発性腺腫ではなく dysplasia の可能性が高い。一方、dysplasia と炎症・再生異型上皮との鑑別については有力な補助手段がないのが現状である。炎症・再生異型上皮の増殖帯は正常陰窩と同様に腺管中層～深部に存在する¹³⁾ため、Ki-67 染色による増殖帯のパターンから dysplasia との鑑別を行うことはできない。また、p53 蛋白過剰発現には偽陰性(遺伝子異常があっても免疫染色では陰性となる)が存在すること^{18) 19)}から、p53 免疫染色陰性の場合、dysplasia と炎症・再生異型上皮を鑑別することは容易ではない。

AMACR (α -methylacyl-CoA racemase)は胆汁酸生合成や分枝脂肪酸の β 酸化に関与する酵素であり²¹⁻²³⁾、前立腺癌をはじめとする様々な腫瘍での発現が報告されている²⁴⁾⁻²⁷⁾。大腸腫瘍については、散発性の大腸癌での発現は 80%程度^{26) 27)}、UC 関連腫瘍では 60-90%以上の発現が確認されており²⁸⁾⁻³¹⁾、dysplasia 病理診断の有用なマーカーとして期待されている。本研究は、病理学的鑑別が困難とされる UC の low grade dysplasia と炎症・再生異型上皮との鑑別における AMACR 免疫染色の有用性について検討した。

対象と方法

1. 対象

外科切除潰瘍性大腸炎 35 例に認められた low grade dysplasia 42 病変、同 20 例の炎症・再生粘膜 41 領域、炎症性腸非併存大腸癌外科切除例の正常大腸粘膜 29 例 29 領域を対象とした。炎症・再生粘膜と正常大腸粘膜は、1 切片を 1 領域とした。検体は全てホルマリン固定され、パラフィン包埋の後 3 μ m で薄切し、hematoxylin and eosin (HE) 染色と下記に述べる免疫染色を施行した。

2. 病理組織学的評価

dysplasia は、欧米の消化管病理診断では、元来は UC 関連か散発性かを問わず粘膜内腫瘍全般を指す用語³⁰⁾であり、日本の消化管病理診断の腺腫と粘膜内癌が含まれる。本研究では、dysplasia は UC 関連上皮内腫瘍に限定して用い、日本の消化管病理診断で腺腫または粘膜内癌と診断されるものは除外した。従って本研究の dysplasia は日本の厚生労働省分類の UC-III (“通常の腺腫とは区別できないものを除く”腫瘍性変化であるが、癌とは判定できない)に対応する³³⁾。dysplasia の異型度分類は Riddell らの基準⁷⁾に従った。

炎症・再生上皮は、下記の基準により寛解期、回復期、寛解期に分類した。
 寛解期：陰窩杯細胞粘液も正常まで回復し、間質の慢性炎症細胞浸潤・好酸球浸潤も正常範囲内で、明かな好中球浸潤や陰窩炎・陰窩膿瘍を認めない。
 回復期：明かな好中球浸潤や陰窩炎・陰窩膿瘍は認めないが、間質の慢性炎症細胞浸潤・好酸球浸潤が正常より増加しているか、陰窩杯細胞粘液の減少がある。活動期：明かな好中球浸潤、陰窩炎、陰窩膿瘍のいずれかを認める。

3. 免疫染色

細胞増殖動態の評価のために Ki-67 免疫染色、p53 蛋白過剰発現の評価のために p53 免疫染色、AMACR 発現同定のために AMACR 免疫染色を行った。Ki-67 に対する免疫染色³⁴⁾には抗 MIB-1 モノクローナル抗体 (Dako、Glostrup、Denmark) を、p53 蛋白発現の同定³⁵⁾には抗 PAb1801 モノクローナル抗体 (Novocastra、Leica、UK)、AMACR 発現の同定³⁶⁾には抗 13H4 モノクローナル抗体 (Dako、Glostrup、Denmark) を、それぞれ一次抗体として用いた。

3µm パラフィン切片を脱パラ水洗後、0.01M クエン酸緩衝液に浸し、121℃20分オートクレーブで抗原賦活を行った。内因性ペルオキシダーゼのブロッキングを0.3%過酸化水素加メタノール室温20分間で行い、一次抗体を希釈倍率200倍で4℃一晩反応させた。その後、酵素標識二次抗体 (ヒストファインシンプルステイン MAX-PO (MULTI) ニチレイ) を室温20分間反応させ、0.02% DAB.4HCL・0.02%過酸化水素・0.05 M トリス緩衝液 pH7.6 で発色後、ヘマトキシリンで後染色した。

4. 免疫染色標本の評価

Ki-67 染色

核が茶色に染色されるものを陽性細胞とし、その高密度領域をランダムにサンプリングし、1000個の細胞中の陽性細胞数を labeling index (LI) (%)として算出した。また、陽性細胞高密度領域を増殖帯として、その分布様式を、basal: 腺管深部もしくは中層～深部、superficial: 腺管表層もしくは中層～表層、diffuse: 腺管全層、others: それら以外、に分類した。

p53 染色

核が茶色に染色されるものを陽性細胞とし、陽性細胞の分布様式を、negative: 陽性細胞なし、sporadic: 陽性細胞が散在性に存在、nested: 陽性細胞集簇巣が散在性に存在、diffuse: 陽性細胞がびまん性に存在、に分類した³⁵⁾。nested と diffuse を蛋白過剰発現とした^{31) 37)}。

AMACR 染色

細胞質全体がびまん性もしくは顆粒状に茶色に染色されるものを陽性細胞とし、

染色性の程度については Marx らのスコアシステム²⁸⁾を用いた。すなわち、染色強度 (Staining intensity: SI)を 0: negative, 1: weak, 2: moderate, 3: strong に 3 分類し (図 1)。陽性細胞頻度 (Percentage of positive cells: P)を 1: 10% 未満, 2: 10-49%, 3: 50-80%, 4: 80 以上, として両者の積を免疫染色スコア (Immunoreactivity score : IRS) (範囲 0-12 : 5, 7, 10, 11 を除く) とした。

5. 統計解析

統計解析は PASW statistics 22 (日本アイ・ビー・エム株式会社) を用いて行った。Pearson のカイ二乗検定または Fisher の直接確率計算法、Mann-Whitney の U 検定にて検定し、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. dysplasia と炎症・再生粘膜, 正常粘膜の臨床病理学的特徴

dysplasia, 炎症・再生粘膜, 正常粘膜でそれぞれ年齢には有意差があった ($P < 0.05$) (表 1)。正常粘膜は大腸癌で切除された正常粘膜部を抽出したため他の群に比べ高齢者が多かった。発生部位は dysplasia が他に比べ左側結腸・直腸の割合が有意に高かった ($P < 0.05$)。

2. 免疫染色態度

Ki-67 染色

dysplasia, 炎症・再生粘膜, 正常粘膜いずれも陽性細胞高密度領域 (増殖帯) は basal であった。各群の Ki-67 LI は 40-70%, 20-40%, 20-30% であり, dysplasia が他の群に比べ有意に高かった ($P < 0.05$)。3 者いずれも, Ki-67 陽性率と p53 蛋白過剰発現, AMACR 免疫染色スコア (以下 IRS) との間に有意な相関はなかった (データ非表示)。

p53 染色

炎症・再生粘膜と正常粘膜では p53 蛋白過剰発現は認めなかった。dysplasia では 22/42 (52.4%) で p53 蛋白過剰発現 (nested または diffuse パターン) を認めた。dysplasia で nested pattern のものは, p53 染色陽性細胞が陰窩深部もしくは深部から中層に限局していた。

AMACR 染色

AMACR 発現頻度 (IRS > 0) は, 正常粘膜で 25/29 (86.2%), 炎症・再生粘膜で 31/41 (75.6%), dysplasia で 37/42 (88.1%) であり, 3 群間で有意差はなか

ったが、中央値は dysplasia(5)が他の 2 群 (2)に比べ有意に高かった ($P < 0.005$) (表 2). 正常粘膜では弱陽性細胞が陰窩底部もしくは表層にごく僅かに認められるものが多かった (図 2-a). 炎症・再生粘膜では陰窩底部に AMACR 陽性細胞がみられ、正常粘膜に比べ染色強度は強い傾向があった(図 2-b). dysplasia でも陽性細胞は陰窩底部にみられる傾向があったが (図 2-c), 強陽性細胞が陰窩のほぼ全層を占めるものが 4 例認められた (図 2-d). なお、UC の炎症・再生粘膜の炎症時相 (寛解期, 回復期, 活動期) の違い, dysplasia の p53 蛋白過剰発現の有無, と AMACR 発現頻度には相関はなかった.

IRS を Negative (score : 0), Weakly positive (score : 1-4), Strongly positive (score : >4)に 3 分類すると, Strongly positive 例は正常粘膜にはなく, UC 炎症・再生粘膜で 3/41 (7.3%), dysplasia で 22/42 (52.4%)であった. dysplasia は他の 2 群に比べ有意に Strongly positive の頻度が高かった (表 2). なお, dysplasia で IRS と p53 蛋白過剰発現の有無とは相関はなかった.

考 察

UC の慢性持続性炎症粘膜には種々の程度の炎症・再生異型上皮が出現する. それらと炎症発癌早期病変である dysplasia との病理組織学的鑑別は容易ではない. dysplasia の中で異型の弱い low grade dysplasia⁷⁾と炎症・再生異型上皮との HE 染色標本による鑑別は, 病理医間での再現性でみて極めて低い (kappa 値 0.18-0.23)¹¹⁾ことが報告されている. dysplasia と散発性腺腫との鑑別には増殖細胞マーカーである Ki-67 免疫染色と p53 蛋白過剰発現を同定する p53 免疫染色の組み合わせが有用な補助手段として確立されているが¹²⁾, 両免疫染色はいずれも dysplasia と炎症・再生異型上皮の鑑別には必ずしも有用とは言えない. dysplasia, 炎症・再生異型上皮いずれも Ki-67 免疫染色でみた細胞増殖動態は 増殖帯が粘膜中層～深層に分布する bottom-up morphogenesis^{16) 17)}であり, p53 蛋白過剰発現には偽陰性^{18) 19)}が存在するからである. 本研究結果でも, dysplasia の p53 蛋白過剰発現の頻度は 22/42 (52.4%)であった. p53 免疫染色による蛋白過剰発現陰性が偽陰性かどうかを確認するには, p53 遺伝子解析が必要となるが, 日常の病理診断の際に p53 遺伝子解析を行うのは実用的ではない.

AMACR 免疫染色は UC 関連腫瘍の 60-90%以上でその発現が確認されている²⁸⁾⁻³¹⁾. Marx ら²⁸⁾は low grade dysplasia の 96%で AMACR 発現がみられたとしており, 同免疫染色が dysplasia と炎症・再生異型上皮との鑑別に有用かつ簡便

なマーカーとして期待される。しかし、AMACR 免疫染色を dysplasia と炎症・再生異型上皮との鑑別に用いる場合、大きな問題点がある。AMACR 発現が dysplasia に特異的ではなく、非腫瘍性粘膜にも発現がみられることである²⁸⁾⁻³¹⁾。本研究結果でも、AMACR 発現は dysplasia で 37/42 (88.1%)、正常粘膜で 25/29 (86.2%)、炎症・再生粘膜で 31/41 (75.6%)に認められた(表 2)。また、発現細胞の出現部位も、陰窩底部にみられることが多いことで共通していた。これらのことから、AMACR 免疫染色を dysplasia と炎症・再生異型上皮との鑑別に用いるためには、染色性の程度を分類し、dysplasia を診断するための適正なカットオフ値を設定する必要がある。先行研究²⁸⁾⁻³¹⁾でも、AMACR 染色結果を染色強度と陽性細胞頻度もしくはその両方で分類している。本研究では、AMACR 染色の評価に Marx らのスコアシステム²⁸⁾を用い、AMACR 発現の程度を、染色強度 (Staining intensity : SI) と陽性細胞頻度 (Percentage of positive cells : P) の積 (Immunoreactivity score : IRS) としてスコア化した。

IRS は 1~12 までの範囲(5, 7, 10, 11 を除く)があるが、正常粘膜では全例 (29/29)が、炎症・再生粘膜では 92.7% (38/41)が IRS が 4 以下であった(表 2)。IRS が 5 以上(実際値としては 6 以上)は炎症・再生粘膜の回復期の 2/15(13.3%)、活動期の 1/16 (6.3%)のみであった。他方、dysplasia では 22/42 (52.4%)で IRS が 5 以上であり、IRS が 5 以上の頻度は正常粘膜、炎症・再生粘膜に比べ有意に高かった($P < 0.005$)。これらのことから、IRS=5 (実際値としては 6) をカットオフ値とすることで、dysplasia と炎症・再生異型上皮との判別が可能と考えられた。また、dysplasia の IRS と p53 蛋白過剰発現の間には有意な相関がなかったことから、p53 蛋白過剰発現陰性の dysplasia に対しても AMACR 染色は有用な診断補助手段として期待される。他方で、本研究の限界は、dysplasia でもその 20/42 (47.6%)は IRS が 4 以下であり、それらについては AMACR 染色のみでは炎症・再生異型上皮との鑑別が不可能なことである。これらの症例については、IRS を構成する染色強度と陽性細胞頻度の組み合わせについての分析や、AMACR 免疫染色に他のマーカーを組み合わせることでより効率の高い鑑別基準が作成できるかどうかの検討が課題である。

結 論

AMACR 免疫染色の染色程度を染色強度と陽性細胞頻度の積でスコア化 (IRS:immunoreactivity score) し, IRS が 5 以上をカットオフ値とすることで, AMACR 免疫染色は p53 蛋白過剰発現の有無に関わらず, UC の dysplasia と炎症・再生異型上皮を病理組織学的に鑑別するための有用な補助的マーカーになりうると期待された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学医歯学総合研究科分子・診断病理学分野、味岡洋一前教授、同 大橋瑠子准教授に深謝いたします。また、本研究に関して協力を頂きました分子・診断学分野職員（山口尚之、佐藤彩子、小林和恵）をはじめ教室の皆様にも深謝いたします。

文 献

- 1) Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO: Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 323: 1288-1233, 1990
- 2) Pohl C, Hombach A, Kruis W: Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterol* 47: 27-70, 2000.
- 3) Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF: The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 48: 526-535, 2001.
- 4) Itzkovitz SH: Inflammatory bowel disease and cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 26: 129, 1997.
- 5) Ullman TA, Itzkowitx SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* 140: 1807-1816, 2011.
- 6) Saraggi D, Fassan M, Mescoli C, Scarpa M, Valeri N, Michielan A, D'Inca R, Rugge M. The molecular landscape of colitis-associated carcinogenesis. *Dig Liver Dis* 49: 326-330, 2014.
- 7) Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, Ahren C, Correa P, Hamilton SR, Morson B, Sommers

- SC, Yardely JH: Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 14: 931-68, 1983.
- 8) Murphy J, Kalkbrenner KA, Pemberton JH, Landmann RG, Heppell JP, Yong-Dadok TM, Etzioni DA: Dysplasia in ulcerative colitis as a predictor of unsuspected synchronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 57: 993-998, 2014.
 - 9) Itzkowitz S and Harpaz N: Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 126: 1634-1648, 2004.
 - 10) Ullman T, Odze R and Farraye FA: Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Inflamm Bowel Dis* 15: 630-638, 2009.
 - 11) Eaden J, Abrams K, McKay H, Denley H, Mayberry J: Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 194: 152-157, 2001.
 - 12) 味岡洋一：潰瘍性大腸炎における colitis-associated cancer (炎症性発癌) 早期病変の病理診断 現状と問題点. *日消誌* 117: 957-964, 2020.
 - 13) Komori K, Ajioka Y, Watanabe H, Oda K, Nimura Y: Proliferation kinetics and apoptosis of serrated adenoma of the colorectum. *Pathol Int* 53: 277-283, 2003.
 - 14) Neumann H, Vieth M, Langner C, Neurath MF, Mudter J: Cancer risk in IBD: How to diagnose and how to manage DALM and ALM, *World J Gastroenterol* 21: 3184-3191, 2011.
 - 15) Shih I-M, Wang T-L, Traverso G, Romans K, Hamilton SR, Ben-Sasson S, Kinzler KW, Vogelstein B: Top-down morphogenesis of colorectal tumors. *PNAS* 98: 2640-2645, 2001.
 - 16) Mikami T, Yoshida T, Akino F, Motoori T, Yajima M, Okayasu I: Apoptosis regulation differs between ulcerative colitis-associated and sporadic colonic tumors. Association with survivin and bcl-2. *Am J Clin Pathol* 119: 723-730, 2003.
 - 17) 味岡洋一：上皮性腫瘍に対する免疫組織化学染色 大腸上皮性腫瘍の免疫染色 UC 関連腫瘍も含めて. *胃と腸* 52: 1010-1018, 2017.
 - 18) Baas IO, Mulder JWR, Johan G, Offerhaus GJ, Vogelstein B, Hamilton SR: An evaluation of six antibodies for immunohisto-

- chemistry of mutant p53 gene product in archival colorectal neoplasms. *J Pathol* 172: 5-12, 1994.
- 19) Ajioka Y, Watanabe H and Matsuda K: Over-expression of p53 protein in neoplastic changes in ulcerative colitis: immunohistochemical study. *J Gastroenterol* 30 Suppl 8: 33-35, 1995.
 - 20) Walsh S, Loda M, Torres C, Antonioli D and Odze R: P53 and beta catenin expression in chronic ulcerative colitis--associated polypoid dysplasia and sporadic adenomas: an immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 23: 963-969, 1999.
 - 21) Fingerhut SWR and Conzelmann E: Purification and properties of an alpha-methylacyl-CoA racemase from rat liver. *Eur J Biochem* 222: 313-323, 1994.
 - 22) Ferdinanduss S, Denis S, Ijlst L, Dacremont G, Waterham HR, Wanders RJ. Subcellular localization and physiological role of alpha-methylacyl-CoA racemase. *J Lipid Res* 41: 1890-1896, 2000.
 - 23) Clayton PT. Clinical consequences of defects in peroxisomal β -oxidation. *Biochem Soc Trans* 29: 298, 2001.
 - 24) Xu J, Stolk JA, Zhang X, Silva SJ, Houghton RL, Matsumura M, Vedvick TS, Leslie KB, Badaro R, Reed SG: Identification of differentially expressed genes in human prostate cancer using subtraction and microarray. *Cancer Res.* 2000 Mar 15;60(6):1677-82.
 - 25) Jiang Z, Fanger GR, Woda BA, Banner BF, Algate P, Dresser K, Xu J, Chu PG: Expression of α -methylacyl-CoA racemase (P504S) in various malignant neoplasms and normal tissues: a study of 761 cases. *Human Pathol* 34: 792-796, 2003.
 - 26) Chen ZME, Ritter JH, Wang HL: Differential expression of α -Methylacyl coenzyme A racemase in adenocarcinomas of the small and large intestines. *American Journal of Surgical Pathology.* 2005 Jul;29(7):890-6.
 - 27) Lin A, Weiser MR, Klimstra DS, Paty PB, Tang LH, Al-Ahmadie H, Park SH, Guillem JG, Temple L, Wong WD, Gerald WL, Hia J: Differential expression of α -methylacyl-coenzyme A racemase in colorectal carcinoma bears clinical and pathologic significance. *Hum Pathol.* 2007 Jun;38(6):850-6.

- 28) Marx A, Wandrey T, Simon P, Wewer A, Grob T, Reichelt U, et al. Combined α -methylacyl coenzyme A racemase/p53 analysis to identify dysplasia in inflammatory bowel disease. *Hum Pathol*. 2009 Feb;40(2):166-73.
- 29) Dover R and Odze R: AMACR immunostaining is useful in detecting dysplastic epithelium in Barrett's esophagus, ulcerative colitis, and Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 30: 871-877, 2006.
- 30) van Shaik FDM, Oldenburg B, Johan G, Offerhaus A, Schipper MEI, Vleggaar FP, Siersema PD, van Oijen MGH, ten Kate FJW: Role of immunohistochemical markers in predicting progression of dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 18: 480-488, 2012.
- 31) Brahim EB, Mrabet A, Jouini R, Koubaa W, B. Sidhom R, Elloumi H, Chadli A: Immunohistochemistry in the diagnosis of dysplasia in chronic inflammatory bowel disease colorectal polyps. *Arab Journal of Gastroenterology*. 17: 121-126, 2016.
- 32) Williams GT. Dysplasia in the large intestine. *Path Res Pract* 180: 656-664, 1985.
- 33) 武藤 徹一郎, 若治 治毅, 喜納 勇, 渡辺 英伸, 名倉 宏, 小西 文雄. 潰瘍性大腸炎に出現する異型上皮の病理組織学的判定基準 surveillance colonoscopy への応用を目的とした新判定基準の提案 *日本大腸肛門誌*. 1994;47(7):547-51.
- 34) Kobayashi M, Watanabe H, Ajioka Y, Honma T, Asakura H: Effect of K-ras mutation on morphogenesis of colorectal adenomas and early cancers: relationship to distribution and proliferating cells. *Human Pathol* 27: 1042-1049, 1996.
- 35) Oohashi Y, Watanabe H, Ajioka Y, Hatakeyama K: p53 immunostaining distinguishes malignant from benign lesions of the gallbladder. *Pathol Int* 45: 58-65, 1995.
- 36) Annenkov A, Nishikura K, Domori K, Ajioka Y: Alpha-methylacyl-coenzyme A racemase expression in neuroendocrine neoplasms of the stomach: *Virchows Arch* 461: 169-175, 2012.
- 37) 味岡洋一、渡辺英伸、西倉 健、桑原明史、桑原史郎、松田圭二：形態計測と p53 蛋白、Ki-67 免疫染色からみた大腸腺腫と腺癌。 *病理と臨床* 16: 37-43, 1998.

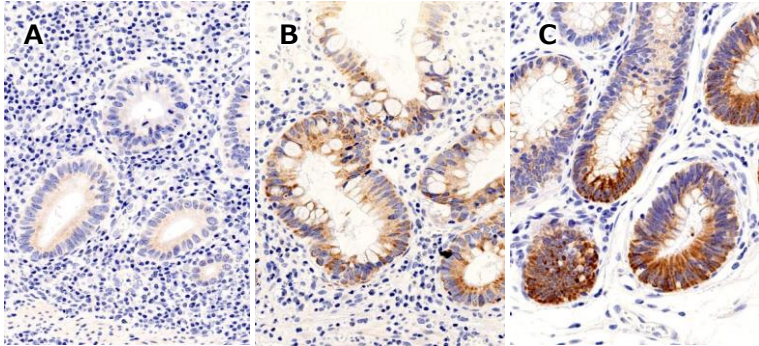


図1 AMACR免疫染色の染色強度

A: weak, B: moderate, C: strong

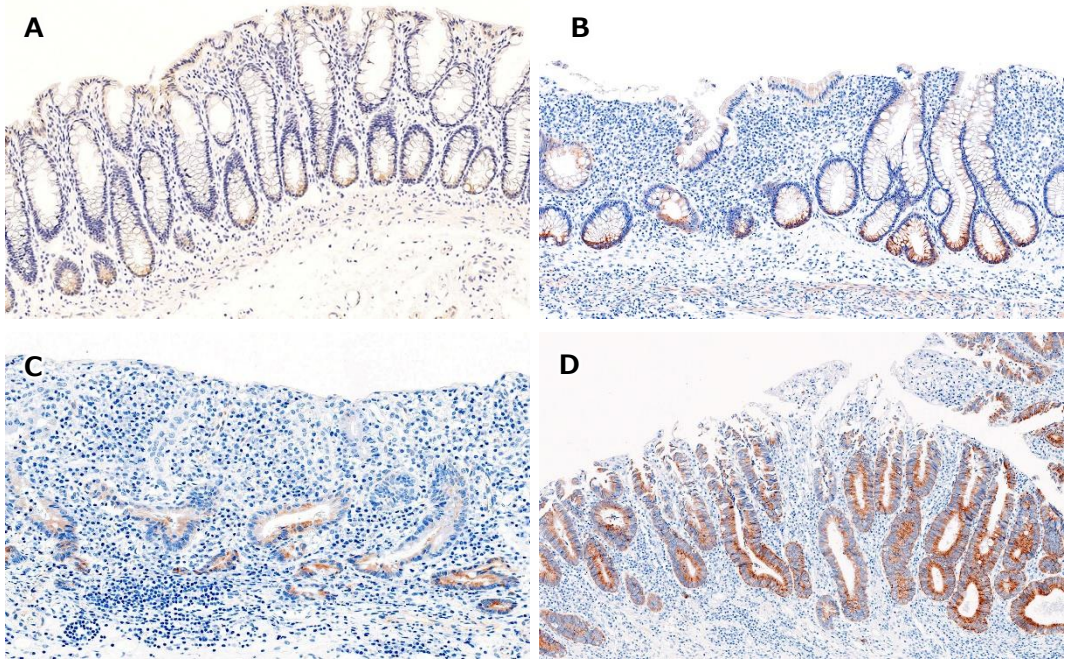


図2 AMACR免疫染色の具体例

A: 正常粘膜. 陰窩底部と表層にごく僅かに弱陽性細胞がみられる.

B: 回復期炎症・再生粘膜. 陰窩底部に強陽性細胞がみられる. $IRS(6) = SI(3) \times P(2)$. C: low grade dysplasia. 染色強度が中等度の陽性細胞が陰窩底部から中層にかけてみられる. $IRS(6) = SI(2) \times P(3)$.

D: low grade dysplasia. 強陽性細胞が陰窩のほぼ全層を占める. $IRS(12) = SI(3) \times P(4)$.

表 1 対象病変の臨床病理学的特徴

	dysplasia (35症例42病変)	UCの炎症・再生粘膜 (32症例41領域)	正常粘膜 (29症例29領域)
性別 (男:女)	20:15	16:16	13:16
年齢 平均±SD ^a	50.2±16.3	41.3±8.0	63.3±13.1
UCの病型			
全大腸炎型	32	29	-
左側大腸炎型	3	3	-
直腸炎型	0	0	-
発生部位 ^b			
右側結腸	2	10	18
左側結腸・直腸	27	31	11
炎症時相			
寛解期	-	10	-
回復期	-	15	-
活動期	-	16	-

a, b: P<0.05

表2 AMACR免疫染色結果

	n	IRS				
		中央値(範囲)	Positive Score : >0	Negative Score : 0	Weakly positive Score : 1-4	Strongly positive Score : >4
正常粘膜	29	2 (0-6) ^a	25 (86.2%)	4 (13.8%)	25 (86.2%)	0 ^a
UC炎症・再生粘膜	41	2 (0-6) ^a	31 (75.6%)	10 (24.4%)	25 (61.0%)	3 (7.3%) ^a
寛解期	10	2 (0-4)	7 (70.0%)	3 (30.0%)	7 (70.0%)	0
回復期	15	2 (0-6)	12 (80.0%)	3 (20.0%)	10 (66.7%)	2 (13.3%)
活動期	16	2 (0-6)	12 (75.0%)	3 (18.8%)	11 (68.8%)	1 (6.3%)
dysplasia	42	5 (0-12) ^b	37 (88.1%)	5 (11.9%)	15 (38.7%)	22 (52.4%) ^b
p53過剰発現 あり	22	4 (0- 9)	19 (86.4%)	3 (13.6%)	9 (40.9%)	10 (45.5%)
p53過剰発現 なし	20	6 (0-12)	18 (90.0%)	2 (10.0%)	6 (30.0%)	12 (60.0%)

a, b : P<0.005