



Title	血中サイログロブリンの高感度測定法の確立とその臨床応用
Author(s)	有末, 一隆
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38627
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 ^{あり}有 ^{すえ}末 ^{かず}一 ^{たか}隆

博士の専攻分野の名称 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 第 1 1 1 8 6 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 6 年 3 月 15 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 名 血中サイログロブリンの高感度測定法の確立とその臨床応用

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 近藤 雅臣

(副査)
教 授 眞弓 忠範 教 授 馬場 明道 教 授 三村 務

論 文 内 容 の 要 旨

サイログロブリン (TG) は甲状腺濾胞内細胞で合成される分子量約67万の糖タンパクである。1967年に Roitt および Torrigiani らが TG を測定する RIA を開発し血中の TG を測定したところ、50ng/ml 以下の微量ではあるが正常人の血中にも TG が存在することを証明した。

TG の測定は術後のモニタリングに適しており、甲状腺を全摘した患者の血中 TG 値はほとんど検出限界値以下であるが、甲状腺腫瘍が転移や再発した時には血中 TG 値が鋭敏に上昇する。またバセドウ氏病でも高値を示し、術後あるいは寛解後に正常化することも認められている。したがって微量の TG を迅速かつ簡便に定量できる系を開発することにより、術後のモニタリングでは変動を早期にしかも的確にとらえることができ、また将来さらに有用な腫瘍マーカーとしての利用も可能となる。

現在、TG 値は 2 抗体法による RIA で測定されているが、10ng/ml 以下の測定ができないため、低値の TG の測定には不向きである。そこで著者は、TG の高感度な測定を行うために化学光法を用いた 2 ステップサンドイッチ法を開発し、血中 TG の測定を行った。また本方法を用いて健康人、および甲状腺に疾患を持つ患者の血中 TG の測定を行ない、その臨床応用の可能性を検討した。

標準 TG から検量線を作成したところ、10pg/ml までの微量の TG の測定が可能であることがわかり、甲状腺の全摘あるいは甲状腺ホルモン服用、無甲状腺症、サイログロブリン合成障害等の患者血清中の微量 TG 測定への道が開けた。

臨床試料の測定にあたっては、血清中の他の成分が測定結果に影響を及ぼすことが考えられるため、血清を段階希釈した血清試料を用いて検量線を作成し、その直線性を検討した。甲状腺全摘後の TG 濃度は普通一般には 1 ng/ml であれば成功とされているが、濾胞癌などでは肺や骨への転移が早く、再発のおそれがあるので、より精度を高める必要がある。本測定法では数十 pg/ml までは十分な感度を得られ、下限は 50 pg/ml 前後であることがわかった。

TG 測定値は、抗 TG 抗体値に影響されることが知られている。したがって、TG 値を腫瘍マーカーとして利用するにあたっては TG と抗 TG 抗体を測定しておく必要がある。そこで、化学発光法による抗 TG 抗体の測定条件を検討した。基本的な測定手順は、TG の場合と同様である。

段階希釈した標準抗 TG 抗体を用い、100,000 mg/ml の発光量に対する各ポイントの発光量比 (%) をプロットし、検量線を作成した結果、100 ng/ml から 100,000 ng/ml までの広い範囲で抗 TG 抗体を測定できることがわかった。

化学発光法による TG および抗 TG 抗体の測定に関する基礎的検討の結果をもとに、健常者および種々の臨床例の TG を測定し、臨床応用への可能性について検討した。

成人健常者70名（男性35名、女性35名）の血清中の TG 値の分布は対数正規分布に近く、正常値範囲（mean $\pm$ 2 S D）は19.1 $\pm$ 15.8であった。悪性甲状腺腫、甲状腺腫、バセドウ氏病患者の TG 値は異常高値となったが、悪性甲状腺腫の術後ではほとんどの例で5 ng/ml 以下の低値を示した。

甲状腺疾患患者の血清中 TG 濃度を測定した結果から、本測定系は悪性甲状腺腫の治療経過観察に適していると考えられた。そこで術後低値を示した症例の術後モニタリングを行った。その結果、悪性甲状腺腫の術前では TG 値が異常高値を示していたのに対し、甲状腺の全摘後は1 ng/ml 以下となっていた。これは、甲状腺から血中に分泌される TG が、甲状腺の全摘により全く分泌されなくなることによるものと考えられた。したがって、甲状腺を全摘された患者の TG 濃度の変化を観察することは、再発や転移のモニタリングに有効であると考えられた。

健常者70名（男35名、女35名）および悪性甲状腺腫の患者30名を対照に抗 TG 抗体を測定し、男女別に正常値の上限を求めると男性は166 ng/ml、女性は219 ng/ml となり、女性の方が高い値を示した。悪性甲状腺腫患者では、30 例中6例の抗 TG 抗体濃度が200 ng/ml 以上であった。

本測定法では、TG 測定に要する時間は第1ステップ15分、第2ステップ15分、洗浄時間4分、発光測定時間1分の合計35分である。また抗 TG 抗体では、第1ステップ60分、第2ステップ60分、洗浄時間4分、発光測定時間1分の合計125分間と短時間であるが、常に安定した検量線が得られる。したがって従来の RIA 法と比較し、きわめて短時間のうちに簡便な操作で微量の TG を測定できるため、腫瘍マーカーとして日常的診断にも利用できることがわかった。また、1~10 ng/ml の TG 低濃度域を正確に測定できることより、悪性甲状腺腫の再発や転移の早期発見に応用可能であることが示唆された。さらに測定に RI を用いる必要がないため特別な設備等も不要となる。その結果、臨床の場で日常的に TG および抗 TG 抗体の簡便な測定が可能となり、本方法が腫瘍の診断の一次スクリーニングや術後のモニタリングなどに広く普及しうる可能性を有するものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

化学発光法を用い、短時間のうちに血清中の微量サイログロブリン (TG) を簡便に測定できる系を確立した。1~10 ng/ml の微量 TG を正確に測定できたことにより、甲状腺ホルモン服用、あるいは無甲状腺症、サイログロブリン合成障害などの患者血清中の微量 TG の測定が可能となった。また本法を用いて正常人および悪性腫瘍の患者の血清 TG 値を調べることで、本方法が悪性甲状腺腫瘍の再発や転移の早期発見に応用可能であることが示唆された。これらの研究成果は TG を腫瘍マーカーとして日常的に利用するための基礎となるものであり、将来的には腫瘍診断の一次スクリーニングや術後のモニタリング等への応用にもつながり、学位授与に値するものと判定した。