The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Clinical Evaluation of Human Telomerase Catalytic Subunit in Bladder Washings from Patients with Bladder Cancer
Author(s)	福井, 辰成
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43772
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

【110】

氏　　名	福　井　辰　成（ふく い たつ なり）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16907　号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学　位　論　文　名	Clinical Evaluation of Human Telomerase Catalytic Subunit in Bladder Washings from Patients with Bladder Cancer （膀胱癌患者の膀胱洗浄液中剥離細胞におけるテロメラーゼ触媒サブユニット発現の臨床的評価）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　奥山　明彦 （副査） 教　授　青笹　克之　　教　授　荻原　俊男

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

膀胱洗浄液中剥離細胞におけるテロメラーゼ触媒サブユニット（hTERT）の発現をmRNAレベルで検討し膀胱癌の補助的診断としての有用性を尿細胞診と比較し検討した。

【方法】

病理組織学的に膀胱癌と診断された患者35例（bladder cancer群）、膀胱癌の既往がある患者14例（follow-up群）、尿路悪性腫瘍の既往がない患者14例（non-cancer群）を対象とした。対象者63例の膀胱洗浄液に含まれる剥離細胞よりtotal RNAを抽出しnested RT-PCR法にてhTERT mRNAの発現の有無を対象の3群において検討した。また定量的RT-PCR法にてβ_2-ミクログロブリン（β_2-MG）に対するhTERT mRNAの相対的発現量を測定し、対象の3群間における発現量の相違、臨床病理学的所見との関連性を検討した。またreceiver operating characteristic（ROC）カーブよりhTERT mRNAの相対発現量のcut-off値を設定し膀胱癌の補助的診断能力について本法と尿細胞診を比較検討した。

【成績】

hTERTのmRNAレベルでの発現をnested RT-PCR法にて検討した。Bladder cancer群35例中30例（86%）に発現を認めた。Follow-up群14例中2例にNon-cancer群14例中1例にも発現を認めた。すなわち膀胱癌なし患者28例中3例（11%）の症例が偽陽性となった。定量的RT-PCR法にてβ_2-MGに対するhTERT mRNAの相対的発現量を検討した。hTERT mRNAの相対的発現量は膀胱癌患者群で有意に高く、臨床病理所見において腫瘍の大きさと相関を示した。ただし腫瘍の個数、異型度、CISか否か、初発か再発か、とは関連を認めなかった。また。今回対象とした膀胱癌のほとんどが表在性であったため深達度については検討しなかった。相対発現量のcut-off値をROCカーブにて0.27%とした時の膀胱癌患者におけるhTERT陽性率は74%で尿細胞診の陽性率57%より高く、特に1cm未満あるいは異型度の低い膀胱癌において本法の感度は顕著に優れていた。一方、特異度は尿細胞診と同等の93%であった。

【総括】

膀胱洗浄液中剥離細胞における hTERT の発現を mRNA レベルで検討し膀胱癌の補助的診断法としての有用性を評価した。hTERT mRNA の発現の有無では86%の感度を得たが11%の偽陽性を認めた。hTERT mRNA の相対的発現量は腫瘍の大きさと相関を示し cut-off 値を0.27%とした時の膀胱癌検出率は73%で尿細胞診の57%より高かった。特に尿細胞診では検出困難な 1 cm 未満の小さな膀胱癌や異型度の低い膀胱癌においても良好な検出率を得た。以上より hTERT mRNA の相対的発現量の検討は膀胱癌の補助的診断として非常に有用であると言えた。

論文審査の結果の要旨

膀胱癌の確定診断のためには膀胱鏡検査が必須となっているが侵襲が強く苦痛を伴う。補助的診断の手段として、尿細胞診の他に尿中腫瘍マーカーとして FDP、NMP22、BTA、CYFRA21-1などの成績が相次いで最近報告されている。尿細胞診は特異度が90～100%と高くスクリーニングの手段として頻用されるが感度は一般的に50%以下と低いのが難点である。一方、尿中腫瘍マーカーに関しては感度は高いが特異度は低いという傾向があり臨床で使用される機会は少ない。現状として感度、特異度ともに高い補助的診断法が切望されている。福井らの研究では膀胱洗浄液中剥離細胞におけるテロメラーゼ触媒サブユニットの相対発現量の感度が尿細胞診と比べ非常に優れ特に尿細胞診では検出困難である小さい膀胱癌や異型度の低い膀胱癌においても検出率が良好であることを示した。また、特異度に関しても尿細胞診にほぼ匹敵することを示し、スクリーニング法として有用であることを印象づけた。また、本法は膀胱癌の診断のみならず腎盂癌、尿管癌の診析への応用も期待できる。さらに表在性膀胱癌に対する治療法として頻用される膀胱内抗癌剤あるいは BCG 注入療法などの治療効果判定にも応用が期待できる。特に膀胱癌は易再発性の癌であり厳重な経過観察を強いられるが本法にてより早期に再発を予測、診断し得る可能性が示唆される。

以上、この論文は学位の授与に値すると考えられる。