

Title	乳腺穿刺吸引細胞診におけるFIZ法を用いたMMP-2活性検出の有用性に関する研究
Author(s)	藤原, 章
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/46246">http://hdl.handle.net/11094/46246</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

氏名	藤原章
博士の専攻分野の名称	博士（保健学）
学位記番号	第 20195 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科保健学専攻
学位論文名	乳腺穿刺吸引細胞診における FIZ 法を用いた MMP-2 活性検出の有用性に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 松浦 成昭  (副査) 教授 川野 淳 教授 山村 卓

#### 論文内容の要旨

乳腺腫瘍の確定診断に穿刺吸引細胞診の果たす役割は大きいですが、100%完全な正診率は得られておらず、診断精度の向上に向けた努力が必要である。そこで、乳腺穿刺吸引細胞診材料に対して乳癌の悪性度に最も関連する基質分解酵素 matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) の活性検出の有用性に関する検討を行った。

MMP-2 の発現が確認されている細胞株 HT1080 に対してフィルム上でゼラチン分解活性を判定できる Film in situ zymography (FIZ) の基礎的検討を行った。その結果、FIZ ではゼラチンを分解する active form の MMP-2 を検出できるので、免疫染色よりも有用であると考えられた。そこで乳癌 34 症例の細胞診材料に対して FIZ による判定を行い、あわせて免疫染色結果との比較を行った。また、乳腺腫瘍 25 症例の組織標本に対して免疫組織学的検討を加えた。

その結果、免疫染色による MMP-2 発現は組織診・細胞診材料の両者を合わせて悪性症例の 91% (39/43) に見られ、良性症例では 88% (14/16) が陰性を示し、ほぼ満足すべき結果を得ることができた。また、乳癌細胞診材料に対して FIZ および免疫染色を行ったところ、FIZ と免疫染色の間には有意な相関がみられた ( $p < 0.0001$ 、一致率 88.2%)。

以上より、乳腺穿刺吸引材料に対して FIZ により MMP-2 活性の検法を行うことは細胞診の判定の補助診断に有用と考えられた。FIZ は細胞診のために穿刺吸引された残りの微量サンプルでも行うことが可能であり、また 16 時間放置するだけで検出ができるという簡便性もあり、初心者にも容易に判定が可能であり、日常業務の一環として取り入れることが十分に可能であると考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

乳腺穿刺吸引細胞診は乳腺腫瘍の診療現場で最も高頻度で使用され、重要な検査法である。患者への過度の侵襲となる生検を避けるために通常、乳腺腫瘍患者で 90%以上が穿刺吸引細胞診だけで手術を行うかどうかの確定診断がなされている。穿刺吸引細胞診による正診率は向上してきているものの 100%には至らず、さらなる努力が必要である。

申請者は細胞検査士として乳腺疾患診療にたずさわってきた経験から、従来行われてきたパパニコロウ法による細胞学的診断だけでは限界があることを感じ、新しい手法である Film in situ zymography (FIZ) 法を用いて診断率の向上にチャレンジした。この方法は細胞外基質である IV 型コラーゲンを分解する酵素 MMP-2 (matrix metalloprotease-2) の活性をプレパラートに添付したフィルム上で行うもので、穿刺吸引された細胞診材料の極少量の残余物をフィルム上に吹き付けるだけで放置しておけば、初心者にも容易に判定が行えるという簡便さが最大の特徴である。ヒト組織を用いて、免疫組織学的に MMP-2 が乳腺腫瘍の悪性・良性の判定に行えることを確認した後に、実際の乳癌からの細胞診材料を対象に FIZ 法による診断率を検討した所、FIZ 法による判定は MMP-2 の存在と有意な一致を示し、乳腺疾患の良悪の判定に有用な結果が得られた。FIZ 法による診断率はパパニコロウ法による細胞診の結果を上回るものではなかったが、日常検査の中で細胞診と組み合わせることによって、誤診を減少させるのに有用と考えられた。FIZ 法は元来は基礎研究の目的で開発された方法であるが、申請者は臨床検査の現場におけるニーズから本法が細胞診への応用を考え、有用性を証明した。細胞診材料の残余物を FIZ 法で検討するのは実際的な方法であり、すぐにでも実用化可能で細胞診検査の精度の向上に貢献するものと考えられ、博士学位論文として価値あるものと認める。