

Title	糖鎖抗原腫瘍マーカー測定法の改良および有用性に関する研究
Author(s)	花田, 浩之
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58973">https://hdl.handle.net/11094/58973</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 【9】

氏名	はな だ ひろ ゆき 花 田 浩 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (保健学)
学位記番号	第 25268 号
学位授与年月日	平成24年3月22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	糖鎖抗原腫瘍マーカー測定法の改良および有用性に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 岩谷 良則 (副査) 教授 三善 英知 教授 木原 進士

## 論文内容の要旨

## 【目 的】

正常な人の体内にもCA19-9やCA125のような腫瘍マーカーとなる物質を作る細胞が少しは存在するため、血液中の腫瘍マーカーの値はゼロではなく、各個人の平常範囲内の値を示す。良性の病気や癌になった時は、数値が高くなっていく。一般に腫瘍マーカーは進行癌にならなければ血中レベルは増加しないが、早期癌の患者の血中腫瘍マーカーは正常範囲であることもあり、病気の進行にしたがって血中の値が増加することで陽性率も高くなる。近年、腫瘍マーカーの測定は高感度で測定が可能であり、癌の早期発見や治療効果判定に有用であるが、測定原理の違いによる測定値乖離や施設間による測定値の違いについて報告されているが、腫瘍マーカーは早期発見には限界があり不向きであるとされているが、最近では腫瘍マーカーが転移や再発という働きをすることを明らかにする研究がされており、腫瘍マーカーにおける臨床病態を解明し、有効な診断法を開発する必要があると考える。

本研究の目的は、悪性新生物を早期発見ならびに再発確認するための測定法に関する研究として、依頼件数の多いCEA、AFP、CA19-9について悪性新生物を早期発見ならびに再発確認のための免疫学的測定法に関する研究を行った。本研究では、これまで検証されていなかった測定値乖離に注目して、その臨床的重要性について包括的に検討し、CEA、CA19-9について測定値乖離の原因を解明した。

## 【癌転移・再発マーカーとしてのCEA測定の意義に関する研究】

CEAはもともと大腸癌の病態を反映する腫瘍マーカーとして測定されているが、大腸癌だけでなく、様々な癌で産生されることが確認されており、CEA関連物質としてNCAやNCA-2、NFAの存在も古くから知られていたが、CEAに特異的に反応する測定系が臨床診断に有用であるとされてきた。数種のCEA測定において乖離する症例の解析から、CEA関連物質が癌の再発や転移のマーカーとしての有用性を確認した。

また、胃癌の転移機序である腹膜播種において、癌細胞で特異的に高発現を示す遺伝子(CEA-mRNA)を増幅検出して測定することにより、微量な癌細胞を検出する術中遺伝子診断の確立を行い、胃癌腹膜播種を予測する腹腔洗浄液遺伝子迅速診断の有用性の検討について細胞診を比較対象として評価した。

## 【AFPを用いた肝細胞癌切除後の再発確認に関する研究】

肝細胞癌の腫瘍マーカーには、 $\alpha$ フェトプロテイン( $\alpha$ -fetoprotein、AFP)と異常プロトロンビン(Protein induced by vitamin K absence or antagonist - II: PIVKA-II)がある。AFPは、分子量が約7万の糖蛋白であり、肝炎や肝硬変といった良性の慢性肝疾患でも上昇する。従ってAFPのみではHCCとの鑑別が困難である。AFPは量的な計測よりもむしろ、質的な計測が重要であり、肝炎や肝硬変で産生されるAFP-L1タイプと、癌化が進み糖鎖の還元末端にフコースが付加されるAFP-L3タイプの分析が診断や治療効果判定に有用である。PIVKA-IIはビタミンK欠乏により生じる異常プロトロンビンで、肝細胞癌の腫瘍マーカーとして汎用されている。その臨床的用途としては、肝細胞癌の診断補助、治療効果判定として鋭敏なマーカーとして評価されているが、高感度AFP-L3%測定によって、肝細胞癌の再発を確認するマーカーと治療後のモニターとしての有用性を検討した。

## 【CA19-9の測定値乖離とLewis式血液型に関する研究】

CA19-9はLewis式血液型と密接な関係があり、Le(a-b-)ではCA19-9が産生されないため腫瘍マーカーとしての役割を果たしていない。CA19-9を測定してLe(a-b-)を検出する方法を考案した。

さらに、CA19-9はコントロールサーベイで施設間差が大きい項目にあげられており、測定キット間で乖離する現象や、高値検体を希釈測定する際に、希釈倍率と測定結果が合わない希釈乖離について詳細な検討を行った。

本研究においてCA19-9測定によるLe(a-b-)の除外法を考案し、Le(a-b-)を検出するためのカットオフインデックス用の試料を作成して、簡便な臨床報告を行えるようにない、測定値乖離について研究した。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、癌の早期発見と再発確認するための腫瘍マーカー測定法に関する研究である。CEAについては乖離検体の詳細な症例解析を行い、測定系に用いられているモノクローナル抗体がCEAファミリーを認識するものは再発を早期に確認できることを明らかにした。AFPについては、AFP-L3%が癌の経過観察に用いられているが、高感度化することで早期発見に有用であることを明らかにした。CA19-9については、Le(a-b-)の患者血清をCA19-9測定において検出するためのカットオフ溶液を作成し、Le(a-b-)の患者を簡便に検出する方法を見出した。さらに、日頃から問題となっている測

定値の乖離について明らかにした。

本研究では、これまで検証されていなかった測定値乖離に注目して、その臨床的重要性について包括的に検討し、測定値乖離の原因を解明したものであり、癌の早期発見ならびに再発の確認をすすめるうえで重要な意義を持つものと考えられた。

以上のことにより、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと考えられる。