

論文の要約

報告番号	甲 乙	医 第 1207 号	氏 名	田 中 貴 大
学位論文題目	Novel des- γ -carboxy prothrombin in serum for the diagnosis of hepatocellular carcinoma			
<p>Des-γ-carboxy prothrombin (DCP) は肝細胞癌の診断やスクリーニング、治療のモニタリングに用いられる腫瘍マーカーである。肝細胞癌の血清学的診断における DCP の感度は 39~81%、特異度は 68~97% と報告されている。DCP は活性のない不完全なプロトロンビンである。プロトロンビンは N 末端にカルボキシル化されたグルタミン酸 (Gla) を 10 個含む Gla ドメインを有する。プロトロンビン前駆体におけるグルタミン酸残基はカルボキシル化される過程において、γ-glutamylcarboxylase のビタミン K 依存性の酵素反応を必要とする。従って、ビタミン K 拮抗薬であるワルファリンの服用者においては血清 DCP は異常高値となる。同様に、閉塞性黄疸患者においてもビタミン K 欠乏を来たして血清 DCP 値は異常高値を示す。このように DCP の腫瘍マーカーとしての問題点は、ビタミン K 欠乏により偽陽性となることである。一方、最近 DCP に対する新しいモノクローナル抗体である P11 抗体と P16 抗体を用いた sandwich ECLIA 法が開発された。この ECLIA を用いることにより、肝細胞癌患者とワルファリン服用者の DCP を識別することが示唆された。しかし、これまでに肝細胞癌患者、肝硬変・慢性肝炎患者、閉塞性黄疸症例、ワルファリン服用者などを対象にこの ECLIA を用いて NX-DCP の有用性を調べた研究は報告されていない。</p> <p>そこで本研究では肝細胞癌患者ならびに肝炎・肝硬変患者、ワルファリン服用者、閉塞性黄疸患者を対象に、従来 of 血清 DCP 値と NX-DCP 値を測定し、NX-DCP と DCP/NX-DCP 比の有用性について検討した。また肝細胞癌患者とビタミン K 欠乏症例における DCP の抗原性の相違について明らかにした。</p> <p>対象は、肝細胞癌患者 176 例、肝炎・肝硬変患者 61 例、閉塞性黄疸患者 12 例、ワルファリン服用者 10 例である。NX-DCP は DCP に対する新たなモノクローナル抗体である P11、P16 抗体を用いた sandwich ECLIA 法にて定量化した。従来 of DCP は標準的な ECLIA 法により定量化した。また、アフィニティークロマトグラフィー法により肝細胞癌患者、閉塞性黄疸患者及びワルファリン服用者の血清より DCP を抽出し、各種 DCP 抗体を用いてウエスタンブロット法により抗原性の違いを検討した。</p> <p>その結果、従来 of 血清 DCP 値は肝細胞癌患者、閉塞性黄疸患者、ワルファリン服用者のいずれにおいても高率に陽性であり、これまでの報告と合致する結果であった。一方、血清 NX-DCP 値はワルファリン服用者や閉塞性黄疸患者では高率に陽性であったが (それぞれ 100%、66.7%)、肝細胞癌患者では低率 (36.4%) であった。そこで、従来 of DCP 値と NX-DCP 値の比 (DCP/NX-DCP 比) を算出したところ (cut off 値 1.4)、肝細胞癌患者の陽性率 (59.1%) は肝炎・肝硬変患者 (6.6%)、閉塞性黄疸患者 (8.8%)、ワルファリン服用者 (0%) に比べて有意に高い結果が得</p>				

られた。また、ワルファリン服用者と閉塞性黄疸患者の DCP は、ウエスタンブロット解析により P11 抗体と P16 抗体と強く反応したが、肝細胞癌患者の DCP はわずかに反応するのみであった。さらに、P11 抗体及び P16 抗体を用いた免疫染色では、いずれもワルファリン服用者の剖検正常肝細胞と強く反応したが、肝細胞癌組織とはほとんど反応しなかった。

以上の結果より、DCP/NX-DCP 比は肝細胞癌の診断に有用であることが明らかとなった。また、肝細胞癌患者の DCP はビタミン K 欠乏症例の DCP とは抗原性が異なることが示された。