

(39)

氏名(生年月日)	石橋 敬一郎
本籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1998号
学位授与の日付	平成12年7月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Determining the telomerase activity of exfoliated cells in intestinal lavage solution to detect colorectal carcinoma (腸管洗浄液中テロメラーゼ活性測定による大腸癌診断の試み)
論文審査委員	(主査) 教授 高崎 健 (副査) 教授 亀岡 信悟, 村木 篁

論文内容の要旨

〔目的〕

テロメラーゼ活性は正常細胞での発現は少なく、逆にほとんどの癌細胞に発現していることから、癌診断への応用が期待されている。そこで、腸管洗浄液中のテロメラーゼ活性の測定による大腸癌診断の可能性について検討した。

〔材料および方法〕

対象は大腸内視鏡検査を施行した大腸癌患者19例と大腸内視鏡検査した上部・下部消化管に悪性腫瘍のない11例とした。材料は大腸検査時に下部直腸に貯留している腸管洗浄液とした。通常の大腸内視鏡検査時と同様に、ポリエチレングリコール電解質腸管洗浄液2Lを服用し、大腸内視鏡検査を施行、検査開始時に下部直腸に残存している腸管洗浄液を内視鏡下に採取した。採取した検体から蛋白を抽出し、腸管洗浄液に由来するPCR阻害物質除去を行い、テロメラーゼ活性の測定を行った。解析結果を波形データとして取り込み、面積比よりテロメラーゼ活性の定量化を行った。

〔結果〕

大腸癌患者19例中11例(57.9%)でテロメラーゼ活性が陽性であった。早期癌では5例中2例、進行癌では14例中9例でテロメラーゼ活性が陽性であった。Dukes'分類で見ると、Duks'Aで7例中2例、Dukes'Bで3例中3例、Dukes'Cで7例中4例、Dukes'Dで2例中2例で陽性であった。部位別に見る

と盲腸で2例中0例、上行結腸で2例中2例、横行結腸で2例中2例、下行結腸で1例中0例、S状結腸で5例中5例、直腸で7例中2例で陽性であった。また便潜血反応が陰性であった2例についてもテロメラーゼ活性が陽性と判定できた。陽性例11例の平均活性値は 5.61 ± 2.42 unit/ μ g proteinで、活性値と深達度や進行程度との間に関連は見られなかった。健常者においてはその活性値は11例全例陰性であった。感度は57.9%、特異度は100%であった。

〔考察および結論〕

PCRを利用したテロメラーゼ活性測定法であるTRAP法(telomeric repeat amplification protocol)が開発されたことにより、高感度の活性測定が可能となった。そこで腸管洗浄液中のテロメラーゼ活性の測定を試みた。大腸癌患者の腸管洗浄液中テロメラーゼ活性測定をPCR阻害物質の除去を加え行った結果、57.9%で活性が検出された。一方健常者ではテロメラーゼ活性は検出されなかった。特異度は100%と高値であった。進行度別に見ると、早期癌においても陽性であった症例があり、また部位別に見ても上行結腸・横行結腸といった右側大腸癌においても陽性であった症例があった。

本法は大腸癌診断の一法となる可能性があると考えられる。

論文審査の要旨

大腸癌の診断を簡略化するための一つの試みとしての、大腸内容のテロメラーゼ活性測定の意義を検討した研究である。

大腸癌の診断についての腫瘍マーカーは診断法としては陽性率は低いため早期診断法には用いることができず、陽性例において進行状況の把握としての意義が認められている。診断としては大腸内視鏡検査が用いられている。しかし何らかのスクリーニング法が必要である。そこで癌のみで認められるテロメラーゼ活性に目を付け、この臨床的意義を検討した論文である。大腸内視鏡検査時に採取した洗浄液中の活性を調べ、感度、特異度ともに高率な結果が得られた。

今後この結果を踏まえ、簡易法への発展が望まれる。

主論文公表誌

Determining the telomerase activity of exfoliated cells in intestinal lavage solution to detect colorectal carcinoma (腸管洗浄液中テロメラーゼ活性測定による大腸癌診断の試み)

Anticancer Research 第19巻 第4B号
2831-2836頁 (1999年8月発行) 石橋敬一郎,
広瀬国孝, 加藤博之, 小川健治, 芳賀駿介

副論文公表誌

- 1) 生存率からみた高齢者結腸癌の定義に関する検討. 日消外会誌 29(10):2064-2068(1996) 石橋敬一郎, 芳賀駿介, 遠藤俊吾, 加藤博之, 高橋直樹, 吉松和彦, 橋本雅彦, 梶原哲郎
- 2) 大腸癌異時性脾転移の1切除例. 日外科系連会誌 25(1):114-114(2000) 石橋敬一郎, 加藤博之, 遠藤俊吾, 吉松和彦, 橋本雅彦, 高橋直樹, 芳賀駿介, 梶原哲郎
- 3) 上行結腸癌術後5カ月後に甲状線転移を来した1例. 日外科系連会誌 21(6):1012-1015(1996) 吉松和彦, 矢川裕一, 加藤博之, 高橋直樹, 遠藤俊吾, 橋本雅彦, 石橋敬一郎, 芳賀駿介, 梶原哲郎
- 4) 右側・左側結腸癌の臨床病理学的差異についての検討. 東女医大誌 66(12):1009-1014(1996) 芳賀駿介, 遠藤俊吾, 加藤博之, 高橋直樹, 吉松和彦, 橋本雅彦, 石橋敬一郎, 梅原有弘, 横溝 肇, 梶原哲郎
- 5) 大腸癌治療切除後の再発危険因子に関する検討. 東女医大誌 67(8):526-530(1997) 加藤博之, 芳賀駿介, 高橋直樹, 遠藤俊吾, 吉松和彦, 橋本雅彦, 石橋敬一郎, 横溝 肇, 梅原有弘, 熊沢健一, 小川健治, 梶原哲郎
- 6) 大腸 mp 癌の至適リンパ節郭清範囲の検討. 日外科系連会誌 23(4):649-652(1998) 遠藤俊吾, 加藤博之, 高橋直樹, 吉松和彦, 橋本雅彦, 石橋敬一郎, 梅原有弘, 横溝 肇, 芳賀駿介, 梶原哲郎
- 7) 大腸癌異時性肝転移における CEA doubling time の臨床的意義. 日本大腸肛門病会誌 52(4):305-309(1999) 横溝 肇, 加藤博之, 遠藤俊吾, 高橋直樹, 吉松和彦, 橋本雅彦, 石橋敬一郎, 梅原有弘, 熊沢健一, 小川健治, 芳賀駿介, 梶原哲郎
- 8) CD40分子の刺激による dendritic cell の抗腫瘍効果の増強について. Biotherapy 13(1):109-111(1999) 横溝 肇, 加藤博之, 遠藤俊吾, 吉松和彦, 橋本雅彦, 高橋直樹, 石橋敬一郎, 梅原有弘, 小川健治, 芳賀駿介, 梶原哲郎