

タイトル	Serum p53 antibody as a potential tumor marker in extrahepatic cholangiocarcinoma
別タイトル	肝外胆道癌における腫瘍マーカーとしての血清p53 抗体の有用性
作成者（著者）	岡田, 嶺
公開者	東邦大学
発行日	2019.03.13
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 61.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：岡住慎一 / タイトル：Serum p53 antibody as a potential tumor marker in extrahepatic cholangiocarcinoma / 著者：Rei Okada, Hideaki Shimada, Yuichiro Otsuka, Masaru Tsuchiya, Jun Ishii, Toshio Katagiri, Tetsuya Maeda, Yoshihisa Kubota, Tetsuo Nemoto, Hironori Kaneko / 掲載誌：Surgery Today / 巻号・発行年等：47 (12):1492-1499, 2017
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第909号
学位記番号	甲第622号
学位授与年月日	2019.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD18048248

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

岡田 嶺より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 622 号

学位申請者 : おか だ れい
岡 田 嶺

学位審査論文: Serum p53 antibody as a potential tumor marker in extrahepatic cholangiocarcinoma

(肝外胆道癌における腫瘍マーカーとしての血清 p53 抗体の有用性)

著 者 : Rei Okada, Hideaki Shimada, Yuichiro Otsuka, Masaru Tsuchiya, Jun Ishii, Toshio Katagiri, Tetsuya Maeda, Yoshihisa Kubota, Tetsuo Nemoto, Hironori Kaneko

公 表 誌 : Surgery Today 47 (12) : 1492-1499, 2017

論文内容の要旨 :

目的: 肝外胆道癌は症状出現時には進行している場合が多く、早期発見が困難な悪性腫瘍の一つである。従来の血清腫瘍マーカーは早期癌において陽性率は低く、早期癌においても陽性となるような新規血清腫瘍マーカーの探索は肝外胆道癌の予後を延長させるのに重要な事項である。近年、腫瘍関連抗原に対する抗原抗体反応を利用した血清 IgG 自己抗体である腫瘍マーカーの有効性が様々な固形癌で報告されるようになり早期発見の有効性が探索されている。血清自己抗体の中でも血清 p53 抗体は 2007 年に食道癌や大腸癌、乳癌において保険認可され、実地臨床に貢献している。一方、肝外胆道癌患者における p53 タンパク質発現および血清 p53 抗体レベルの臨床病理学的意義を評価した研究は现阶段でほとんど評価されていない。そこで今回われわれは、肝外胆道癌の患者における血清 p53 抗体の臨床病理学的および予後の有意性を分析した。

方法: 2010 年 1 月から 2015 年 10 月まで東邦大学医療センター大森病院で根治手術を受けた肝外胆道癌患者 61 例において、手術前後の血清 p53 抗体値を前向きに評価し、臨床病理学的因子と血清 p53 抗体の予後の重要性との関係を明らかにした。患者の検体採取は、施設審査委員会 (#22-112、#22-047) によって承認されたプロトコルのガイドライン内で実施された。手術後、2015 年 12 月の終わりまで、または死亡まで、すべての患者を定期的に臨床検査および画像検査で追跡調査した。血清 p53 抗体は、p53 抗体 ELISA キット (MESACUP 抗 p53 試験; Medical&Biological Laboratories, Nagoya, Japan) を用いて評価した。

カットオフ値は 1.3U / ml に設定した。免疫染色に関して、免疫組織化学分析による従来の組織学的評価のために、ホルマリン固定生検標本のパラフィン包埋組織ブロックを処理した。p53 タンパク質は、従来のペルオキシダーゼ法を用いて抗 p53 モノクローナル Ab (クローン D0-7; Dako, Carpenteria, CA, USA) によって検出した。染色強度と染色範囲をそれぞれスコア化し、病理医とともに、これを評価した。

結果： 合計 61 例の原発性肝外胆道癌症例のうち、23%が血清 p53 抗体陽性であった。従来の腫瘍マーカーである癌胎児性抗原(CEA)陽性率は 23%であり、炭水化物抗原 19-9(CA19-9)陽性率は 53%であった。臨床病理学的検討で血清 p53 抗体陽性と CEA 陽性および CA19-9 陽性の間には統計学的関連性を認めなかった。血清 p53 抗体と従来の血清マーカーである CEA および CA19-9 との組み合わせは、陽性の肝外胆道癌の症例の割合を有意に増加させた ($P = 0.035$)。血清 p53 抗体陽性患者と陰性患者の間で臨床病理学的因子に有意差はなかった。次に免疫組織学的分析と血清 p53 抗体価との関連の検討を行った。免疫組織学的分析では染色強度を negative-weak と medium-strong の 2 群に分け、染色範囲を 0-50%と 50-100%の 2 群に分けた。免疫染色反応および血清 p53 抗体価の関連性の検討では、染色強度 ($P = 0.003$) および染色範囲 ($P = 0.001$) のいずれも血清 p53 抗体陽性との有意な関連が存在することが示された。さらに肝外胆道癌の予後因子解析において、単変量解析または多変量解析のいずれにおいても血清 p53 抗体が全生存率において有意な予後因子ではなかった。最後に術前術後の血清 p53 抗体価の変動の評価を行った。手術前の血清 p53 抗体陽性患者は、手術後にこのレベルが低下した。

結論： 本研究において、肝外胆道癌は従来の腫瘍マーカーとは独立したマーカーである血清 p53 抗体が、従来の腫瘍マーカーに陰性であった肝外胆道癌を同定するのに有用であることを示唆された。さらに血清 p53 抗体が p53 免疫染色反応と関連している可能性があることを示唆した。さらに、血清 p53 抗体は診断には有用であるが、腫瘍の生存を予測するには有用ではなかった。この研究は UMIN000014530 として登録された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 622 号	氏 名	岡 田 嶺
学位審査担当者	主 査	岡 住 慎 一
	副 査	五 十 嵐 良 典
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	中 野 裕 康
	副 査	近 藤 元 就

学位審査論文の審査結果の要旨 :

肝外胆道癌は、早期発見が困難な悪性腫瘍の一つである。従来の血清腫瘍マーカーは早期癌において陽性率は低く、早期癌においても陽性となるような新規血清腫瘍マーカーの探索は肝外胆道癌の予後を延長させるのに重要な事項である。血清自己抗体である p53 抗体は 2007 年に食道癌や大腸癌、乳癌において保険認可されている。一方、肝外胆道癌患者における p53 タンパク質発現および血清 p53 抗体レベルの臨床病理学的意義は評価されていない。本研究において、申請者は肝外胆道癌の患者における血清 p53 抗体の臨床病理学的および予後の有意性を分析した。2010 年 1 月から 2015 年 10 月まで東邦大学医療センター大森病院で根治手術を受けた肝外胆道癌患者 61 例を対象とし、血清 p53 抗体は、ELISA キットを用いて評価した。また、切除標本の免疫組織化学分析により、p53 タンパク質を従来のペルオキシダーゼ法を用いて抗 p53 モノクローナル Ab によって検出し、染色強度と染色範囲をそれぞれスコア化し評価した。対象 61 例の原発性肝外胆道癌症例のうち、23% が血清 p53 抗体陽性であり、血清 p53 抗体と従来の血清マーカーである CEA および CA19-9 との組み合わせは、肝外胆道癌における陽性率を有意に増加させた ($P = 0.035$)。また、腫瘍組織の p53 発現の免疫染色反応と血清 p53 抗体価の関連性の検討では、染色強度 ($P = 0.003$) および染色範囲 ($P = 0.001$) のいずれも有意な関連が示された。切除術前術後の血清 p53 抗体価の変動の評価では、術前の血清 p53 抗体陽性例は、手術後に抗体レベルの低下を認めた。

以上より、肝外胆道癌においては、血清 p53 抗体が従来の腫瘍マーカーに陰性を示す肝外胆道癌を同定するのに有用であることが示唆された。さらに血清 p53 抗体は腫瘍組織の p53 発現免疫染色反応を反映する可能性が示唆された。

2019 年 1 月 22 日の学位審査会では、p53 抗体発現の機序、臨床的 cut off 値の設定の根拠、肝外胆管癌臨床における同検査の位置づけ、臨床的有用性（従来腫瘍マーカーへの上乗せ効果、予後指標としての展望）など、様々な質問が出された。

申請者は、これら全ての質問に対して、解析結果の検討や既存の論文発表データに基づいて詳細に回答した。

本論文は、肝外胆道癌症例における p53 抗体発現の傾向を検討した独創性の高い研究結果であり、臨床有用性、将来性の観点でも学位論文として意義ある内容であると評価される。

以上より、本研究は臨床的意義ある内容であり、十分に学位論文に値する質があるものと判断された。