



絨毛性疾患患者尿中hCGの分子多様性とその臨床的意義

北島, 隆史

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1993-01-13

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1692

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001692>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	北 島 隆 史	(兵庫県)
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)	
学位記番号	博ろ第1333号	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当	
学位授与の日付	平成5年1月13日	
学位論文題目	絨毛性疾患患者尿中hCGの分子多様性とその臨床的意義 Molecular Heterogeneity of hCG in Urine of the Patients with Trophoblastic Diseases	
審 査 委 員	主査 教授 望 月 眞 人 教授 千 原 和 夫 教授 伊 東 宏	

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】

絨毛性疾患患者の血清中や尿中には α -、 β -subunitのダイマーであるwhole hCG (w-hCG) 分子に加えて、free subunitやその関連フラグメントなどの免疫活性物質が存在している。これらはそれぞれ異なる分子種でありながら一部共通した抗原性を有するために、免疫学的測定に際しては相互に干渉し、なかでもfree hCG β と β -core fragment (β -CF) は強いhCG β 免疫活性を示すために、hCG測定値に及ぼす影響が大きい。

本研究では、これらの分子種に対してそれぞれ特異的なモノクローナル抗体を作成し、絨毛性疾患患者の血清や尿における存在様式を調べるとともに、それらがhCG測定に及ぼす影響や分別測定の意義について検討した。

【研究方法】

hCGから分離した α -と β -subunitを抗原として作成したさまざまな特異性を示すモノクローナル抗体の中から、w-hCG、free hCG β 、 β -CFにそれぞれ特異的な抗体を選別した。これらを第1抗体とし、パーオキシダーゼ標識した異なる種類の抗体を第2抗体としたサンドイッチ法エンザイムイムノアッセイ (EIA) を設定した。これらの測定法を用いて絨毛性疾患患者の血清や尿を分析した。

【結果】

絨毛性疾患患者の血清中には w-hCG と free hCG β が含まれていたが、尿中ではこれらに加えて大量の β -CF が同時に存在した。患者の臨床経過中、w-hCG は血清中と尿中ではほぼ平行に推移したが、その尿中濃度は血清中の 2 分の 1 以下であった。血清中、尿中の free hCG β もほぼ平行に推移し、w-hCG と良く相関したが、その濃度は血清中では w-hCG に比べ、絨毛癌では約 4 分の 1、胎状奇胎では約 10 分の 1 以下であった。一方、 β -CF は血清中では全く検出されなかったが、尿中には大量に含まれており、その尿中総 hCG β 免疫活性に占める比率は、胎状奇胎で約 40%、絨毛癌では約 70% にも達した。つまり、絨毛性疾患患者尿中で検出される hCG β 免疫活性の大部分は、w-hCG や free hCG β ではなく、それらの代謝産物と考えられる β -CF に起因することが判明した。

【考察】

絨毛性疾患の診断と治療効果判定において hCG 測定は不可欠の検査法であり、その予後管理方式もこれを基軸として体系化されてきた。hCG の測定対象としては血清よりも尿が好んで用いられてきており、現行の日本産婦人科学会の緩解基準でも尿中 hCG 値が基準となっている。尿が主な測定対象となってきた理由は、試料採取が血清に比べ容易であることばかりでなく、hCG の尿中濃度が血清中濃度と大差がないという多くの成績がその背景にあった。しかし本研究での検討では、尿中の w-hCG 濃度は血清中に比べ明らかに低濃度であることが判明した。現在までこのような著明な差異が明らかとならなかった理由は、測定に用いた抗体の特異性の違いによると推定される。ここで、とりわけ重要な役割を演じているのは、尿中にのみ含まれ、血清中では全く検出されない β -CF の存在である。つまり β -CF は、従来よりの hCG や hCG β に対するポリクローナル抗体には認識されるが、最近のモノクローナル抗体を用いた特異的 w-hCG 測定系ではまったく認識されないために、大量の β -CF の存在下では得られる測定値が大きく異なってくる。例えばここで検討した絨毛癌症例のある時点での尿を hCG 半定量試薬であるハイゴナビスにより測定すると、120~240 mIU/ml となったが、EIA により分別測定すると w-hCG 濃度は 8 ng/ml (約 80 mIU/ml) に過ぎなかった。このような分離現象は同時に尿中に存在した 30 ng/ml の β -CF のハイゴナビスにおける免疫学的交差反応で説明することができる。すなわち、 β -CF はハイゴナビスにおいて約 35% の交差率を示すので、30 ng/ml の β -CF は 10.5 ng/ml (約 105 mIU/ml) の w-hCG として交差し、ハイゴナビス測定値としては真の w-hCG (80 mIU/ml) と合わせて見かけ上約 185 mIU/ml となる。つまり、従来の hCG や hCG β に対するポリクローナル抗体は w-hCG と共に β -CF をも部分的に測定するために、得られる尿中測定値は血清中 w-hCG に比べてやや低い程度に留まっていたものと解釈される。しかし、最近開発されたモノクローナル抗体を利用した特異的 w-hCG 測定系は hLH の交差反応を排除するばかりでなく、 β -CF とも反応しないために尿中測定値は血清中よりもかなり低いものとなる。とくに β -CF が尿中 hCG β 免疫活性の 70% 以上にも達する絨毛癌患者においては、尿中 w-hCG 濃度は血清中濃度を十分に反映しないことになる。したがって、絨毛性疾患の腫

瘍マーカーとしてのhCG測定は尿ではなく、血清を対象試料とすべきで、血清中w-hCGの測定が最も適当であると考えられる。

一方、質的観点から見ると、胎状奇胎と絨毛癌とでは、血清中や尿中におけるw-hCG、free hCG β 、 β -CFなど各分子種の構成比率が異なっていることが注目された。とくに絨毛癌患者尿中に含まれるhCG β 免疫活性のほとんどが β -CFに起因することが判明した。絨毛性疾患の治療指針として、その病型診断は重要なポイントであるが、今回の結果からhCG β 分子種の分別測定がその一助となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

絨毛性疾患患者の血清や尿中には α -、 β -subunitのダイマーであるwhole hCG分子に加えて、free subunitやその関連フラグメントなどの免疫活性物質が存在している。これらはそれぞれ異なる分子種でありながら一部共通した抗原性を有する為に、免疫学的測定に際しては相互に干渉し、なかでもfree hCG β と β -core fragment (β -CF)は強いhCG β 様免疫活性を示すために、hCG測定値に及ぼす影響が大きい。

本研究では、これらの分子種に対してそれぞれ特異的なモノクローナル抗体を作成し、絨毛性疾患患者の血清や尿における存在様式を調べるとともに、それらがhCG測定に及ぼす影響や分別測定の意義について検討した。

絨毛性疾患患者の血清中にはwhole hCGとfree hCG β が含まれていたが、尿中ではこれらに加えて大量の β -CFが同時に存在した。患者の臨床経過中、whole hCGは血清と尿中ではほぼ平行に推移したが、その尿中濃度は血清の2分の1以下であった。血清、尿中のfree hCG β もほぼ平行に推移し、whole hCGとよく相関したが、その濃度は血清ではwhole hCGと比べ、絨毛癌では約4分の1、胎状奇胎では10分の1以下であった。一方、 β -CFは、血清では全く検出されなかったが、尿中には大量に含まれており、その尿中総hCG β 様免疫活性に占める比率は、胎状奇胎で約40%、絨毛癌では約70%にも達した。つまり、絨毛性疾患患者尿中で検出されるhCG β 様免疫活性の大部分はwhole hCGやfree hCG β ではなく、それらの代謝産物と考えられる β -CFに起因することが判明した。

これらの成績を総合勘案すると以下の結論が得られた。

1. 絨毛性疾患の腫瘍マーカーとしてのhCG測定は、尿中よりも血清 whole hCGが適当であると考えられる。
2. 胎状奇胎と絨毛癌では、血清や尿中における whole hCG、free hCG β 、 β -CFなど、各分子種の構成比率が異なっており、とくに絨毛癌患者尿中に含まれるhCG β 様免疫活性はほとんどが β -CFに起因した。従って、これら分子種の分別測定は絨毛性疾患の病型診断の一助となる可能性が示唆された。

本研究は、従来行われなかった絨毛性疾患産生hCGの質的差異の臨床的意義を研究したものであるが、実地臨床における絨毛性疾患の確診について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。