

平成25年 2月

伊澤正一郎 学位論文審査要旨

主 査 原 田 省
副主査 山 本 一 博
同 谷 口 晋 一

主論文

Autoantibody against WD repeat domain 1 is a novel serological biomarker for screening of thyroid neoplasia

(WD repeat domain 1に対する自己抗体は甲状腺腫瘍のスクリーニングにおける新規の血清学的バイオマーカーである)

(著者：伊澤正一郎、岡村僚久、松澤和彦、大倉毅、大倉裕子、石黒清介、
Jaeduk Yoshimura Noh、上條桂一、吉田明雄、重政千秋、加藤雅彦、山本一博、
谷口晋一)

平成25年 Clinical Endocrinology 掲載予定

参考論文

1. Screening criteria of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance of the Japanese population in a rural area of Japan: The Tottori-Kofu study

(糖尿病の診断基準と日本の農村地帯における耐糖能異常について-鳥取江府study)

(著者：大倉毅、谷口晋一、井上和興、山本直哉、松澤和彦、藤岡洋平、角啓佑、

伊澤正一郎、武地幹夫、尾崎米厚、重政千秋)

平成21年 Yonago Acta medica 52巻 105頁～114頁

学 位 論 文 要 旨

Autoantibody against WD repeat domain 1 is a novel serological biomarker for screening of thyroid neoplasia

(WD repeat domain 1に対する自己抗体は甲状腺腫瘍のスクリーニングにおける新規の血清学的バイオマーカーである)

甲状腺結節性病変は、成人において高頻度に認められ、外科的治療を含む治療適応を決定する上で、良悪性の正確な診断が重要である。現在、超音波検査と穿刺吸引細胞診は、甲状腺結節性病変を評価する上で最も一般的な検査方法であるが、無症状である非常に多数の患者を対象にスクリーニングするためには、費用や時間の観点から実践的な方法とは言えない。

本研究の目的は、腫瘍抗原の1つであるWD repeat domain 1 (WDR1) に対する自己抗体を同定し、甲状腺結節性病変の診断における血清学的バイオマーカーとしての有用性を評価するものである。

方 法

serological analysis of recombinant cDNA expression cloning (SEREX) 法を用いて、良性腫瘍として長期に経過観察された後に甲状腺未分化癌を発症した患者の腫瘍組織よりWDR1のクローニングを行った上で、同一患者の血清中にWDR1に対する自己抗体である抗WDR1抗体が存在することを確認した。以上を受けて、甲状腺由来培養細胞の1つであるFRTL-5細胞における発現をNorthern-blot法にて検討した。また、甲状腺未分化癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞腺腫、甲状腺腺腫様結節の組織におけるWDR1の発現は免疫組織染色を用いて検討した。さらに間接的enzyme-linked immunosorbent assayを用いて、血清中抗WDR1抗体価を54例の甲状腺疾患患者（甲状腺未分化癌 10例、甲状腺乳頭癌 20例、良性甲状腺結節性病変 17例、自己免疫性甲状腺疾患 7例）、および対照 38例で検討した。

結 果

SEREX法によりクローニングしたWDR1の発現は、FRTL-5細胞や甲状腺未分化癌、甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞腺腫、甲状腺腺腫様結節の組織に確認された。発現の程度は、甲状腺未分化癌や甲状腺乳頭癌でより顕著であった。一方で血清中抗WDR1抗体価は、甲状腺未分化

癌と甲状腺乳頭癌で良性甲状腺結節性病変、自己免疫性甲状腺疾患、および対照と比較して有意に高値であった ($p < 0.001$)。甲状腺機能検査の諸項目、血清サイログロブリン値、腫瘍径と抗WDR1抗体価に相関は認めなかった。甲状腺癌が疑われ、超音波検査と穿刺吸引細胞診による精査が推奨される患者を検出するためのカットオフ値をreceiver operating characteristic curveにて算出すると、曲線下面積は0.969 ($p < 0.001$) であり、至適カットオフ値0.95における感度は96.7%、特異度は91.9%となった。また、甲状腺結節性病変が疑われ、超音波検査によるスクリーニングが推奨される患者を検出するためのカットオフ値を同様の方法にて算出すると、曲線下面積は0.899 ($p < 0.001$) であり、至適カットオフ値0.77における感度は80.9%、特異度は93.3%となった。

考 察

免疫系は癌抗原を早期検出することから、癌の検出に自己抗体を用いると癌抗原を直接定量する方法よりも早期に診断が可能になると期待されている。本研究においてクローニングしたWDR1は、細胞骨格の形成や細胞の遊走に関わる蛋白で、甲状腺癌以外の組織でも幅広く発現し、甲状腺癌に特異的なバイオマーカーとは断定できない。しかし本研究は、抗体価を甲状腺癌診断マーカーとして用いる有用性を初めて明らかにした。今後、甲状腺乳頭癌の亜型や甲状腺濾胞癌等の腫瘍における意義を追加検討する必要はあるが、現状の日常診療で人的および経済的負担の大きい超音波検査や穿刺吸引細胞診を必要最小限の症例で効率よく行うために、本抗体価は簡便なスクリーニング検査ツールとしての有用性が期待できる。また、検査目的に応じてカットオフ値を変更することで、日常診療を超えて疫学研究や健康診断の場面など、多岐にわたり活用しうることが期待される。

結 論

抗WDR1抗体価は、甲状腺未分化癌や甲状腺乳頭癌の血清学的スクリーニングにおいて有用な方法であるとともに、診断効率がよく安価なバイオマーカーとしての応用が期待される。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究では、甲状腺未分化癌組織と同一患者の血清を用いた抗原抗体反応によりWD repeat domain 1 (WDR1) をクローニングした。さらに抗WDR1抗体価を間接的enzyme-linked immunosorbent assayにて検討し、甲状腺乳頭癌および甲状腺未分化癌などの甲状腺結節性病変を検出するためのバイオマーカーとしての有用性を見出した。本論文の内容は、超音波検査や穿刺吸引細胞診等の熟練を要する検査に依存した甲状腺結節性病変の診断を凌駕しうる新規の検査方法を提唱するものであり、明らかに学術水準の向上に寄与したことを認める。