第75回日本内科学会講演会（1978年）

シンポジウム 癌と免疫

（1）癌胎児性抗原とその臨床的意義

金沢大学医学部第一内科
服部 信

SYMPOSIUM ON CANCER AND IMMUNITY

（1）CARCINOFOETAL ANTIGENS AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

Nobu HATTORI, MD

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kanazawa University

1. 緒 言

癌と胎児の類似性に関しては、早くより病理形態学者の指摘する所であり、又、L Hirszfeldらは、1932年補体結合反応を利用して、両者の関連性を明らかにした。1930年、O Warburgは、癌と胎児共に、組織の解糖能の著しく高い事実を明らかにした。すなわち、病理形態学、血清学、更に生化学の面より、癌と胎児の間に類似のある事実が、1930年代に既に明らかにされていたのである。しかし、癌＝胎児では当然ながらそうではない。

1960年、MoscowのGI Abernethyが、胎生期の血清に存在するalpha foetoproteinが、肝細胞がんになると再出現してくる事実を、マウスの実験肝癌を用いて明らかにし、1965年MontrealのP Goldは、胎生期の腸管に存在するcarcinoembryonic antigen(略してCEA)が、特に大腸癌組織や大腸癌患者血清に存在し、かつ増量する事実を示した。今日、癌にも胎生期にも出現し、双方に深い関連を有する物質を癌胎児性抗原の名で一括して呼ぶようになり、各抗原の性質の追究、精製、微量定量法の確立、新しい抗原の発見、血清および組織を用いての定量など、各方面からの研究発表が相次いでみられるに至った。

2. 癌胎児性抗原とは

S RistowとCF McKhannは、1977年に発刊されたTumor Immunity (I Green, S Cohen, RT, McCluskey Editors, John Wiley & Sons)の中で、若干の胎生期の性質は、腫瘍においてreexpressされ、癌は細胞分化の病気であると述べております。物質として、胎生期に出現し、生後消失ないし著減し、発癌と共に再びあらわれるものを、癌胎児性抗原といえるであろう。nude miceに、ヒト癌を移植して検出されるので、癌細胞で合成されると思われる。現在主として蛋白質で認められているが、蛋白質以外の物質にも認められる。

3. 癌胎児性抗原の種類

Alpha foetoprotein, CEA, placental alkaline phosphatase (alp), variant alp, foetal intestinal alp, novel gamma glutamyl-transpeptidase (GTP) isoenzyme, basic foetoprotein, isofoetoprotein, vitamin B₁₂ binding protein, cytosol retinolic acid binding proteinなどの蛋白質の他に、eicosatrienoic acidのような脂酸もある。恐らく現在分かっている検討のすんだものは、全く氷山の一角のようなもので、癌胎児性抗原は無数に存在すると推定される。

4. Alpha Foetoprotein

Alpha foetoproteinは、癌胎児性抗原の最も代

表的なものとして臨床的意義の検討が最もよくされた物質である。

本物質の定量法として、一次元単純拡散法とRIA法がある。前者は3000ng/ml以上の量が定量可能であり、RIA法では15.6ng/ml以上の量が定量しうる。一次元単純拡散法では、肝細胞癌患者115例中81例(70%)に陽性で、その他の腫瘍、肝転移、その他の肝疾患における陽性率は一般に甚だ低く、これに反しRIA法では、肝細胞癌115例中108例(94%)に陽性で、同時に、肝転移、肝硬変、慢性肝炎における陽性率が急増している(石井勝, 神戸大学第二内科における成績)。

Alpha foetoproteinの血清中に出現する疾患名をあげると、肝細胞癌、yolk sac tumor、他の悪性腫瘍、肝転移、急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬変、妊娠、ataxia teleangiectasiaなどである。肝細胞癌、yolk sac tumorで、高率かつ高い値が認められるが、PittsburghのD Gitlinが、胎生期の各組織を用いてalpha foetoproteinの生合成を調べた発表の中で、肝臓とyolk sacで最も強いと述べている事実を反影するものといえる。

成人の肝細胞癌と幼児のhepatoblastoma例とを比較すると、hepatoblastoma例はほとんど100%に陽性でかつ定量値もより高い傾向を認める。

Alpha foetoproteinを、1例の肝細胞癌について経時的に調べると、肝腫大と定量値との間かなりの相関を認めるが、症例を異にすると、定量的と肝腫大の間に相関はない。北大生化学平井は、alpha foetoproteinを産生する群を、alpha foetoprotein producing hepatoma、産生しない群をalpha foetoprotein nonproducing hepatomaと二大別している。

肝細胞癌の根治手術例について、術後のalpha foetoprotein値を経時的に定量すると、その1/2除去率(half elimination rate)は、完全に癌の除去し得た例では3.7日であり、T1/2が5日を超える例はすべて再発死亡した。alpha foetoproteinの術後定量は外科手術の効果の評価に有用である(向島達, 国立癌センター病院における成績)。

肝硬変症の経過観察中に、肝細胞癌の発生をみることは時に経験するが、alpha foetoproteinの経時的定量は診断上有力な手掛りを与える。

根治手術可能な肝細胞癌例の診断に限定すると、alpha foetoproteinより、肝動脈血管造影の方が、診断上の価値は明らかに高い。

肝細胞癌、肝内のcholangioma、混合型についてみると、cholangiomaのみではalpha foetoproteinは陰性であるが、混合型とするか迷う例において、時に陽性の例に遭遇することもある。

Alpha foetoproteinは、肝硬変症、慢性活動性肝炎で、ときに一過性に400ng/mlを超す例はあるが、希に肝硬変症のみの例で年余にわたり持続的に400ng/ml以上の値を経験することがある。私共は、alpha foetoprotein 1200ng/mlと著増し、剖検で肝硬変のみしか認められなかつた1例、慢性活動性肝炎で2900ng/mlと上昇し、superselective hepatic artery angiographyにて、腫瘍の認められなかつた1例を経験した。

5. CEA

CEAは、1965年MontrealのP Goldにより発見され、大腸癌の診断に極めて有用として強調されたが、その後多くの人の追試により、大腸癌で定量値が高率に高い値を示す点は確実であるが、同時に膀胱癌、胃癌、乳癌、肺癌、泌尿器系癌でもかなり高い値を示す例が認められ、非腫瘍性疾患でも、潰瘍性大腸炎、肺疾患で高い値を示す場合があり、大腸癌診断にはあまり有用ではない。大腸癌をDukes分類で分けると、stageの進行した例に高値例が明らかに多い。大腸癌切除例について、CEAを経時的に定量すると、術後順調に低下するものは予後良好で、なかなか低下しなかつたり又は逆に上昇する例は予後不良である。すなわち、外科手術の効果の評価の点で有用である(P LoGerfo, Columbia University; 平井秀松, 北海道大学; 森 武貞, 大阪大学の成績)。

6. Placental alp

胎盤性⁶⁾alpは胎盤性 alp Regan型が1968年WH Fishmanにより、Nagao 型が1970年北村元仕によ

り発見された。虎の門病院での検出では14000件の検査材料より、53例に検出された。非悪性腫瘍でも肝硬変例でもときに認められる(虎の門病院 北村元仕の成績)。

7. Variant alp

Variant alpは、1969年ML WarnockとR Reismanにより、肝細胞癌患者の肝癌組織と血清に検出され、東野は、FL amnion alpと似ているといっているが、癌胎児性抗原といえるか否かについては疑問が残る(東野一弥、大阪大学の成績)。

8. Foetal intestinal alp

東野は1977年Clinical Chemistryに、foetal intestinal alpが、肝細胞癌組織に検出されると発表した。

9. Novel gamma-GTP isoenzyme

Gamma-GTPは、肝癌、肝転移、閉塞性黄疸、アルコール性肝障害で血清中活性値上昇が知られているが、酵素の組織化学的検索を腫瘍組織について実施すると、肝細胞癌細胞に最も強く染色を認める事実は既に報告した¹⁾。血清のgamma-GTP isoenzymeは、polyacrylamide gradient gel electrophoresisで分画しうること、この方法により肝細胞癌に特異的なnovel gamma-GTP isoenzymeの認められる事実も既に発表した²⁾³⁾。Fig 1に、肝細胞癌97例を含む肝胆道障害疾患315例に関する成績を示す。第Ⅱ分画は、ceruloplasminに一致し、肝細胞癌36例(約37%)に認める以外に他の疾患例では1例にも認められなかった。第Ⅱ'分画は、第Ⅱ分画より少し陰極に認められ、第Ⅱ分画の出現した例にしか認められなかった。現在まで、gamma-GTP総活性が、100mU/mlを超える例にのみ出現している。gamma-GTP活性が100mU/mlを超える肝細胞癌例に限定すると、第Ⅱ分画の出現率は50%を超える。この97例の肝細胞癌例に限ると、alpha foetoprotein陰性例で、第Ⅱ、Ⅱ'分画の出現した例は1例もない。しかし、肝細胞癌以外で、alpha foetoprotein陽性例に、1例も第Ⅱ、Ⅱ'分画の出現を認めない事実は、Fig 2に示す通りであり、興味深い事実であ

Diseases	Patients	Patients with specific band	
		II	II'
Hepatocellular carcinoma	97	36	26
Cholangioma	5	0	0
Metastatic carcinoma of the liver	31	0	0
Liver cirrhosis	39	0	0
Chronic hepatitis	40	0	0
Chronic alcoholic liver injury	21	0	0
Subacute hepatitis	6	0	0
Acute hepatitis	16	0	0
Intrahepatic cholestasis	14	0	0
Carcinoma of biliary tract	12	0	0
Cholelithiasis	25	0	0
Carcinoma of pancreas	9	0	0
	315	36	26

Fig 1. Occurrence of the novel γ -GTP isoenzyme in sera of patients with various diseases.

Cases	Diagnosis	AFP (ng/ml)	γ -GTP (mU/ml)	Novel γ -GTP Isoenzyme
54yr ♂	Chr. Hepatitis (active)	2,900	95	(-)
68yr ♂	Liver Cirrhosis	320	148	(-)
53yr ♂	Liver Cirrhosis	1,200	36	(-)
69yr ♀	Gastric Cancer & Liver Metastasis	230	138	(-)
67yr ♀	Gastric Cancer & Liver Metastasis	785	230	(-)
60yr ♂	Gastric Cancer & Liver Metastasis	92,000	180	(-)

Fig 2. Cases with highly elevated level of serum AFP other than hepatocellular carcinoma.

る。前述した、肝硬変1例、慢性活動性肝炎で、alpha foetoproteinの異常に高い値を示した例では、何れも第Ⅱ、第Ⅱ'分画を認めなかった。

既に、私共は、このisozymeの精製方法を発表し、かつ、得られた精製isozyme分画の物理化学的性質についても記載したのであるが¹⁾、更にFig 3に示す精製方法を用いている。精製に用いる材料は、主に患者腹水である。肝癌組織を敢て用いない最も大きな理由は、精製の段階における不純物除去の容易さにある。粗製novel gamma-GTPを調整用disc electrophoresisにかけるに当たって、Prep-Disc of Canalcoを用いた。Fig 3の各

Fig 3. Purification of novel γ -GTP isoenzyme.

- 1) Immunization of Rabbits with Partially Purified Novel γ -GTP Isoenzyme Obtained by Purification Procedures.
- 2) Absorption with Fraction Separated by Ammonium Sulfate Fractionation and Ultrogel chromatography of Serum of Hepatocellular carcinoma without Novel γ -GTP Isoenzyme.

Fig 4. Preparation of specific antiserum against novel γ -GTP isoenzyme.

段階での収量は未だ算出しておらない。

この精製で、二回の調整用電気泳動の段階までを終了した部分精製のisozyme分画を、Freundのcomplete adjuvantと共に、家兎に注射し、その抗血清をFig 4に示すように、このisozymeを有しない肝細胞癌患者血清を硫酸分画、ultrogel chromatographyを終了した材料を用いて吸収し、単一の抗体を得た。今後この材料を各種の検討に用いる予定である。

10. Basic foetoprotein

1971年、Sloan Kettering癌研究所のE M Edynakは、gamma foetoproteinの存在を米国癌学会に発表した。その後追試者はいなかった。石井勝は、この追試を行なっているとき、性質の異なるbasic foetoproteinを発見し、胎児腸管、胎児脳に存在する事実を明らかにし、その完全な精製、抗体作製、そしてRIA法を完成した。このRIAによる定量法を用いて患者血清について検索した所では、正常成人は100ng/ml以下、悪性腫瘍では、200ng/mlを超える例が多い。非腫瘍性疾患では、肝硬変、慢性肝炎、systemic lupus erythematosus

で上昇する例が認められた（石井勝、埼玉県立癌センター病院の成績）。

11. Isoferritin

Ferritinと腫瘍との関係については、Harvard大学のJW Drysdale、東大の森亘教授、札幌医大の漆崎一朗教授により、独立に検討され、森は胎盤性ferritinについて、白血病で50.7%の例に出現する事実を示した。漆崎によると、血清ferritin濃度は、白血病、骨髄腫、細網肉腫、Hodgkin病、脾癌、肺癌、胃癌肝転移、肝細胞癌などの悪性腫瘍で上昇が著しい。JW Drysdaleは、ヒト腫瘍ferritinは、酸性ferritinが特徴であると述べている。胎児肝にも酸性ferritinがあるとされている。

12. Cytosol retinolic acid binding protein

Cytosol retinolic acid binding proteinは、胎生期に存在するが、肝細胞癌組織にも認められることが、東大の武藤泰敏助教授により示された。

13. Eicosatrienoic acid

以上まではすべて蛋白質であるが、蛋白質以外にも癌胎児性抗原の一種に加えても良い物質がある。脂酸の中の20:3 ω 9、すなわち、eicosatrienoic acidであるが、胎生肝に存在するが、肝細胞癌組織に認められる事実が、国立癌センター病院荒木英爾により確認され、肝細胞癌患者血清に存在し、alpha foetoprotein陽性例にのみ血清中に認められる点も明らかにされた。

14. Nude miceを用い生合成の証明

Nude miceに、ヒト癌細胞を移植すると癌胎児性抗原が生合成される事実が明らかにされた。alpha foetoprotein, eicosatrienoic acidなどがその実例である。

15. 癌胎児性抗原測定の臨床的意義

癌検診、特定の癌の検診（例えば肝細胞癌）、癌治療効果判定、癌組織の化学分析などがあげられる。数種の物質を組合せて測定する必要が考えられる。

16. 癌胎児性抗原測定の欠点

第一は、早期癌診断の理想になお甚だ遠いこと、第二は、癌浸潤の正確な範囲についての情報

が与えられないこと、第三は、非腫瘍性疾患での陽性例の多い点である。

17. 今後の研究方向

新しい、より臨床に有用な物質の発見、各抗原のより正確な微量定量法の開発、早期癌発見に寄与する手段の開発、集団検診の面での実用化、研究面では、癌胎児性抗原出現の機構の解明、分化異常と癌との相関の追究、癌胎児性抗原の化学構造の解決などが今後の主な研究方向としてあげられる。

終りにあたり、こうした発表形式をとつた理由は、司会の堀良教授より特に癌胎児性抗原の領域における内外の発展を紹介するように御指示を頂

いたためである点を附記しておく。

協同研究者： 金沢大学医学部第一内科 沢武紀雄
私共の研究は、厚生省癌研究助成金（班長、末舛恵一、班長 服部 信）、文部省がん特別研究費（班長 平井秀松）によることを附し、謝意を表する。

文 献

- 1) 服部 信, 沢武紀雄, ら：肝細胞癌と γ -GTP アイソザイム. 癌と化学療法 5: 365, 1978.
- 2) 中源雅俊, 沢武紀雄, ら：肝・胆道・脾疾患における γ -GTP isoenzyme の診断的意義. 肝臓 17: 777, 1976.
- 3) 沢武紀雄, 中源雅俊, ら：原発性肝癌患者血清に特異的に出現する γ -GTP isoenzyme. 肝臓 18: 101, 1977.