

私の α -フェトプロテイン小史 (2)

愛媛労災病院 顧問、香川医科大学 名誉教授

西岡 幹夫



昭和40年頃の原因性肝がん

われわれが研究を始めた当時は原発性肝がん（肝がん）の頻度は低く、大学病院の消化器病診療科においてさえも1年間に5～6症例程度であった。肝がんは男性に多く、その多くは肝硬変を合併することは今とあまり変わりはない。しかし、当時、大きな腫瘍として発見されるのが常で、肝がんは塊状型、結節型、瀰漫型に肉眼分類され、塊状型が最も多かった。予後は極めて悪く、肝がん診断後、その76%は2ヶ月で死亡した¹⁾。40年後の今日では、ご存知のように、肝がん症例はきわめて多いものの、本症の早期診断法の確立と普及で、その多くは10mm未満で発見され、また、その治療法もきわめて進歩し、多くの患者が5年以上の平均生存期間をもつ。これらを可能にしたのが α -フェトプロテイン（AFP）の発見とその免疫拡散法の確立にあることはすでに述べた²⁾。

AFP テストの普及

当時、世界各国とも自前の抗AFP抗体を用いて、各種免疫拡散法によって、AFPの検査（AFPテスト）を施行し、肝がんにおけるAFP陽性率は60～85%とさまざまであった。ロシアのAbelevやTatarinovに次いでAFPに注目したのがフランスのUrielら（図1）であり、ラットに於けるAFP出現機構を研究すると共に、AFPテストを使って肝がんのマスクリーニングを行う。

わが国においても早くからAFPの臨床的

研究が開始され、あっという間に広がった。昭和45年頃には免疫拡散法を用いた手軽なキット、K-LFGキット（興和株式会社）、M-Partigen AFP（ベーリングベルケ製薬）などが市販され、AFPテストの普及に輪をかけたように思う。われわれはこれらのテストキットの有用性の吟味、さらにわれわれの開発した各種免疫拡散法との比較検討を依頼された^{3) 4) 5)}。AFPは肝がんの約90%に検出され、AFPテストは肝がんの特異的血清反応となった。

AFPテストの普及によって、肝癌以外の悪性腫瘍においてもAFP陽性症例が存在することが判明する。われわれが152例の各種癌について検討したところ、胃癌の肝転移の76例中4例、胃癌、22例中1例、卵巣がん4例中1例に陽性であった。胃癌患者血清がAFP陽性肝がん患者血清とオクテルロニー法で共通した沈降線を形成し、免疫学的に同一であったことに感激したことはいうまでもない（図2）⁶⁾。なお、われわれの検討では、胃癌の肝転移症例では転移病巣が肝細胞がん類似⁷⁾、また、AFP陽性卵巣がん症例はAbelevらのteratoblastomaとは異なった組織像、clear cell carcinomaを呈した点⁸⁾などが注目された。

RIA のインパクト

AFPの陽性率の向上、ならびに肝がんの早期診断のためにも、より一層感度の高いAFP検出法の確立が望まれたのは当然のことといえよう。

1971年、Ruoslahtiら、さらに、わが国では石井、

ならびに西らによって、相次いで Radioimmunoassay (RIA) が確立され、AFP の検出感度が飛躍的に上昇した。その感度はゲル内沈降反応の1,000倍以上と高く、また、その RIA 試薬 (ダイナボットアイソトープ研究所) も市販され、AFP の臨床研究に新しい局面が開かれる。

RIA によると、正常人血清中には 2~20 ng/ml の AFP が検出され、正常ヒト肝臓においても胎児肝臓と同じ様に分裂増殖する肝細胞が僅かながら存在し、AFP を産生すると考えられた。

われわれの臨床応用では従来の方法で AFP 陰性肝がんにおいても陽性となり、RIA の威力を見せ付けられる⁹⁾。加えて、ヒト肝がん症例の血清

AFP 値は 1 万倍以上の幅があることが判明し、ヒト肝がんの AFP 産生能の多様性が示唆される。また、肝がん組織を蛍光抗体法によって AFP の局在を検討すると、同じ肝がん結節に於いてさえ、AFP 陽性と陰性の細胞が混在する¹⁰⁾。AFP 産生は肝がん細胞の AFP 産生量や cell cycle の差のみならず、肝がんは AFP 産生と非産生細胞の混合集団で、その比が AFP 濃度に関与するものと思われた。

肝炎、肝硬変における AFP

AFP は 30~40% の急性肝炎症例で低濃度 (100 ng/ml 以下) 陽性となり、病状の改善とともに陰性化した事はまた驚きであった⁹⁾。症例の経過を観察すると、AFP は陰性化し、一過性の陽性である。このような一過性の胎児特異蛋白の出現は平井、渡辺によって、DAB 肝発がんラット初期に、つまり、DAB 投与 1~2 週間後に認められ、一時反応と呼ばれた。また北川、ならびに小野江らは肝臓の前がん病変において増殖する oval cell (肝細胞のプロゲニター細胞) が AFP を産生すると報告した。そして AFP は肝細胞の分化における stage-specific antigen として注目される。さらに教室の沖田¹¹⁾、ならびに早川¹²⁾ はこれら一過性の出現を肝がんの早期診断との関連において検討した。

AFP はまた、慢性肝炎、肝硬変においても、それぞれほぼ 40% に陽性で、まれに 500 ng/ml 以上の症例、さらに、特に肝硬変では持続的に AFP が検出され、時に増加する症例も認められた⁹⁾。これらの症例の中には hyperplastic nodule を認め、また、肝がんを発症した症例もある。従って、AFP テストによる肝がん早期診断の可能性が示唆される。また、われわれは AFP 持続陽性肝硬変症例に対し一定期間、抗がん剤投与を行い、血中 AFP の変動を観察した。つまり、一種の負荷テスト試みたが、臨床応用にはいたらなかった¹³⁾。

AFP テストの肝がん特異性をさらに確実にす



図1 我が家に Uriel J 教授夫妻を招待する (1992年)

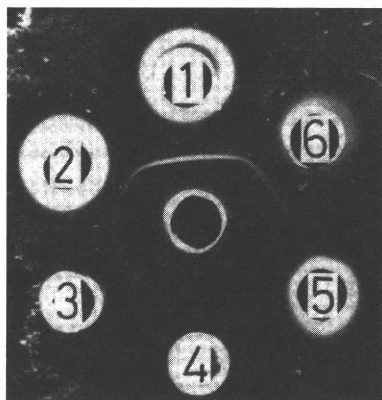


図2 オクテルロニー法による AFP の検出

1 肝がん患者血清、2 胃がん患者血清、3 胃がん組織抽出液、4 胃がん患者の正常肝組織抽出液、5 正常人血清、6 胃がん肝転移組織の抽出液。中央の well は AFP 抗体

るためには、レンズマメレクチンを用いた親和電気泳動法と抗体親和転写法を組み合わせたAFPレクチン分画（AFP L3分画）測定法の確立を待たねばならない。

— つづく —

文献

- 1) 藤田輝雄, 中山 純, 他: 臨床と研究, 47: 2608, 1970.
- 2) 西岡幹夫: W'Waves, 11: 38, 2005.
- 3) 藤田輝雄, 他: 新薬と臨床, 20: 511, 1971.
- 4) 岡本佳千, 他: 新薬と臨床, 22: 1527, 1973.
- 5) 岡本佳千, 他: ホルモンと臨床, 22: 991, 1974.
- 6) Nishioka M. *et al*: Digestion, 8: 396, 1973.
- 7) 沖田 極, 他: 肝臓, 13: 421, 1972.
- 8) 沖田 極, 他: 内科, 28: 1166, 1971.
- 9) 重田幸二郎: 肝臓, 14: 506, 1973.
- 10) Nishioka M. *et al*: Cancer Res., 32: 162, 1972.
- 11) 沖田 極, 他: 日本癌治療会誌, 6: 674, 1971.
- 12) 早川幹夫: 内科宝函, 22: 63, 1975.
- 13) 藤田輝雄, 他: 日本臨床, 30: 1179, 1972.





★効能・効果、用法・用量、警告、禁忌および使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

抗悪性腫瘍剤

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品※

薬価基準収載

トポテシン[®]注

Topotecin[®] Injection (一般名: 塩酸イリノテカン)

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

いのち、ふくらまそう。

第一製薬株式会社

製造販売元

資料請求先
〒103-8234 東京都中央区日本橋三丁目14番10号
ホームページアドレス
<http://www.daiichipharm.co.jp/>

提携先 **株式会社 ヤクルト本社**



Daiichi-Sankyo
GROUP