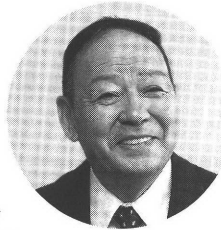


私の α -フェトプロテイン小史(3)

香川医科大学 名誉教授

西岡 幹夫



妊婦血清における AFP 検査

1970年代になり、AFPテストは原発性肝細胞癌、卵黄嚢腫瘍、卵巣や精巣の胎児性癌の特異的な臨床検査法として広く利用されるようになった。その後、radioimmunoassayによるAFPテストがスウェーデンのRuoslahtiらやわが国の石井、西らによって確立され、これら疾患のルーチンの診断に欠かせぬ検査となる^{1) 2)}。

その頃、AFPが妊娠後期の血清に僅かながら存在する事が知られていた。加えて、1972年、大変重要な研究成果が報告され、出生前の妊婦におけるAFPスクリーニングという新しい検査法が確立される契機となった。エディンバラのBrock & Sutcliffe³⁾は脊椎破裂や無脳症などの神経管閉存疾患や水頭症の胎児を持つ妊婦(妊娠第3期)について羊水を調べ、ほぼ全例AFP濃度が高く、また、脊椎破裂の胎児を持つ妊娠13週齢、無脳症の胎児を持つ妊娠18週齢の各妊婦では羊水中のAFP濃度が正常値の5倍以上を示した事から、AFPによる早期診断の可能性を示唆した。実際、血清AFP値は無脳症を持つ妊婦では早期から高かった⁴⁾。その後、多施設による調査が英国でなされ、無脳症を持つ妊婦の88%、脊椎破裂を持つ妊婦の79%において、妊娠後16~18週齢の血清AFP値は正常の2.5倍以上と確認された。

高AFP値の場合、妊娠早期では臍帯ヘルニヤ、Meckel症候群、胎児死亡、多胎妊娠、切迫流産、また、後期妊娠では水頭症、肛門閉鎖症、十二指腸閉鎖症、先天性糖尿病やRh不適合によ

る胎児赤芽球症など、また、低AFP値の場合、胎児死亡、胞状奇胎、妊娠中毒症、胎児発育不全など疑われ、出生前妊婦のAFPスクリーニングはきわめて有用な検査といえよう。

妊婦のAFPとその機能

AFP濃度は胎児血清、羊水、妊婦血清の順に低く、胎児血液成分が羊水、また妊婦へと移行すると思われる。AFPは胎児期には肝臓で産生され、成長過程でalbumin産生が始まり、新生児にはAFPは微量しか存在しない。fetuinなどの胎児蛋白、また、AFPの機能に関しては明らかでなかったが、組織培養の際、胎児血清は細胞増殖を促すものとし培養液に10%前後に加えて使用したものだ。

AFPが胎児期に特異的に存在することから、妊娠中における胎児の保護、例えば、HLA不適合胎児に対する妊婦の免疫応答、つまり拒絶反応からの防御作用など話題になった。1971年、Kasakuraら⁵⁾はPHAに対する成人リンパ球反応また、MHC反応が妊婦血清によって抑制される事を明らかにし、胎児血清因子による免疫抑制作用が注目された。

腫瘍免疫学への関心

AFPの原発性肝細胞癌における存在意義、また、ウイルス肝炎における一過性のAFP産生についても、私は肝臓病の臨床医としていろいろ想像をたくましくする。オーストラリアのBurnet卿のclonal selection theoryに熱中した私は“AFP

は immune surveillance の抑制に關与する”のではないか、原発性肝細胞癌においても、腫瘍細胞に対する生体の免疫応答を AFP が阻止して、肝細胞癌が増大するのではないか、また、fetuin のように AFP は腫瘍増殖促進因子ではないか、しかし、少数の臨床例の解析では AFP と腫瘍型、腫瘍量、増殖速度、悪性度などとの関連なさそうだった¹⁾。ウイルス肝炎においても一過性に血清 AFP が陽性となり、しばしば慢性肝炎に移行する。ウイルス感染肝細胞が破壊されないのは生体の免疫応答の不全が關与し、AFP による suppression はウイルスキャリアや肝炎の慢性化の要因ではないか考える。

1960年代後半は tumor immunology という分野が急速に発展した時代、正常細胞は悪性化すると新しい抗原、つまり腫瘍特異抗原を獲得し、宿主はそれに対する免疫反応（移植片拒絶反応、体液性抗体産生、遅延型アレルギー反応など）を惹起するという報告があいつぐ。1971年には Coggin ら⁶⁾ は胎児組織で感作されたハムスターは移植腫瘍片を拒絶する事を報告し、これは私に多くの示唆を与えた。あれやこれやで、腫瘍免疫へと心が靡き、2年後にはアメリカに交換客員として留学する事になる。なお、AFP の immunosuppressive function に関する最初の論文は1975年、Murgita & Tomasi⁷⁾ によって発表され、私は University of Washington で読んだ。

胎児の臓器組織蛋白の分析

癌化に際して成人では repress されていた遺伝子が derepress され、胎児蛋白の再合成がおこるといふ仮説は発癌機構との関連性においてたいへん興味深かった。胎児組織と腫瘍との間の共通抗原性については1930年、Hirszfeld らにより、報告され、この共通抗原性に関する研究は1970年頃にはめざましく、化学発癌剤誘発腫瘍のみならずウイルス性腫瘍においても胎児蛋白の発現が目目された。

ヒト癌関連胎児性蛋白としては AFP (Abelev,

1964) や CEA (Gold and Freedman, 1965) の同定以来、 β S (Takahashi, 1968、肝癌組織抽出物や胎児血清、臍帯血に存在)、Regan isoenzyme (Fishman, 1968、肝癌患者の癌組織、血中、妊娠末期に存在)、faetal sulphoglycoprotein (Hakkinen, 1969、胎児消化管や胃癌の胃液に存在)、 α 2H fetoprotein (Buffe, 1970、胎児肝、各種小児腫瘍に陽性)、 γ -fetoprotein (Edynak, 1970、乳癌患者血清中の乳癌組織抽出液と反応する抗体から同定された抗原、胎児、癌患者血清中に存在) などが報告されていた。

これらの癌胎児蛋白研究の華々しい成果を見るにつけ、AFP に関する私の研究に一応の成果と目処がついた1970年当時でもあり^{1) 2)}、私は胎児組織の側から新しい研究に従事し癌抗原を同定し、さらに、また、各種臓器特異的蛋白の特異性、その臓器形成への關与なども解明したいと考えた。

この研究に着手したのは1970年頃で、弘長恭三君らと共にまず胎児組織蛋白の解析を始めた。胎齢6ヶ月前後の胎児組織の可溶性抽出液（りん酸緩衝液でホモジナート後の超遠心血清）について成人臓器可溶性抽出液との比較において、蛋白分離能力の優れたディスク電気泳動法を用いて臓器特異性蛋白を解析した⁸⁾。胎児における肝、腎、

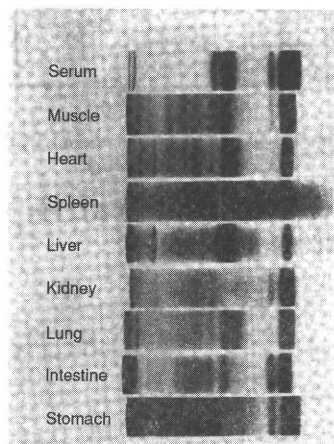


図1

胃、腸、心、肺、筋の泳動パターンはそれぞれ特徴的で、また、胎児血清ともそれぞれ異なる像が見られ、臓器特異蛋白の存在が確認できた(図1)。次の仕事は目的とする抗原蛋白の精製と抗体産生であった。

胎児肝蛋白の抗体とその臨床応用

胎児肝可溶性蛋白は先のディスク電気泳動法によると、12分画に識別された⁸⁾。陽極側から分画I、IIはprealbumin、IIIはalbumin、IVはAFP、VIは溶血などによるもの、XIIは成人血液にとめられるslow- β globulinと思われた(図2)。分画IX(β γ 領域)は胎児肝に特異的な易動度を有する蛋白と思われ、これと分画VI、VII、VIIIをおのおの調整用ディスク電気泳動法を用いて精製した。得られた各蛋白分画を家兎に免疫し、成人血清、時には胎児血清で十分吸収した後、胎児肝蛋白の同定を免疫電気泳動法で試みた。得られた各種抗体は分画IXの胎児肝蛋白と3~4本、分画VIIは5本(うち4本は成人肝とも反応)を、分画VIは3本(いずれも成人肝とも反応)の沈降線を形成し、時には、胎児の他の臓器抽出液とも反応した。そして最終的に3種類の胎児肝特異的蛋白の存在は認められた⁹⁾。分画IX蛋白に対する抗体は免疫電気泳動法でも胎児肝抽出抗原に対し

て β 領域に1本と、 γ 領域に2本の沈降線を形成し、さらにこの β 領域に観察される沈降線は骨髄腫患者を含む2~4の癌患者やヘパトマ等癌組織抽出液に対しても形成され、癌患者に特異的なものと考えた(図3)。

その後、約1年間、これら抗血清を用いて免疫沈降法によって多数の各種疾患の患者血清を検索し、その臨床的意義を研究した。AFPやCEAに匹敵するような胎児腫瘍蛋白を発見する事はできなかったが、故弘長恭三君、ならびに病院長として活躍中の児玉隆浩、岡本佳千、早川幹夫君たちと一緒に、抗原や抗体の精製、家兎や山羊の免疫、免疫沈降反応による抗原の同定など、昼夜を問わずに、よく実験した。今も会えば、いつも語り草となる。いろいろなデータが集積されたが、特に予後の悪い重症患者に出現すると思われる胎児肝蛋白を同定したが、1973年には私がアメリカへ留学したので、その解析が不十分となったのは残念でならない。これらのデータ、発表用のスライドとその原稿は今なお大切に保存されている。

—つづく—

文献

- 1) 西岡幹夫. 私の α -フェトプロテイン小史. 日本癌病態治療研究会誌(W'Waves) 11, 38-42, 2005.
- 2) 西岡幹夫. 私の α -フェトプロテイン小史(2).

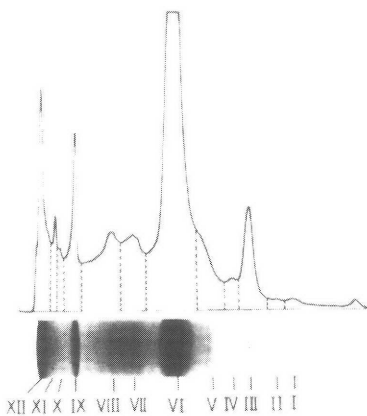


図2

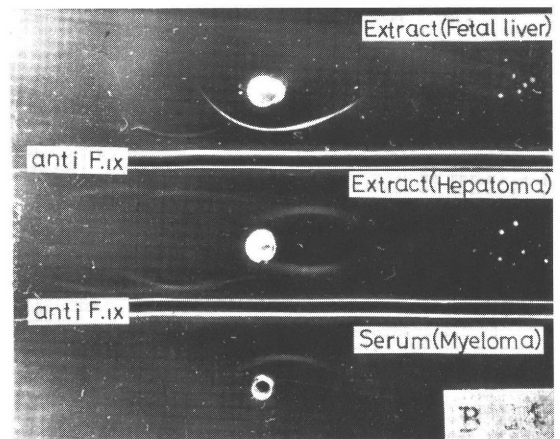


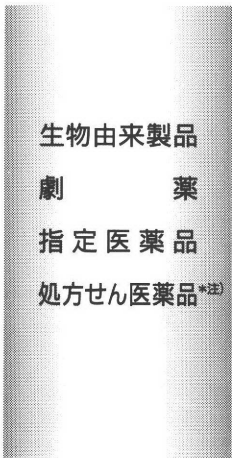
図3

日本癌病態治療研究会誌 (W'Waves) 12, 55-57, 2006.

- 3) Brock DJ, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet, 2, 197-199, 1972.
- 4) Brock DJ, Scrimgeour JB. Early prenatal diagnosis of anencephaly. Lancet, 2, 1252-1253, 1972.
- 5) Kasakura S. A factor in maternal plasma during pregnancy that suppresses the reactivity of mixed leukocyte cultures. J. Immunol., 107, 1296-1301.
- 6) Coggin J, 1971. H et al. Tumor immunity in hamsters immunized with fetal tissues. J.

Immunol., 107, 526-533, 1971.

- 7) Murgita RA, Tomasi TB Jr. Suppression of the immune response by alpha-fetoprotein on the primary and secondary antibody response. J. Exp. Med., 141, 269-286, 1975.
- 8) 弘長恭三, et al. ディスク電気泳動法によるヒト胎児組織抽出液の蛋白分析. 生物物理化学 17, 41-42, 1973.
- 9) 岡本佳千, et al. 肝蛋白の免疫化学的研究. 第一報. 肝組織蛋白の抗原分析. 生物物理化学 17, 42-44, 1973.



その他の生物学的製剤
抗悪性腫瘍剤

薬価基準収載

イムブラダ[®] 膀胱注用80mg
イムブラダ[®] 膀胱注用40mg

Immunobladder[®] intravesical 80mg・40mg
乾燥BCG膀胱内用 (日本株) 「生物学的製剤基準」

*注: 「注意—医師等の処方せんにより使用すること」

効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。
なお、使用上の注意の改訂には十分ご留意ください。

製造販売元

日本ビーシージー製造株式会社
〒204-0022 東京都清瀬市松山三丁目1番5号

販売

株式会社日本ビーシージーサプライ
〒112-0006 東京都文京区小日向四丁目2番6号 TEL(03)5800-5311

【お問い合わせ先】 日本ビーシージー製造株式会社 学術第二部

〒112-0006 東京都文京区小日向四丁目2番6号 TEL(03)5800-5347 FAX(03)5800-5352

(0606)