



私の α -フェトプロテイン小史(8)

香川医科大学 名誉教授 西岡 幹夫

胎盤特異蛋白

胎盤蛋白に関する研究は古く、免疫学的研究が妊娠中毒症や子癇の成因を解析するために行われ、1902年、Liepmann が胎盤特異蛋白を見出した。1930年には Hirsfeld らは腫瘍組織と胎児組織との間に共通抗原を、楠元 (1957) は胎盤特異蛋白の一部と胎児蛋白との共通抗原を明らかにする¹⁾。1960年後半になり、carcinoembryonic antigen の先覚者達、AFP の Abelev や CEA の Gold ら研究以来、癌細胞における fetal gene の derepression が議論され、癌を先祖がえりとして胎児蛋白の研究が始まる。

そして、胎盤特異蛋白と妊娠や胎児リスクとの関連、さらには母体血清、尿、羊水、trophoblastic tumor における特異蛋白が検討される。胎児肝蛋白の特異性を検討した私たちの成績はすでに述べた²⁾。

Inaba や Bohn らは胎盤特異蛋白研究を進展させ、pregnancy - specific beta 1-glycoprotein (PAG) や数種類の placental specific tissue proteins (PP5、PP10、PP11、PP12) を同定し、さらに、これらの蛋白は肺癌、睾丸の悪性腫瘍、胃癌にも存在することを報告した³⁾。

われわれは早速、Inaba らとの共同研究として、肝癌について胎盤特異抗原の局在を検討する。PP5、PP10、PP12の陽性症例もまれに認められ、特に、Edmondson らの分類 2 型の肝細胞癌に PP11 が 24% の症例に陽性である (写真 1)。PP11 は trophoblasts に局在する (写真 2) ことから、肝細胞癌においても、胎盤特異蛋白、特に PP11 の異

所生産性が確認された⁴⁾。PP11は小型胆管細胞や偽胆管にも局在し、これら所見のさらなる解析が求められた。

その後の研究から、胎盤特異蛋白、PP5、10、11 は妊婦では経過とともに漸増し、また、漿液性卵巣嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌においてこれら PPs の異所性産生が認められ、これらの臨床的意義が明らかとなった。

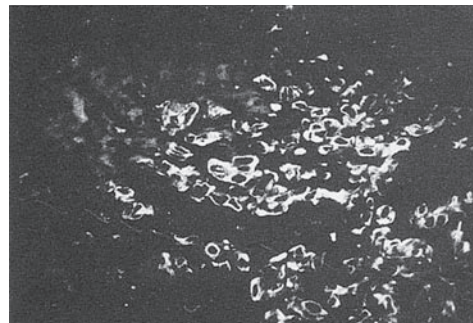


写真 1 (×200)



写真 2 (×100)

ISOBM に参加

ISOBM (International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine) は carcinoembryonic proteins の国際学会として、1973年、故平井秀松教授（北海道大学医学部）らの主導で開催された。以来、毎年、世界各地で研究成果が発表され、本学会は当初、AFP や CEA などに関する基礎的、臨床的研究が主体であったが、その領域が広がり、新しい oncofetalprotein、oncofetal isoenzyme や isoferritin 等も検討されていると聞く。大御所の Abelev、Tatarinov、Gold、Uriel らも参加するらしく、機会があれば一度参加したいと思っていた。

1982年、第10回 ISOBM において、placental protein が取り上げられ、われわれは肝細胞癌における PP11の異所生産性について発表した。ここでは妊娠、胎盤特異蛋白の演題が10題以上あり、Bohn、Inaba らの PPs に関する研究が主体で、癌における PPs の異所生産性が確認され、新しい腫瘍マーカーとしての意義さらには、悪性腫瘍細胞における oncotrophoblast gene expression が話題となった。

第10回 ISOBM には残念ながらモスクワの Abelev や Tatarinov らは不参加だった。しかし、研究会は極めて活気にあふれ、研究の質も高い。AFP の研究に早期から関わった研究者、Uriel、Alpert、Masopust、Burtin、さらに、Gold らも出席しており、彼らの論文を何度も読んだことなど思い出しながら、言葉も交わしたものだ。専門分野の少人数によるこのような研究会は、休憩中や懇親会で気安く、自由に話し合えて、また、今後の研究の進展のためにも大変有意義なことは言うまでもなからう。

Dr. Alpert とはいろいろ話をした。彼は米国において、いち早く AFP の臨床的意義を発表し、私は彼の論文をしばしば引用していた。当時は、自分自身で AFP 抗体を作製しなくてはならない。原発性肝癌患者血清から粗 AFP 分画を集めて、それを抗原とした私の AFP 抗体作製法⁵⁾ を話すと、彼はフランスの Uriel との共同研究で、胎児血清から AFP 抗体を作製していた。今やモノクローナル抗体の

時代だとも言う。私のアメリカにおける腫瘍免疫の研究にも話が及び、移植ラット肝癌実験において、その cell-mediated cytotoxicity 活性は AFP では抑制されないことを話す。すると、彼は数年前の ISOBM において、AFP の immunosuppression に関するシンポジウムがもたれ、座長を務めたこと、また、前回の ISOBM には Murgita も来日して、fetal immunobiology のシンポジウムを彼と一緒に座長をしたことなどを一気に喋った。Murgita の報告したマウス AFP の免疫抑制能は興味深い、さらなる検討が必要だろうと言う。また、数年前の ISOBM には、NIH の Herberman が座長を務め、tumor-associated antigens や cytotoxicity tests の現況についても、議論されていたと話す。いろいろな生の情報も得られ、勉強になった。

今回の第10回 ISOBM においては、シンポジウム、「AFP-its biological role」が Alpert の座長で行われ、Uriel は AFP の不飽和脂肪酸との結合等を発表した。しかし、AFP の免疫抑制能に関する発表はなかった。ただ、AFP と自己免疫病との関連性が発表され、自己免疫性肝炎に興味を持っている私に大きな関心事であった。なお、Uriel が1992年、「AFP receptor in immunocompetent cells」というタイトルで、香川医科大学の医化学談話会において招待講演したことはすでに述べた。

原発性肝癌患者血清に出現する異常な alkaline phosphatase (ALP) バンドについて、私は以前、ディスク電気泳動法で解析していたので、Fishman が座長をしていた今回のセッションは面白かった。彼は担癌患者血清中に placental-type の ALP を認め (1968)、regan isoenzyme と名付け、これは carcinoembryonic antigen ならびに carcinofetal antigen とは違う範疇に属すると主張した。当時、癌細胞では正常な遺伝子発現の逸脱がおこると考えられ、isoenzyme の研究も始まる。今回も、r-GTP ならびに aldolase の isoenzyme に関する研究、また、Placental ALP のモノクローナル抗体作製が可能という報告もあった。

玉置大器先生のこと

本研究会の2日目、やや疲れ、会場の最終列で研究発表をそれとなく聞いていると、隣にも私と同じような人がいた。それとなく話が始まり、ヒトAFP遺伝子のクローニングという立派な仕事をした玉置大器先生（カルガリー大学）であることが分かった。肝臓部分切除後の再生ネズミ実験で、AFPのmRNAが肝臓に増加するなど、実験系にも話が及ぶ。

これを機会に玉置先生との交流が始まり、カルガリー大学の先生の研究室を数回訪問し、1989年には、われわれの大学の医科学談話会に玉置先生を招待した。「Mechanisms of regulation of α -fetoprotein gene」がその時のタイトルであり、AFP遺伝子調節領域を用いた肝細胞癌の治療の話は興味深かった。

1993年には、私はカルガリー大学医学部で、玉置先生の司会で、「肝疾患にみられる自己抗体の対応抗原について」講演をした。その時、私が提示したゴルジー抗体とその同定した79KD蛋白（Scand. J Immunol. 36 : 785, 1992, Struct. Func. 21 : 63, 1996）につて、1人の研究者が興味を示した。あまりにも詳しい質問なので私はいささか当惑したが、彼はシェグレン症候群に出現するゴルジー抗体の対応抗原、97KD蛋白を初めて同定したDr. Fritzler（Dept. of Medicine and Medical Biochemistry）で、われわれは彼のゴルジー抗体の論文を引用していた。翌日は彼の研究室を訪問し、ゴルジー抗体の対応抗原を初めて彼が提示した記念すべき壁発表の前で、記念撮影をした。

加えて、世間は狭い。1988年頃、私が短期留学した autoimmune diseases center（Scripps Clinic and Research Foundation, La Jolla）のセンター長、Dr. TanとFritzlerは極めて親密な関係で、また、当時、その研究生のEd（Edward E.K. Chan, 現 Prof. of Department of Oral Biology, University of Florida）はゴルジー抗体の共同研究者であることが分かり驚く。

この度のカルガリーへの旅行には、私は子供ら



写真3

も連れてゆき、いささか長逗留をして、Banffも訪ね、玉置先生にはLake Louise、さらに、氷河が直接触れられる遠方まで案内していただいた。また、カルガリー大学医学部とわれわれの大学は姉妹校で、夏期海外実習の学生がちょうどカルガリー大学に来ており、彼らとの会食に先生も同席され（写真3）、いろいろお世話になった。

いろいろな場所で、いろいろな人と思わぬ出会いがあり、新しい情報とその展開もあり、また、交流の場が広がる、これも研究者の醍醐味のひとつと言えよう。

つづく

文献

- 1) 楠元博文：人胎盤中に含有する特異蛋白の血清免疫学的研究。岡山医学会雑誌。6（11）：2931-2946, 1957.
- 2) 西岡幹夫：私の α -フェトプロテイン小史（3）、日本癌病態治療研究会会誌（W' Waves）、13:27, 2007.
- 3) Inaba H., Renk T., Wurster K., Rapp W. and Bohn H. : Ectopic synthesis of pregnancy specific β 1 glycoprotein (SP1) and placental specific tissue proteins (PP5, PP10, PP11, PP12) in non-trophoblastic malignant tumors. Possible markers in oncology. Klin. Wochenschr. 58（11）：789-791, 1980.
- 4) Nishioka M., Watanabe S., Inaba N. and Bohn H. : Localization of placental specific proteins in hepatoma tissue.. Possible markers in oncology, Tumor Res. 18 (Special tissues) : S1-S7, 1983.
- 5) 西岡幹夫：私の α -フェトプロテイン小史（1）、日本癌病態治療研究会会誌（W' Waves）、11:38, 2005.