

b. α -Fetoprotein の Radioimmunoassay

北海道大学医学部第一生化学

西 信三

α -Fetoprotein は胎児性血清タンパクであり成人ではその合成はほとんど停止し血清濃度は数 ng/ml 程度と胎児期の最高値 (4 mg/ml) の数十万分の 1 程度である。 α -Fetoprotein の最も高感度な定量法は radioimmunoassay であり、著者らの開発した二抗体法による kit がダイナボット社より供給されており種々の疾患における血清 α -fetoprotein 濃度の変動について多数の知見が積重ねられている。

Hepatoma 細胞はこのタンパクの産生能を有し患者の血中に増加してくる。Hepatoma でも 10% の症例では α -fetoprotein の産生を認めないが残りの 90% の症例では種々の程度の血清 α -fetoprotein の増加を認める。70% の症例では血清 α -fetoprotein は末期にはゲル内沈降反応でも検出されるほどの高値 (10,000 ng/ml 以上) を示し中には 7,000,000 ng/ml と胎児期よりも高い値を示す例も存在する。

肝炎や肝硬変でも約 40% と高頻度に α -fetoprotein のより軽度ではあるが (1,000 ng/ml 以下) 増加が認められる。これらは主に肝細胞の崩壊に続いて起こる再生機能に関連しているものと思われる。

α -Fetoprotein が高濃度 (1,000 ng/ml 以上) に検出されるのはヘパトーマの他には yolk sac の要素を有する悪性奇型腫であり、それ以外は稀であり診断的価値が極めて大きい。より低濃度の上昇を認めた際にはその消長や他の臨床所見、検査所見と総合した判断が不可欠である。ヘパトーマを早い時期に発見する可能性も存在する。

α -Fetoprotein の測定対象は極めて広範囲でありより広い測定範囲の radioimmunoassay が望まれる。また現在の radioimmunoassay の特異性を検定する上でも異なる原理による方法が必要である。著者らは BrCN 法で活性化し抗体を結合させた円形漏紙片と ^{125}I で標識した抗体を用いるいわゆる sandwich 法による radioimmunoassay を開発した。この方法にはかなり大量の抗体を要するという欠点も存在するが、二抗体法に比し高感度でありまた簡便でもあり、多数例の検索にも適している。

肝炎や肝硬変の際の α -fetoprotein には胎児やヘパトーマでの α -fetoprotein と免疫学的には変異は認めないが、電気泳動法における易動度に差異があり後者では albumin と α_1 -globulin の間に泳動されるが前者では γ -globulin の易動度を有するとの最近報告があるがこの点

を追試研究した結果についても報告する。

指定発言

実験肝癌の AFP 産生に関する検討

東邦大 第一内科

大塚 幸雄

〔研究目的〕発癌物質摂取による肝の微細構造の変化をみると共に血中 AFP の推移との関連につき述べる。発癌過程 (肝炎・肝硬変・前癌状態・肝癌) の肝微細構造の変化と、同期血中 AFP 値の変遷につき研究を行った。またペルオキシダーゼ抗体法による肝細胞の AFP 局在性も併せ検索した。

〔研究材料と方法〕1) 雄呑竜ラット群に 0.06% 3'-Me-DAB を 32 週にわたり投与した。経時的に肝を光顕・電顕で観察し、肝細胞小器官の変化を morphometric に解析し、正常肝と比較検討した。2) 同時期の血中 AFP を Radioimmunoassay 法で微量定量した。3) ペルオキシダーゼ抗体法を用いて肝細胞の産生局在性を観察した。

〔成績〕正常ラット群の血中 AFP 値は 28.4 ± 16.2 ng/ml であった。3'-Me-DAB 投与群は 2 週目より 0.2×10^3 ng/ml と増加 5~6 週で 6.2×10^4 ng/ml (一過性高値期)、以後急激に下降して 8 週目は 0.8×10^3 ng/ml、9 週から 1.1×10^4 ng/ml と再上昇し、12 週目は 1.1×10^5 ng/ml となり 32 週に亘り高値を持続した。(持続高値期) 2) 3'-Me-DAB 投与肝細胞は 2 週より 6 週まで滑面小胞体の小腔状増生と胆管系由来細胞及び移行上皮細胞等多彩を示した。7 週目は単一化し滑面小胞体の変化に加えて疎面小胞体が糸粒体を取り巻く細胞群が占めた。11 週目は疎面小胞体の内腔は拡大しその Ribosome はやや消失傾向にあった。14 週目は肝癌細胞に類似し、糸粒体の巨大化、疎面小胞体の不正拡大をみ、Ribosome はほとんど消失。遊離 Ribosome も減少。19 週目は分化肝癌細胞から未分化癌細胞及び胆管上皮細胞癌も混在する形態を示した。癌発育過程は細胞小器官のうち疎面小胞体の変質を中心として発生した。3) ペルオキシダーゼ抗体法による AFP の肝細胞内での局在性は細胞小器官が疎に分布する未分化に近い肝癌細胞の疎面小胞体上にポリゾームの形で存在した。前癌状態及び 6 週目の肝細胞にも同様に認めた。

〔結語〕実験肝癌の発生に於ける形態的变化を観察し、その変化と血中 AFP 値の推移から、AFP 産生には肝細胞の変性の時に出現する疎面小胞体の態度が重要な意味を持ち、これらを考察した。AFP は肝の腫瘍化傾向に従い、その産生態度が注目し値する。