

最近開発された腫瘍マーカーの測定法と臨床的意義

司会のことば

越 智 幸 男 (滋賀医科大学検査部)

遠 藤 啓 吾 (京都大学医学部核医学科)

国民の4人に1人が癌で死亡する時代となり、『腫瘍マーカー』がインビトロ核医学検査の大きな比重を占めるようになった。腫瘍マーカーの癌診断としての有用性はAFPやCEAがその端緒となったが、1975年 Kohler と Milstein によるモノクローナル抗体の手技の確立により、CA 19-9やCA 125をはじめとする多くの新しい腫瘍マーカーが開発された。これらのエピトープは、主に細胞が癌化したときの糖鎖を認識する場合が多い。

腫瘍マーカーの測定は、従来は標識抗原を用いた競合反応によるRadioimmunoassay (RIA) が汎用されていたが、最近ではImmunoradiometric assay (IRMA) が用いられてきている(RIAに比べて測定感度、特異性に優れている)。本法は精製抗原の必要性がなく、過剰の抗体を用いる欠点もモノクローナル抗体の使用によって解決され、今ではCEA, AFPを含めて、多くの腫瘍マーカーが本法

で測定されるようになった。このIRMAとモノクローナル抗体の技術の開発が腫瘍マーカーの進歩に大きく貢献したと言えよう。

ただし、新しい腫瘍マーカーの進歩があまりに急速なため、その分野の専門家でさえ個々の腫瘍マーカーの特異性や臨床的有用性を把握するのが困難になってしまった。一方、診療保険制度の改正もあり、臨床の場ではより適切な腫瘍マーカーのコンビネーションアッセイ法をすべきである。

そこで、本シンポジウムでは、腫瘍マーカーの最近の進歩、とくに『すでに利用されている腫瘍マーカーの臨床的有用性』および『もうすぐ臨床に利用されようとしている腫瘍マーカー』に関して、それぞれの分野における最新の知見の発表をお願いした。演者はいずれもわが国を代表する腫瘍マーカーの専門家の方々であり、腫瘍マーカーの将来の展望を含めて討論し、有意義なシンポジウムとなるようにお願いしたい。

1. 消化器の腫瘍マーカーと糖鎖抗原

神 奈 木 玲 児 (京都大学医学部臨床検査医学)

モノクローナル抗体の作製法が確立されて以来この十年あまりの間に、世界各地の研究室で癌抗原を認識するモノクローナル抗体が多数樹立され、癌の血清診断や、時には治療に活発に応用されている。現在では、癌と選択的に反応するこれらの

モノクローナル抗体の認識抗原の多くが糖鎖抗原であることが同定されており、癌抗原として糖鎖抗原が重要であることが明らかになってきた。生化学的に糖鎖であることが判明している抗原については、糖鎖の構造からこれら抗原を系統的に分

類すべきである。これらの癌関連性の糖鎖抗原は、構造からみると、母核、基幹および修飾構造の3つの部分からなる。基幹構造には一型糖鎖と二型糖鎖の二種類がある。

一型糖鎖に属する抗原には CA 19-9, CA 50, SPan-1, KMOI, NCC-ST-272, 2D3 シリーズ, CA 195 などがある。これらの一型糖鎖抗原はいずれも、膵癌をはじめとする消化器系統の癌の患者の血清で陽性率が高いという共通した特徴を持っている。

二型糖鎖に属する抗原にはシアリル SSEA-1, CSLEX-1 などがある。これらの抗原はいずれも、肺癌、卵巣癌などの患者血清で陽性率が高いという共通した特徴をもっている。消化器系の癌では

膵癌で高い陽性率を示す。

母核糖鎖のうち現在臨床応用が進められているものはシアリル Tn 抗原のみである。CA 72.4 や STN がこれにあたる。いずれも卵巣癌で高率に高値となる。消化器系の癌では、胃癌にしばしば高値となる。

このように、構造の別によってこれらの糖鎖性の腫瘍マーカーを分類すると、それぞれのグループごとに共通した臨床的特徴がみられる。これらの糖鎖抗原は、いずれも分化抗原としての生理的意義を持つと同時に、同種抗原にも深く関連している。本シンポジウムでは、これらの糖鎖性の腫瘍マーカーの生理的意義とその臨床的特徴について最近の研究結果を紹介する。

追加発言 1: 腸管癌マーカー (CA 72-4)

浜 津 尚 就 (滋賀医科大学放射線部)

【目的】モノクローナル抗体 (TAG-72 を認識する CC 49, B 72-3) を用いた CA 72-4 キットの臨床的評価および、CA 72-4 抗原の性状について検討した。

【結果】①健常人82例の CA 72-4 値は、0.25～3.1 U/ml に分布し有意な男女差はなく、mean±2SD は 1.6 ± 1.4 U/ml となり cutoff 値を 3.0 U/ml とした。各種悪性疾患 376 例の測定から陽性率は、食道癌 40.0%、胃癌 38.7%、大腸癌 52.0%、肝癌 33.3%、胆道癌 40.0%、膵癌 39.1%、肺癌 38.1%、乳癌 32.0%、卵巣癌 28.6% であった。異常高値例は消化器癌でその多くは進行癌であった。胃癌の stage I, II 期では陽性率が低く III 期, IV 期の進行癌では陽性率が増加し測定値も高値を示した。CA 19-9 との関係を検討したところ、有意な相関は認められなかったが、CA 19-9 (－) で CA 72-4 (＋) 症例は 21.3% であった。CEA も同様であったので combination assay を検討すると、単独測定より 10% 前後も陽性率が上昇し、CA 72-4 を加えた combination assay が

有用であると確認した。②CA 72-4 抗原の耐熱性を調べた結果 65°C で 95.1%、100°C で 83.4% の残存活性を認め、過塩素酸 (1 M PCA) による抽出性を調べた結果では癌患者で平均 70.0% が抽出された。血清ムコ多糖を分離する Bollet らの方法より euglobulin 分画中の各種マーカーを測定すると、その活性割合は CA 19-9 で 70.6%、CA 125 84.9%、SLX 91.6%、CA 15-3 48.7%、CEA 8.9% であった。CA 72-4 は、53.5～99.8% に分布しその平均は 80.0% であった。

【結論】①健常人の測定から cutoff 値を 3 U/ml とした。②CA 72-4 は、消化器癌、特に大腸癌、胃癌、胆管癌に陽性率が高く、異常高値例は進行癌に多かった。③癌患者において CA 19-9 や CEA と相関が認められなかったが、combination assay は臨床的に有用と思われた。④CA 72-4 は耐熱性であり PCA 抽出可能であった。その分子量は 100 万以上と推定され、euglobulin 分画に高い活性分布を認めたので、血清中においてはムチン様の物質と推定された。