OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	原発性肝癌患者に出現するアルカリホスファターゼアイソザイム，特に笠原アイソザイムに関する研究
Author(s)	工藤，俊次郎
Citation	大阪大学，1980，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32521
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【26】

氏名・(本籍)	工藤俊次郎
学位の種類	医学博士
学位記番号	第4818号
学位授与の日付	昭和55年2月22日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	原発性肝癌患者に出現するアルカリホスファターゼアイソザイム，特に笠原アイソザイムに関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 山村雄一 (副査) 教授 北村旦　教授 浜岡利之

論文内容の要旨

〔目　的〕

正常ヒトに見られるアルカリホスファターゼ（ＡＰ）アイソザイムとしては，大別して胎盤型，肝型，腸型の三種類が知られている。一方癌患者（肝癌を除く）ではRegan isoenzyme, Nagao isoenzymeなどの胎盤型ＡＰが出現することが知られている。

我々の教室では，原発性肝癌患者の血清中にポリアクリルアミドゲル電気泳動による易動度が特異なＡＰを見出し，その血清より本酵素を精製し酵素学的，免疫学的性質をしらべ，胎盤APや肝APとは異なる性質をもつＡＰであることを報告してきた。

著者は本酵素と既知のＡＰを比較し，本酵素が特異な性質をもつことを明らかにするとともに，本酵素が肝癌組織で産生される均一な分子種であることを明らかにしようとした。なお我々は，本酵素を患者名に因み笠原アイソザイム（KI）と呼ぶことを提唱した。

〔方法および成績〕

原発性肝癌患者の材料は，剖検または手術により得た。正常肝及び腸は，死後８時間以内に提供を受け，胎盤は正常分娩（40週）時のものを用いた。血清ならびに各組織のAPは，Morton変法によりn-butanolで抽出し，acetone分画またはethanol分画後，DEAE-cellulose column chromatography及びSephadex G-200ゲル沪過により部分精製し，電気泳動上一本の活性帯を示すことを確認した。AP活性の測定は，phenyl phosphateを基質として行なった。ポリアクリルアミドゲル薄層電気泳動は，荻田らの変法を用いた。その活性染色にはα-naphthyl phosphateとFast Blue BBを用いた。APの抗体は部分精製したAPを家兎に免疫して産生せしめ，各APの抗原性はOuchterlonyの二

重拡散法を用いて検討した。

(1) 原発性肝癌患者の一例の血清中に見出したKIと同じ易動度をもつAPが，他の肝癌患者の血清及び肝癌組織中にも存在することを電気泳動的に明らかにした。

(2) この電気的易動度がKIと一致するAPが同一酵素か否かを検討するために，血清及び肝癌組織よりそれぞれ部分精製し，酵素学的，免疫学的性質を比較した。同時にKIの特性を明確にするために，三大別される胎盤AP，肝AP，腸AP（成人及び胎児腸AP）とも比較した。

その結果，

ⓐ 肝癌患者の血清中のKIと肝癌組織中のKIとは各種アミノ酸，EDTA，尿素，無機リンなどによる酵素活性の阻害度，耐熱性，至適pH，Km値，neuraminidase処理後の電気的易動度に及ぼす影響及び抗原性などで差異を認めなかった。

ⓑ KIは成人及び胎児腸APとは，各種アミノ酸，EDTA，尿素，無機リンなどによる阻害度，至適pH，Km値，抗原性などが一致したが，耐熱性，電気的易動度，neuraminidase処理後の電気的易動度に及ぼす影響などの点で異なった。

ⓒ KIは胎盤APとは部分的に共通な酵素学的性質を示したが，電気的易動度，L-leucineと無機リンによる阻害度，耐熱性，Km値に於ては差を認めた。また胎盤ＡＰと一部共通の抗原性を示した。

ⓓ KIと肝APとは酵素学的，免疫学的性質が明らかに異なった。以上の結果から，KIは腸型APの範疇に属するが，特異な酵素であると思われた。

(3) 血清中のKIの起源を知るために，肝癌の中心部，肝癌の末梢部，肉眼的に正常と思われる周辺部よりそれぞれＡＰを抽出し，総活性を測定するとともにポリアクリルアミドゲル電気泳動後活性染色し，デンシトメーターによりＫＩの単位組織当りの活性の占める割合を比較した。その結果，KIが肝癌組織に多く存在するが，非癌部肝組織に少ないことから肝癌組織で産生されていることが強く示唆された。

(4) ＫＩが肝癌患者に出現する頻度について我々が検討し得た例数は約50例で，そのうち約60％を剖検し得た。ＫＩの有無は電気泳動により判定した。その結果，原発性肝癌患者の血清中には47例中５例（約11％）にＫＩが陽性であった。一方肝癌組織には28例中10例（約36％）に陽性であった。

(5) ＡＦＰが肝癌の70～80％に陽性であるのに比べ，ＫＩは肝癌組織中でも約36％と低かった。しかしＡＦＰ陰性の肝癌例にもＫＩ陽性例が見られたことは，ＫＩが原発性肝癌の診断に役立つことを示唆している。ＫＩ検出の精度を上げるために，将来radioimmunoassay法などの鋭敏な方法が必要と思われる。

〔総　括〕

① 原発性肝癌患者には，血清や肝癌組織中にＫＩの見出される症例がある。そして血清及び癌組織由来のＫＩが均一であることや癌組織に局在することより，この酵素は人工産物ではなく肝癌組織で産生される酵素である。

② ＫＩは酵素学的，免疫学的に腸ＡＰと最も類似し胎盤ＡＰや肝ＡＰと多くの点で異なるので，腸

型ＡＰに属する酵素であると思われた。

③　ＫＩは肝癌の診断に用い得る酵素であると思われた。

論文の審査結果の要旨

アルカリホスファターゼは，臨床診断に広く用いられ，Reganアイソザイムは，癌診断の一つのマーカーになっている。著者は肝癌にはReganが出現せず，代って均一な笠原アイソザイムが出現することや，α-フェトプロティン陰性例にも出現することを見出し，この酵素が癌組織で産生されること，そして部分精製標品について腸型アイソザイムと共通の性質をもつことを明らかにした。さらにまた笠原アイソザイムが，糖鎖異常のある可能性を指摘した。かかる知見は，肝癌の診断ならびに臨床酵素学の発展に貢献すること大なるものと認める。