

治療効果の評価などが可能になるものと期待される。

## 文 献

- 1) Eibling CDE, Johnson JT, Wagner RL and Su S: SCC - RIA in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 99: 117 - 127 1989.
- 2) 岸本誠司: 腫瘍マーカーからみた頭頸部癌の予後. *耳鼻と臨床* 37: 1351 - 1357 1991.
- 3) Snyderman CH, D'Amico F, Wagner R and Eibling DE: A reappraisal of the squamous cell carcinoma antigen as a tumor marker in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121: 1294 - 1297 1995.
- 4) Doweck I, Barak M, Greenberg E, Uri N, Keller J, Lurie M and Gruener N: Cyfra 21 - 1. A new potential tumor marker for squamous cell carcinoma of head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121: 177 - 181 1995.
- 5) 川内秀之, 片岡真吾, 佐野啓介, 加藤太二, 岩本純一: 頭頸部癌の診断における CYFRA21 - 1 の有用性. *耳鼻臨床* 90: 1305 - 1314 1997.
- 6) Lee JK, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Sun SS and Kao CH: Comparison of cyfra 21 - 1 and squamous cell carcinoma antigen in detecting nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110: 775 - 778 2001.
- 7) Chow V, Phil M, Yuen APW, Lam KY, Ho WK and Wei WI: Prognostic significance of serum p53 protein and p53 antibody in patients with surgical treatment for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 23: 286 - 291 2001.
- 8) Ralhan R, Nath N, Agarwal S, Mathur M, Wasylyk B and Shukla NK: Circulating p53 antibodies as early markers of oral cancer: correlation with p53 alterations. *Clin Cancer Res* 4: 2147 - 2152 1998.
- 9) Gotttschlich S, Maune S, Maass JD, Gorogh T, Hoffmann Hofmann - Fazel A, Meyer J, Weener JA and Rudert H: Serum p53 autoantibodies in the follow - up of head and neck cancer patients.

*Oncology* 59: 31 - 35 2000.

- 10) Stenman J, Hedstrom J, Grenman R, Leivo I, Finne P, Palotie A and Orpana A: Relative levels of scca2 and scca1 mRNA in primary tumors predicts recurrent disease in squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Cancer* 95: 39 - 43 2001.
- 11) Wanakulasuriya S, Soussi T, Maher R, Johnson N and Tavassoli M: Expression of p53 in oral squamous cell carcinoma is associated with the presence of IgG and IgA p53 autoantibodies in sera and saliva of the patients. *J of Pathology* 192: 52 - 57 2000.

司会 どうもありがとうございました。それではまずお話しいただいた順番に、個々のご質問やご発言をお願いしたいと思います。で、その後全体を通して、という進み方にしたいと思います。まず木南先生の総説としてのご講演についていかがでございましょうか。ご質問がございましたら、演者の方々からでも結構です。

木南先生、リンフォーマの実験の中で放射線を当てて調べたというスライドが出てきましたが、あれは放射線のどういう効果を期待しての実験なのでしょう。発がんを促進させる因子としてでしょうか。

木南 実は難しいのです。放射線を浴びるとがんが起るってというのは分かります。それは広島原爆で白血病が起ったからです。ただあれがどういう作用であるのかってというのはよくわからないのです。例えばある化学発がん物質なんかですと、DNAのメチル化を変えるとか、GをAに変えるとか、いろいろ後に傷が残ることがあります。そういうことから、この発がん物質は発がんの一番最初のこの段階で働く、まあイニシエーションって呼ばれてますよね、そのことが分かります。一方、プログレッションとかプロモーションとか呼ばれる作用があります。傷が起った細胞をなんか知らないけども、選択的に育ちやすくするんだ、という作用にまず大きく二つ分かれていますけども、放射線の作用はどちらかわかりません。それは今の放射線分野では、発がんってのはメインテーマになって、今我々の感じだと放射線はプロモーションに働いていう風に、一応考えています。

司会 そのことと関係すると思うんですが、がんの本質的な質問なんですが、ご講演の途中で遺伝病として発病する明らかな状況と、単にがんになりやすい体質には大きな差があるとおっしゃったわけで、その辺が一番のポイントだと思うんです。従来のイメージで遺伝病とい

いますと、遺伝子の異常が一箇所か二箇所か、あるいは数箇所明らかになって、それがあつたらその病気が必発して、子孫に伝わっていくというのが遺伝病ですし、なんとなく体質というようなものがあつたら、今ほどの放射線を含めて環境中の諸々の因子でがんが起こったり起こらなかったりするのでも我々は経験してきたわけです。先生は遺伝の異常が複数あればより遺伝病に近くなるし、異常の場所、箇所が少なければどちらかという体質であつたら、他の因子がなければ発病しないというご趣旨のご説明をなさつたらかと理解したんですが、そういうことでよろしいのでしょうか。

木南 そういう風に一般に考えられています。

司会 いろんな所が壊れているのがんになりやすい、という風に理解していいのでしょうか、ごく単純に考えれば。

木南 弱い作用を持つものです。がん抑制遺伝子とかがん遺伝子というのは、柔道で言うと一本勝ちのような感じで、そうじゃなくて有効とか効果とかなんかわけのわからないものが10個ぐらい集まっても、最終的に一本になると考えられます。体質研究、そちらの方にいま大体いわゆる遺伝学的な研究がシフトしている。それは糖尿病もそうだし、高血圧もそうで、いろんな病気の研究がそうなる。

司会 そうなんですよね。そういうご説明をいただくと、我々にもああそうかと、納得がいきます。いかがでしょうか。木南先生のご講演についてのご質問どうぞ。演者の方々からもどうぞ。

古川 先生のお話で実験のことでちょっと聞きたいのは、放射線を浴びせたときにリンフォーマが発生するまでの期間っていうのは、個体差が非常に激しいのか一定の期間で起こるのかということと、それと起こつたリンフォーマというのはいわゆるシングルクローンから起こってくるのだけなのか、マルチプルに起こってくるような例というのはほとんど経験ないものなのでしょうか。あとどれくらいの確率で起こすんですか。

木南 まず出てきたリンフォーマってほとんどクローンなんです。だから遺伝子を調べていくと、すべてクローナルだと思う。それと、リンフォーマの起こってくるのはみんなバラバラです。

古川 バラバラっていうのはどのくらいの期間でバラバラなんですか。

木南 例えば、ネズミによりますが僕らが使つてる白いBALB/Cっていうネズミを使うと、放射線を一定量当てると大体100頭のネズミで100日目ぐらいから発症しはじめるのがいたりそれが死んだり、それで次どんどんいくと一番最後で死んでくのは大体一年後です。一年経過しても死なないのが大体40%、60%は白血病で死ぬけど100日から300日ぐらいの間で死ぬ。で、抵抗

性のやつだと一年経つても全員生きてる。

古川 そういうのを逆にいったら、そうやって生きてるのと死ぬ例との違いっていうのがむしろすごく興味深いんですけども、長生きするのが何かを持つてからそういうのを起こしにくくしているってことは考えられないんですか。

木南 だからそういう遺伝子を今度はターゲットにしてやろうと思つています。

古川 これって放射線を当てる時期っていうのは、生後どれくらいで当てるっていうのも当然関係するよな気がしてはるんですが、何日目に当てるのが……。

木南 これは生まれてきて大体一ヶ月くらいです。それで4回当てています。その当てている時期っていうのは胸腺でT細胞が分化して増殖する一番ピークの時なんです。その時に放射線をドンと当てると胸腺がギャーッと萎縮するんです。で、胸腺の中が空っぽになるんですね。で、空っぽになった時に骨髓の方から細胞が移動してくるわけです。その時に胸腺に全くT-cellがなくなつてくると、組成乱造を起こすわけですね。組成乱造を起こすっていう環境を放射線が与えていて、それが発がんにつながるのしょう。だから、がん細胞に傷を当てるために放射線を使つてるわけじゃなくて、そういう特殊な増殖の環境を作ることを放射線が行なつている、という風に一応考えられています。

古川 ありがとうございます。

司会 他にいかがでしょうか。

青柳 木南先生にちょっとお伺いしたいんですけど、我々肝細胞がんやつてますと、以前病理の先生方が絶対になんだと言わなかつたがんが、今高分化型の肝がんという概念で、がんとしてされています。そして、遺伝子を見ていきますともう明らかに多段階発がんという、いろんな所が破綻しているような肝がんから、病理の先生ががんか、がんでないか非常に悩むようなものがあります。それから肝硬変から腺腫様過形成といって炎症なのかがんなのかはつきりしないという段階もあるんですけど、やはり遺伝子的に確実にどこかワンヒットが入つて、ここからがんだといわれるような場所があると考えた方が良いでしょう。肝細胞がんではワンヒットが見つかつてこないといいますが、非常に初期の段階のキーとなるような場所が、例えば家族性大腸腺腫症みたいな典型的な遺伝子変異が、肝細胞がんの場合はなかなか見つかつてきません。やはり先生前に言われたみたいに、多くの変異が重なり合つてがんになるというような考え方のほうがよろしいのでしょうか。その辺がちょっとよくわからないんですけども。

木南 わかりません。ただ、今現在2つの方法で別々の方向から考えられています。1つはがん細胞があつてがん細胞がいろんな遺伝子がだめになつていくけれど

も、それに付随してエピジェネティックな反応が起こってきますよね。だから形態学的に見た時っていうのは結局そういうものを全体、トータルで見てるわけですよね。がん細胞もそうだし、がん細胞と周りの組織との浸潤なんかも見て、全体的にみて多分病理の先生は判断されてると思います。で、その時にキーとなるようながん遺伝子あるいはがん抑制遺伝子だけで決まってるのか、あるいはその影響がすごく強いのか、そうでなくてそういうものから派生するようないろんな副次的な反応、遺伝子発現なんかでわかるような反応、今現在調べてるのはDNAチップで調べられていますよね、そういう風なパターンがすごくがんの細胞のビヘイビアと直結してるのか、そういうのは完全に副次的なものでやっぱりキーの1つのオンコジーン、1つのがん抑制遺伝子のその性格そのものがほとんど決定してるのかっていうのは議論の分かれてるところで、論文も2通りに現在完全にスプリットしています。どっちかっていうとこの2、3年はDNAチップの発見から、いわゆるモレキュラー・モルフォロジーっていいですかね、僕がよく言ってるんですけど具象画から抽象画というかな、チップで見るやつね、なんかわけわからんやつ、あっちに移りかかってきていると思いますね。でも最近ではあれはやっぱりそう大したことないんじゃないか、っていう風に、がんの本当の本質じゃないんじゃないかという呼び戻しも今出て、ちょうど分からない時期ですね。

司会 ありがとうございます。では続きまして稲野助手の発表に対するご質問をいただきたいと思いますが、この講演はメチル化という新しい概念の説明だったと思います。メチル化というのは普段全ての遺伝子に存在していて、働いて欲しくない部分にふたをしてということではないかと思えます。それがたまたままずいところにメチル化が起こってしまうためにがんが起こるんだということだと理解しましたが、どうして余計な所に起こってしまうんでしょうか、メチル化が。

稲野 がんでプロモーター領域のメチル化によって発現が抑制されている遺伝子の表を出しましたけども、あれが何故あそこがターゲットになっているかというのは多分まだ分かってないと思うんですね。もともとあれらの遺伝子の調節領域にはメチル化が入ってなくて、転写を普段調節されているような遺伝子ばかりなんですけど、あそこにメチル基を導入するのは*de novo*のメチルトランスフェラースとってDNMTの3A、3Bというのをちょっとご紹介しましたが、その遺伝子もともとメチル化のない所に新しく入れる働きがあるといわれてるんですけど、じゃあその新しく入れるべき所をどうやって認識しているのかっていうところはまだ全く分かっていなくてこれからのところなんですけど、でもいろんな現象を見てると決してランダムに起こ

っているのではなくて、特異的に起こってるはずなんですけども、その機構はまだ全くわかっていないというのが現状だと思います。

司会 ご質問いかがでしょうか。

青柳 ちょっと単純な質問なんですけども、遺伝子が完璧に壊れてしまっているよりはエピジェネシス、メチル化という方が壊れ方が少ないと思うんですけど、結局これをレスキューができるかということからしますと、脱メチル化すればいいという形に単純に考えるわけですが、その辺の可能性といいますか、そこだけの特異的に脱メチル化ができるかどうかというのは非常に難しい問題だと思うんですけど、治療という意味からはいかがでしょうか。

稲野 私もその辺は詳しくないんですけども、知っている範囲では、よく*in vitro*な実験なんかで使われてる脱メチル化剤としては、例えば5'-Aza dCとかそういうのが使われるんですけど、一応そういうのでメチル化を脱メチル化に持っていくことはできる試薬として知られていて、ただ普通その効果を出すには非常に高い濃度が必要で、それをとても人に使うにはまだまだ難しいと言われてるんですね。ただそういう方向で研究なさってる先生方もいっぱいいらっしゃるようですので、その内そういう治療法の一つとして多分出てくるとは思います。ただその、狙ったターゲットにその遺伝子だけをとっていうのをどういう風にしていくかというのは非常に難しいと思うんですけども、そういうのをやっている先生方はいっぱいいらっしゃると思うんですけど、木南先生はご存じないですか、その辺りは、特にないですか、はい。

司会 どのメチル化をブロックしたり外せばいいかというのはなかなか難しい話で、下手にしますと全身のメチル化を阻害してしまいますから、遺伝子が暴走をはじめてしまうとか、なかなか難しいですね、ちょっと考えただけでも、いかがでしょうか。青柳先生それよろしいでしょうか。他にいかがでしょうか。メチル化に絡んで、例えば臨床的にどんながんが関係があると言われてるんでしょうか。

稲野 様々ながんに関与が考えられて、ほんとに幅広い固形がんから血液の腫瘍でもメチル化が関与してると言われてますから、特にどれってことはないと思います。

司会 他にいかがでしょうか。

青柳 先生、先ほどサーキュレーティングなDNAとかそういうのが計られてると思うんですけど、結局血中に漏れ出してくるがん細胞を捉えて、その中の変化を一つ見よう、転移なんかの場合でも例えばリンパ節中のそういうものがどうこうというのが一つあると思うんですけど、もう一つは切れっぱしっていいですか、そういう

ものを捕まえてきてもいいという二手の考え方があると思うんですけど、このメチル化なんかの場合ではそういう断片的になったものでも相当高感度にメチル化のどの部分、例えばどのプロモーター領域のどの付近がメチル化されてるってというようなことをアイデンティファイするってことが割りときっちりできますでしょうか。

稲野 先ほどご紹介した MSP 法で、血液なんかを使って末梢の血清からとった DNA を使うんですね。細胞を全部落としてしまっただけで上精に残っているような DNA を使うという方法が紹介されてて、それは壊れてきたがん細胞から漏れ出してきたものだという風にいわれています。先生が今おっしゃったように、多分かなり断片化していたりしているんですけど、一応 PCR という方法を使いますから、そんなに長い領域で検出しませんから普通は検出には十分耐えるといわれていて、狙ったものを検出できるという報告はいくつか出てきています。

司会 よろしいでしょうか。木南先生どうぞ。

木南 メチル化の変異、インアクティベーションが起こるっていうのを診断していくのはまだまだ難しいんじゃないでしょうか。これからは研究の余地がいっぱいあるところですよ。メチレーションっていうのはセカンダリに起こってる場合がすごく多く、セカンダリに起こってくる場所っていうのはバアッと広範囲に起こるわけですよ。それを区別して行って、本当にこれで治療のマーカーにするんだとかね、断定して患者さんに使うっていうまでには僕はまだまだかなり時間がかかるような気がします。

司会 そうなんですよね。そういう印象を私も受けました。次へ行ってもよろしいでしょうか。古川先生のご講演についていかがでしょうか。改めて冷静に病院の中を見回してみますと、遺伝子診断が直接患者さんの診断に役立っているという場面はそうはないんですね。世間で言われているほどにはないようなんですが、古川先生のご発表のように骨髄移植をやって移植した細胞が生着しているのか、患者さんの病気の細胞がまだ残っているのかをずばりと遺伝子診断が言い当てるということで大成功した稀有な例ではないかと思っております。このご発表に対していかがでしょうか。

川田 がんの方は全く素人という言い訳をして古川先生にお聞きしたいんですが、お話になった微小残存白血病細胞数っていうんでしょうか、末梢血液なり骨髄の白血病細胞数が、例えば 10 の 12 乗とかというレベルに先行して RTPCR 法でチェックできた場合に、実際に白血病細胞数が臨床レベルが増えてきてから再発の治療をするんでしょうか。といいますのは例えば分子標的がん細胞治療薬で、最近チロシンキナーゼ受容体阻害剤な

んかは、肺がんとか受容体の多いものについては、大分いい効果が出ているようです。ということになりますと、岡田先生も言われたように、他の分野ではまずそういうことは私も知らないのですが、今後、固形がんでも全身の内服薬治療なんかで大分効果が出てくるというように感じています。そうした場合に再発の画像変化に先行して見つけられるようなマーカーがあって、その場合に画像上の変化が出る前に全身治療を再開するべきかどうかの問題になると思います。概念的なんですが、具体的に先生の白血病の場合に治療の再開のポイントはどんな所でやるんでしょうか。

古川 大変難しい所を突かれていますんですけども、実は MRD という微小残存病変が見つかりました、じゃあ治療しますっていう所にすぐいかっていわれると、正直言うと先ほどの一例がそうですけど移植後に例えば出てきた、すぐに治療するかっていわれると、そこですぐ治療するよりも、やっぱり実際に臨床的にプラスト、白血病細胞がちゃんと形態学的に確認できるというところまでは現在は待っています。そこから治療をはじめているのが現状ですが、ここで大事なのは、例えばもうある程度遺伝子診断すると予後がわかる白血病というのが非常に出てきています。そうしますと、この遺伝子異常を持った白血病の方については発見された段階でもう次のステップの治療をすべきだっていうのが、だんだん蓄積されてくると分かってきたんですね。で、先ほど PH1 染色体の例を挙げましたけれども、あの染色体異常を持った急性リンパ性白血病というのは非常に予後が悪くて、化学療法で治すことがほとんどできませんので、こういう染色体異常を持った人を化学療法をやったあとで、例えば寛解なのにちゃんと残っているということが発見された場合には、そこでもう骨髄移植を考えるというような治療選択法に今利用させていただいています。ですから現段階で言えることは、MRD の発見はそれに直接すぐ治療に結びつくかっていわれた段階ではまだ一歩待つ例が多いと思いますけれども、その遺伝子異常の種類によってはもう蓄積されたデータの中ですぐ次の治療を考えるべきだという人が出てきています。

川田 ありがとうございます。

司会 他にいかがでしょうか。白血病に関しては、冒頭におっしゃった遺伝子の転座とか、フィラデルフィア染色体という言葉は私が学生であった頃の 35 年位前に講義で既に習った記憶があるんです。骨髄移植は大進歩だったわけですが、がんの本質を捉えるとかあるいは予防治療という意味では 35 年間あまり変わっていないという気もしてしまうんです。何故転座が起こるのかというもっと原因に立ち入った研究の方はどんな具合なんでしょうか。

古川 今岡田先生が非常にいい所を突いてくれたんですけれども、PH1染色体の異常については、実はついここ1、2年の間にひとつ治療法として非常に急激な進歩がありましたして、チロシンキナーゼの阻害剤、要するに先ほど話には詳しく出してないですけれども、融合したBCR/ABL遺伝子ですね、このABLに対する特異的阻害剤というのが合成されてきて、今実際に治療に使われて効果が非常に出てきています。今まで慢性骨髄性白血病の治療っていうのは消すためにはインターフェロンだけだったんですね。それがグリベックというお薬なんですけど、このお薬が出てきて、これは先ほど融合された遺伝子のABLの遺伝子がありまして、そのがん遺伝子のチロシンキナーゼに特異的に阻害するように作られた合成薬だそうなんです。そういうのができてきていますので、治療法の進歩としても遺伝子異常が解明できたということが重要な進歩につながっている、ひとつのいい例だと思っています。ただ岡田先生がおっしゃったように何故転座を起こすのかっていわれますと、ここは全く未知の世界に入っていると思ひまして、むしろ先ほどの木南先生の実験のようなああいう無理矢理作ってやるというような環境ができたところで原因がだんだんわかってくるのかと思ひますけれども、転座の原因は正直言ってまだ全然分かっていないと思っています。

司会 はい、わかりました。いかがでしょうか。

木南 全然進んでないっていうより僕はすごく進んでるなど。いや、その、観点が違うかもしれませんけど。白血球の治療っていうのはすごく進んでるなど。やっぱり移植も行なうわけだから、という風に僕は思うわけです。で、白血球の場合だけどうしてトランスロケーションが多いのかっていうことは、やっぱり例えばリンパ球なんかだとT-cellとかB-cellでDNAリアレンジメントを起こして、あそこは染色体の入れ換えがすごく多い細胞ですよ。だから、というのも一ついわれてます。実際僕らもRit1遺伝子を見つけて放射線を当てているんだけど、起こってきた変異は何かっていうと、みんな元々あるRAG1/2が作ってくるんです、リコンビネーションで。RAG1/2が間違っただけでその遺伝子の不溶化を助けてる。だから多分それぞれの細胞によってそれぞれ元々弱い所があって、ある細胞はそういうものが働いてるんだと一般にいわれてますよね、血液で。

司会 なるほど、わかりました。では新垣先生のご講演に対するご質問いかがでしょうか。口腔がんの診断ということでしたが、皮膚がんと並んで口腔がんは目で直接病巣が見える病気なわけですが……。

古川 先ほどのご講演でちょっとお伺いしたかったのは、先生は血清を調べられてCEAとかSCCとか、僕ちょっと固形がんは素人っていったら怒られますけど、実際に陽性だった人または逆に陰性だった人っていう

のは腫瘍自体はその抗原に関してはどういう状態なんですか。

新垣 ほとんどがですね、腫瘍そのものはポジなんですよ。そのうちの30%ぐらいが血中にもあるというのが状況なわけなんです。全部が全部血中に出るわけではないです。

古川 それは先ほどの話だと転移していてもそんなに上がったりはしませんよね。そうすると腫瘍の量だけでは説明つかない。

新垣 そうですね。ですから唾液にもp53あるいはSCC抗原が出るのですが、それも全部が全部出るわけじゃない。要するによく理由はわからないですけども、データとしてはそういうことになってます。

司会 SCCとかCEAの位置づけが消化器がんと大体同じだということをおっしゃいましたが、口腔内がんというのは誰が見ても最初の病巣が分かりますね。歯の具合によっては舌が白くなって舌がんかな、なんて心配になったりするわけですが、そんな段階でSCCなりCEA測ってもあまり意味がないんでしょうか。診断的には役に立たない?

新垣 スライドに提示しましたが、ごく小さいがんでもポジとなることはあるのですが、結局それが大きくても出ないこともありますし、腫瘍そのものの性格と異なりますか、ですから全部が全部そうではない。

司会 なるほど。口に一番近い胃がんなんかはいまだにいいマーカーがないわけで、似てるのかもしれないよね。木南先生どうぞ。

木南 p53の話で面白いなって、聞いてたんですけども。もう少し詳しく聞きたいのですが、例えば口腔がんではp53っていうのはやっぱり欠損している場合が多いんですか。

新垣 そうですね、大体60~70%くらいは変異があるといわれています。

木南 その変異も2種類あって、いわゆるポイント・ミューテーションを起こしてドミナント・ネガティブになっているタイプと、両方欠損している場合がありますよね。で、そういう患者さんを二つに分けたときの決定だと当然やり方が変わってくるはずですよ。

新垣 そこまではちょっとよくわかりませんが。

木南 そしたら何か色々やられる必要があるような気が……。

新垣 そうですね。口腔に関してはまだまだこれからだと思います。

司会 血中で測れる遺伝子関連物質の珍しい例なんじゃないかな。そろそろまとめの討論に入りたいと思います。まだご質問たくさんあるようには思いますが、申し訳ございません。今日は図らずもと申しますか、図ってと申しますか、時代を反映して遺伝子中心のお話になっ

たわけです。たしかにこれから遺伝子レベルでの診断・治療が中心になっていくのですが、もう一つ私が期待しておりますのは糖鎖なんですね。私自身も実験でやっていて非常に面白くて奥が深いなど。で、かつ得体が知れないと思うものですから。今日は糖鎖のご専門でいらっしゃる青柳先生がおいでですので、最近の出来事として糖鎖がこれからもう少し診断あるいは治療に役に立つ側面、あるいはそのような研究がないのかちょっと教えていただけませんか。

青柳 私自身あまりよく勉強していないので、先生にきちんとお答えできるかわかりませんが、今いろんな腫瘍マーカーが検査レベルでできるようになってきました。で、その中で糖鎖抗原を標的としたモノクローナル抗体を用いた腫瘍マーカーが多くなったと思います。昔はがんの組織を免疫して正常で吸収して残ったものを使ったのですが、がん組織を直接免疫してモノクローナル抗体を多く得て、その一個一個の抗体をアッセイするやり方に変わってきたわけですね。それで、そういう技術が発達したことによって逆に、モノクロが先、これはいろんな検査の企業とかそういう競争からだと思うんですけど、実際にその抗体はできてるわけですけど、その本体がわかっていないというのが相当数あると思うんです。CA19-9なんかは最初に対応抗原がわかったわけですけど、最終的にはルイス A 型のところにシアル酸がついたものであるということがわかった訳です。まだ現在いわれてる、検査として認められてる中で、はっきりその標的抗原とかそういうものがまだはっきりされてないというのが相当数あると思います。それからそれがわかることによって、例えばルイス X なんかの場合は、接着因子が対応抗原である事がわかってきますと、結局そういうものが陽性だということは転移しやすいとかそういうことが理論的に予想がつくとかそういうようなことで、これからおそらく今分かってる中の相当数の対応抗原がわかってくることによって、もう少しがんの転移のメカニズムから、それを防止する方法とか、そういうところまで踏み込んで、もうちょっといろんなことがわかってくるように思います。それから先生おっしゃった、糖鎖抗原を作る側の問題、例えば糖を転位する酵素、我々は AFP の場合はそういう糖鎖を作る方の酵素のことを、それからその酵素をレギュレートする遺伝子の方に入っていくと、木南先生にいつも怒られてるんですけど、お前はフェノタイプばかりやってるっていう風にお叱りを受けてるんですけど、実際フェノタイプをやってる方が非常にわかりやすくて、どんどん酵素学的な背景に入っていくとわからなくなり、遺伝子発現をみるとさらにわかりにくくなっていくっていう、まあおそらくやり方がまだ完全にきっちりしていないという点があると思うんですけど、まだ我々はこれか

らやるのがたくさんあるな、という風に考えているのが実情です。

司会 ありがとうございます。最後に私から青柳先生も含めて演者の方々どなたでも結構ですがお聞きしたいんですが、がんは突き詰めて考えますと運命を決するのは、転移するかしないかということだと思ふんですね。転移しなければ自然に治っていくのは事実です。となりますと、転移を早期に予測できたら、医学は進歩するんだと思ふんですが、転移の話は新垣先生が強調されてましたし、それから転移を決めるのは青柳先生がおっしゃった糖鎖が関係していて、細胞の接着分子が大きく関与しているだろうということがわかっています。その接着分子のいくつかは糖鎖そのものなわけですが、そういう立場から何かこれから新しい展開は期待できないのでしょうか。

青柳 私どもが現在やっているのは、例えば肝がんの移植をやった患者さんにつきまして、最終的にがんが再発してくる場所は肝臓、植え替えた肝臓に再発してくるわけなんですけど、そうすると血液中にがん細胞が回るとしか考えようがないわけですね。その時の血液を取ってきてみてその有核細胞分の中のテロメラーゼ活性とか AFP のメッセンジャーを測ると、そういうのがやはり陽性に出るのは相当予後が悪いという結論です。そして、サイトケラチンとかいろんな上皮性細胞と結合する抗体カラムでそのがん細胞だけを集めるっていうような方法論もやっているんですけど、そういうカラムを通すことによってがん細胞だけを吸着してしまえば治療に結びつく可能性があるっていうようなことを現在考えております。

司会 ありがとうございます。何かそれ以外でどなたかも一つくらい発言があればお話いただいて、それで終わりにしたいと思いますがいかがでしょうか。演者の先生方からでも結構ですし、フロアからでも結構です。よろしいでしょうか。こんなに難しい問題は短時間で結論など出るはずありませんが、今日いろんなことを教えていただいて、少しわかったような気がしてまいりました。過去 10 年間あまり大きな進歩がなかったと申し上げてしまいましたが、これからの 10 年間で大きな進歩があるのではないかと期待が持てるようなお話を伺うことができたように思います。特に今日ご講演いただいた 4 名の先生方はいずれもこの道のご専門家でいらっしゃいます。がんの血液診断というのは血液一滴でがんを診断したい、欲を言えば予防したいわけで、そんな方向でぜひ学問が進歩していくように期待しております。これを締めとしまして今日のシンポジウムを終わりにさせていただきます。どうぞ長時間ご討論にご参加いただきましてありがとうございました。