

Placental anemia-inducing factor (PAIF)に関する研究(第15報)

—胎盤, 癌組織ならびに各種疾患々者血清中の

PAIF 共通抗原物質—

弘前大学医学部第2外科 (指導: 小野慶一教授, 大内清太名誉教授)

井上 茂章 藤田 正弘 伊藤 隆夫 藤井 昌彦
遠藤 正章 佐藤 新一 棟方 博文 今 充

STUDIES ON PLACENTAL ANEMIA-INDUCING FACTOR (PAIF)— REPORT 15— ISOANTIGENIC SUBSTANCES IN THE PLACENTAL, CANCEROUS TISSUES, AND SERA OF PATIENTS WITH OR WITHOUT MALIGNANT TUMOR

Shigeaki INO-U-E, Masahiro FUJITA, Takao ITOH,
Masahiko FUJII, Masaaki ENDOH, Shinichi SATOH,
Hirohumi MUNAKATA and Mitsuru KONN

2nd Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine

(Directors: Professor Keiichi ONO and Emeritus Professor Kiyota OH-UTI)

胎盤および癌, 非癌組織中の PAIF 共通抗原物質 (以下 PAIFs) をポリアクリルアミドゲル電気泳動 (以下 PAGE) で追求した。

ついで癌, 非癌12症例の血清 PAGE 陽極側分画中の PAIFs と, 同じく癌, 非癌11症例の血清 PAGE-PAIF パターンを検討した。

胎盤組織ムコ蛋白分画 (以下 P-62) では少くとも4個, 胃癌および転移性肝癌ムコ蛋白分画 (以下 MK-62, CL-62) では3個の PAIFs が認められ, MK-62ならびに CL-62では PAIF の移動度 $R_f=43$ よりも陽極側の PAIFs が高い活性を示した。血清 PAGE 陽極側分画は癌疾患群で高値をとり, PAGE-PAIF パターンは癌6例を含む7症例で陽極側偏位または幅広パターンを呈した。癌の診断上, 血清総 PAIF の他に PAGE パターンの観察も有用なこととおもわれた。

索引用語: Placental Anemia-Inducing Factor (PAIF), 癌関連抗原, 共通抗原物質, ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (PAGE)

はじめに

胃癌をはじめとする悪性腫瘍患者にみられる貧血の機序について, 教室の大内らは胃癌胃液, 癌組織, 癌患者血清および尿中に催貧血性ムコ蛋白分画を証明し¹⁾, また癌組織と免疫学的, 生物学的に共通抗原性を有する胎盤組織についてもそのムコ蛋白分画 (P-62) は催貧血分画であることを示してきた²⁾。

この P-62 から精製単離された PAIF を利用したラジオイムノアッセイ (以下 RIA) で, 担癌患者血清 PAIF 値は対照群に比べて有意に高値をとる³⁾。しかしながら, 非癌患者, 健常者群にも少からず PAIF は認められることや, P-62 から PAIF への精製過程において, 免疫学的精製比と重量精製比との間に解離がみられる (それぞれ66.7および250) ことより, P-62 には PAIF の共通抗原物質が存在するであろうことが推察されていた⁴⁾。

今回著者らは, P-62, MK-62, CL-62, および胃潰瘍

組織ムコ蛋白分画(以下 MN-62)を試料として PAGE を施行したところ, MN-62を除いてそれぞれの組織ムコ蛋白分画中に PAIFs の存在を証明しえた,そこでその成績をふまえて,癌ならびに非癌患者個々の血清につき PAGE 陽極側分画中の PAIFs 濃度を求め,また PAGE-PAIF-RIA パターンを検討した. その結果, PAIF を用いる悪性腫瘍診断においてその診断能向上に資すると思われる成績を得たので報告する.

材 料

1. 組織ムコ蛋白分画

P-62は教室常用の酢酸バリウムエタノール分画法(図1)²⁾, PAIFはカラムクロマトグラフィーで精製した(図2)³⁾. このPAIFによるRIAで, 195症例の血清PAIF値を検討すると, 担癌患者術前群のPAIF値は対照群に対して有意に高値である(p<0.05, 図3). またPAIFの生理活性(溶血作用)を確認するため, 1/10容3.8%クエン酸ソーダ加家兎血液(77ml/kgwと仮定)へ, 注射用蒸留水0.1mlに溶解したPAIFをkg体重あたり0.07および0.007mg添加し, 上層に生ずる溶血帯(溶出ヘモグロビン層)の有無が検討された(図4). MK-62, CL-62, およびMN-62の作製法はP-62のそれと同様に行った. 収量は胎盤60個(1個あたりの

ホモジュネート約250g)に対しP-62 300mg, 胃癌組織ホモジュネート670g に対しMK-62 60mg, 転移性肝癌組織ホモジュネート500g に対しCL-62 56mg, 胃潰瘍組織ホモジュネート870g に対しMN-62 66mgであった. なお胃癌1症例あたり組織ホモジュネートは2~50g, 胃潰瘍1症例あたりでは5~20gのホモジュネートが得られた.

2. PAGE 陽極側分画検討用血清

患者個々の血清 PAGE 陽極側分画中の PAIFs 濃度を検討するために, 癌症例 5 (胃癌 3, 結腸癌 1, 直腸癌 1), 非癌症例 7 (妊娠 2, 胃潰瘍 2, 十二指腸潰瘍 1, 健常者 2) 計 12 症例の血清を対象とした. 妊娠

図3 血清PAIF値

健常者47.2±19.9ng/ml (m±SD, n=19), 自己免疫疾患33.3±22.9ng/ml (n=6), 胃, 十二指腸潰瘍93.7±53.7ng/ml (n=28), 妊娠120.6±76.1ng/ml (n=15), 結核158.2±72.3ng/ml (n=11), その他の良性疾患79.4±35.6ng/ml (n=33), 悪性腫瘍(術前)204.4±177.6ng/ml (n=63), 悪性腫瘍(術後2ヵ月)82.5±48.8ng/ml (n=20)

図1 胎盤組織分画法

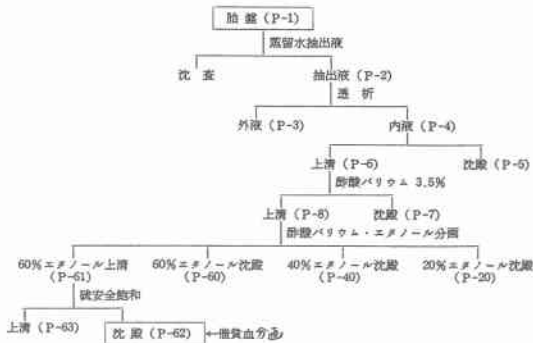


図2 PAIFの精製

P-62 : 300 mg
↓
DEAE — セルロース カラム クロマトグラフィー
↓ IEP*, H**
CM — セルロース カラム クロマトグラフィー
↓ IEP*, H**
CM — セルロース カラム クロマトグラフィー
↓ IEP*, H**
ゲル濾過 (セファデックス G-75)
↓ IEP*, H**
PAIF : 1.2 mg
*IEP : 免疫電気泳動
**H : 溶血活性

AIF (ng/ml)

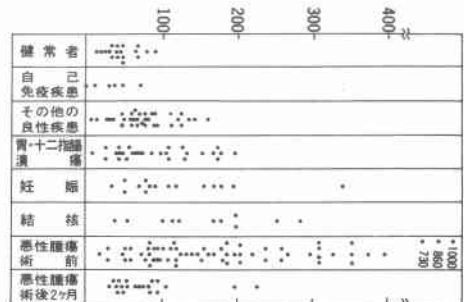
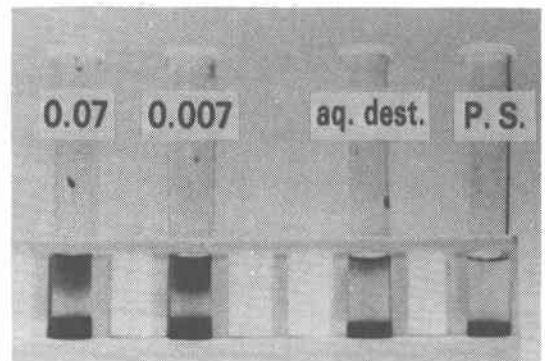


図4 試験管内家兎赤血球溶血反応
0.07 : PAIF 0.07mg/kg, 0.007 : PAIF 0.007mg/kg, aq. dest. : 蒸留水, P.S. : 生理的食塩水



例はいずれも8カ月であった。採血は早朝空腹時に抗凝固剤を用いずに行い、室温放置にて血清を分離、使用に供するまで-20℃で保存した。

3. PAGE-PAIF-RIA パターン検討用血清

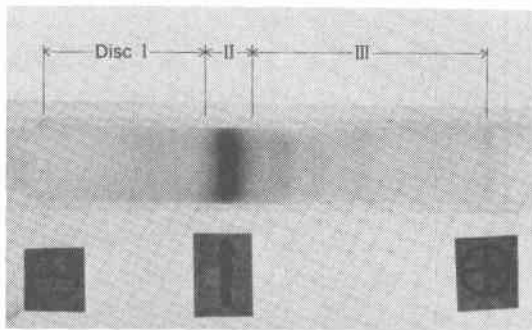
患者おのおのの血清 PAGE-PAIF-RIA パターンの検討のため癌7例(胃癌3, 直腸癌2, 胆管癌1, 食道癌1), 非癌4例(胃潰瘍2, 慢性腎不全1, 健常者1)の計11症例を対象とした。採血条件, 保存条件は前記の血清の場合と同様とした。

方 法

PAGEの条件は Davis の原法⁶⁾に準拠し, 5mM トリスグリシン緩衝液 (pH 8.3) と7.5%ゲルを用いて, カラム1本あたり2 mA の定電流で, 4℃のもと約80分間の泳動時間とした。すなわち PAIF, P-62, MK-62, CL-62ならびに MN-62は分離用ゲル陰極端から bromphenol blue (以下 BPB) までの距離が34.5mm となった時点まで泳動させ, ゲルを1.5mm 間隔で23ブロックに細切し, 蒸留水0.5ml で抗原物質を抽出した⁷⁾。ついでこの抽出液について RIA を施行した, RIA は¹²⁵I-PAIF を用いる二抗体法で行った (標準抗原: PAIF, 第1抗体: 抗 P-62家兎抗血清, ヒト AB 型血清で吸収, 第2抗体: 抗家兎 IgG 山羊血清)⁴⁾。

血清 PAGE 陽極側分画中の PAIF ないし PAIFs 濃度の検討に供した試料血清は100μl を用い50% sucrose 20μl を加えて前記の条件のもとに泳動した。ついでゲルを3分画に分けた。すなわち著者らによる PAIF の相対移動度 (Rf) 41⁵⁾, 43 (本文中で報告) の結果をふまえて, Rf=42 を中心として陽極および陰極側へとそれぞれ5%ずつをとり Disc II (Rf=37~47) とした。これより陰極側を Disc I (Rf=0~36), 陽極側を Disc III (Rf=48~100) とした (図5)。Disc I,

図5 血清 PAGE 陽極側分画 (Disc III)



Rf=42

II, III からの PAIF ないし共通抗原物質抽出は蒸留水 2.0ml で40時間をかけて行い, 抽出液の PAIF-PIA を施行後, 血清1ml あたりの濃度に換算した。PAGE-PAIF-RIA パターン検討用に供した血清は300μl を用い, カラムあたり4mA, 泳動時間3時間と条件を変更して泳動した。比重を増すための sucrose は添加しなかった。ゲル陰極端から BPB までの距離が34.5mm となるまで泳動させた後に, ゲルを1.5mm ずつ23ブロックに細切し, 各ブロックごとに蒸留水0.5ml で PAIF (ないし共通抗原物質) を抽出, その濃度を RIA で測定し血清 PAGE-PAIF-RIA パターンを求めた。

結 果

1. PAIF, P-62 の PAGE

PAIF 0.001mg 負荷泳動後の抽出液 RIA によると, ブロック No. 10すなわち相対移動度43の位置に PAIF は泳動された(図6)。つぎに P-62 を試料としてカラム1本あたり0.025mg を負荷したところ, ブロック No. 10すなわち相対移動度43を中心として幅広い範囲で活性が認められ, ブロック No. 7, 9, 12の部位には変曲点が存在した(図7)。泳動には leading や tailing の現象が出現することがあるため, これら活性を

図6 PAIF の PAGE-RIA パターン

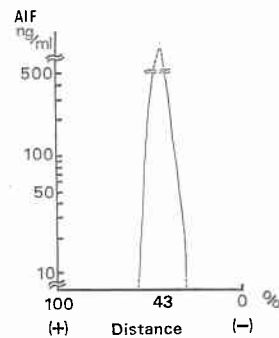
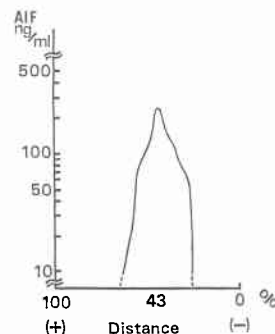


図7 P-62 の PAGE-RIA パターン

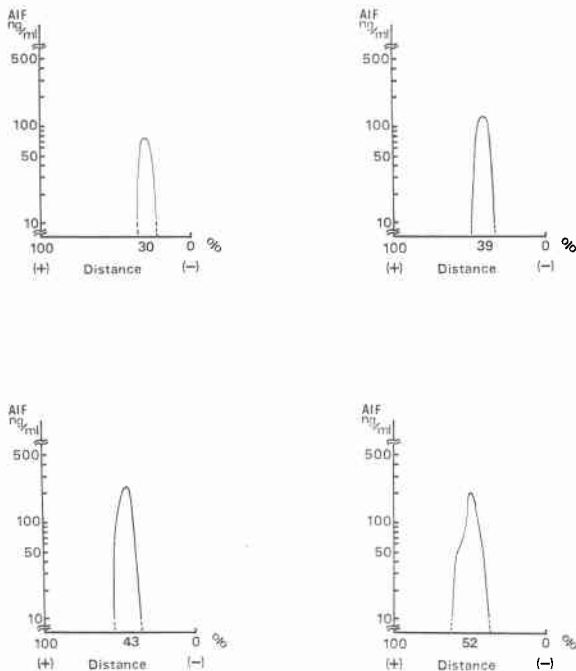


示したブロックについて、その正確な泳動位置を確認する必要がある。したが、各ブロック抽出液を試料として再度 PAGE を行い、ゲルを23ブロックに細切し、各ブロック抽出液について RIA を施行した。しかし、いずれのブロックの値も RIA の検出下限以下であった。

そこで、ブロック毎にカラム12本分の抽出液を集め、minicon B 15 concentrator (Amicon far East Ltd.) で5倍に濃縮した後、それを試料（以下抽出濃縮液）として再び PAGE を行い、得られた23ブロックの各抽出液について RIA を施行した。その結果、ブロック No. 7抽出濃縮液で再泳動した場合には、同じくブロック No. 7すなわち相対移動度30の位置に活性を認め、その陽極、陰極側に leading や tailing 現象はみられなかった。さらにブロック No. 9, No. 10, No. 12抽出濃縮液でも、再泳動後それぞれ同一部位すなわち相対移動度39, 43, 52に活性を認め、他の泳動位置には活性は認められなかった(図8)。またブロックごとにカラム120本分の抽出液を集め抽出濃縮液としたのち

図8 P-62の各ブロック PAGE-RIA パターン

- a: ブロック No. 7
- b: ブロック No. 9
- c: ブロック No. 10
- d: ブロック No. 12



再泳動を行い、得られたゲルをアミドブラック固定染色液で染色すると、それぞれ RIA で活性を有する部位に染色帯が認められた(図9)。なおブロック No. 12の再泳動後パターンではブロック No. 15の部位に変曲点をさらに含んでいる。そこで初めに戻り、ブロック No. 15抽出濃縮液を再泳動後 RIA を施行したところ、得られた23ブロックのいずれにも活性は認められなかった。しかるにアミドブラック染色ではアルブミン領域に相当する相対移動度60~70にわたる幅広いバンドが認められ、変曲点を与えた原因はこのアルブミン領域物質による影響と示唆された。

2. MK-62, CL-62およびMN-62分画の PAGE

ついで、P-62と同様の精製法により得られた胃癌組織からの MK-62, 肝転移（主として胃癌）組織からの CL-62, 対象として胃潰瘍組織よりの MN-62を用い、カラムあたりそれぞれ1.0mg, 0.5mg, 1.0mgを負荷して PAGE を施行、23個のブロック抽出液について RIA を行なった。その結果、MK-62では相対移動度30, 43, 52の部位に(図10)、CL-62では30, 39, 47の部位(図11)に泳動される共通抗原物質の存在が示唆された。これらの泳動位置が真の泳動位置であるか否かは P-62の場合と同様に全後検討する必要がある。両者とも、相対移動度43を示す PAIF よりもさらに陽極側に泳動される部位の活性が高値を呈することも示唆された。MN-62では共通抗原物質の存在は RIA の検出レベル以下であり確認できなかった。

3. 血清 PAGE-PAIF 陽極側分画

測定結果を Disc (I+II+III) ng/ml (総血清 PAIF 値) および Disc III ng/ml (陽極側分画 PAIF 値) で示した(表1)。Disc (I+II+III) の血清 PAIF 分布と Disc III のみのそれを比較すると、Disc III のみの場合、疾患分離度が向上する結果を得た(図12)。すなわち癌患者血清では PAIF の泳動位置よりも陽極側に泳動される PAIFs が相対的に多くなる傾向を示した。

4. 血清 PAGE-PAIF-RIA パターン

前述の成績をふまえて、個々の患者血清 PAGE-PAIF-RIA パターンを求めた。使用した血清の症例は計11例で、それぞれの血清総 PAIF は胃癌の3例で74, 92, 160ng/ml, 直腸癌の2例では18, 38ng/ml, 胆管癌, 食道癌の各1例はそれぞれ100, 210ng/ml, 胃潰瘍の2例は44, 60ng/ml, 慢性腎不全, 健常者のおのおのは250, 32ng/mlであった。これら11症例の血清を泳動させた後、細切した23個のゲルブロックの抽出液 PAIF 活性を RIA で測定し PAIF-RIA パターンとした(図

図9 P-62の各ブロックアミドブラック染色像

- a: ブロック No. 7
- b: ブロック No. 9
- c: ブロック No. 10
- d: ブロック No. 12

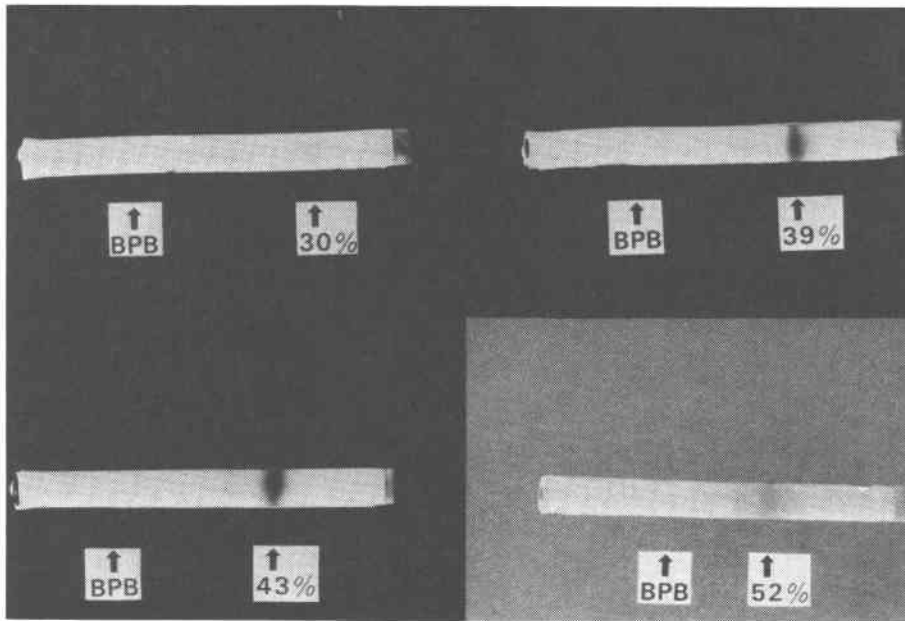


図10 MK-62の PAGE-RIA パターン

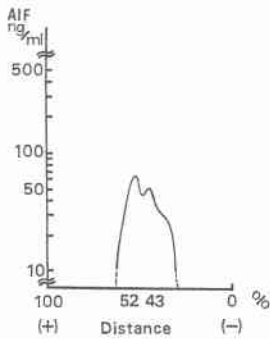
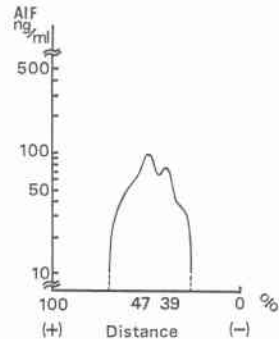


図11 CL-62の PAGE-RIA パターン



13).

これらのパターンのうち、単峰性の泳動パターンは、健常者1、胃潰瘍2、直腸癌1の計4症例に認められた。その他の7例では、主ピークがPAIFの泳動位置よりも陽極側へと偏位したものが3症例(胃癌、食道癌、慢性腎不全各1例)、幅広のパターンをとり陽極側共通抗原物質の出現をみたものが4症例(胃癌2、直腸癌、胆管癌各1例)であった。結局、担癌症例では

7例中6例(86%)に前記所見(主ピークの陽極側偏位、又は陽極側共通抗原物質の出現)を認めた。単峰性であった直腸癌の1例では、血清総PAIF値が18 ng/mlと全症例中最も低値を示していた。一方、非癌および健常者例では4例中、慢性腎不全の1例(25%)に上記所見を認めたが、他の3症例(胃潰瘍2、健常者1)ではいずれも単峰性のパターンを示し、陽極側偏位の所見はみられなかった。

図12 血清 AIF 分布

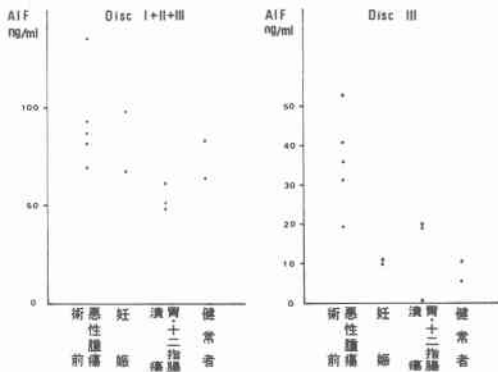


表1 血清 AIF 値

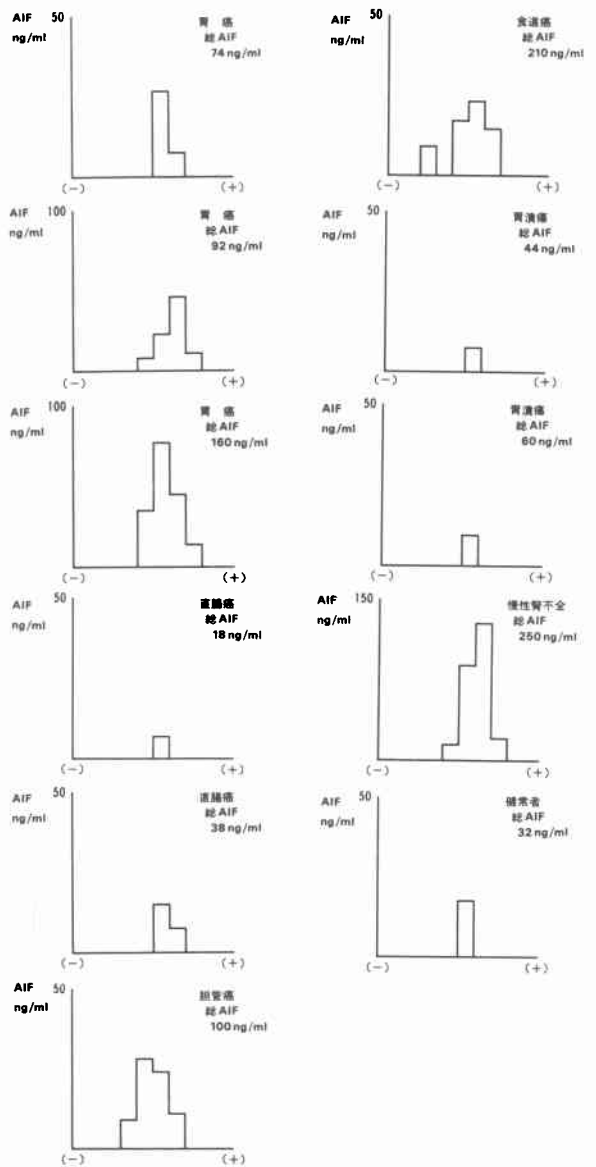
No.	疾患	AIF (ng/ml)	
		DISC(I+II+III)	DISC III
1	結腸癌	134.9	52.8
2	直腸癌	81.4	19.2
3	胃癌	92.4	40.8
4	胃癌	86.4	31.2
5	胃癌	69.6	36.0
6	妊娠	97.4	11.0
7	妊娠	67.0	10.0
8	胃潰瘍	61.2	0
9	胃潰瘍	48.0	20.4
10	十二指腸潰瘍	50.8	19.2
11	健常者	82.5	5.7
12	健常者	63.8	10.8

考 察

Bergstrand⁹⁾により α -フェトプロテイン (以下 AFP) が報告されて以来、癌の免疫学的診断法には多くの関心が寄せられてきた。しかるに AFP, 癌胎児性抗原 (以下 CEA) をはじめとする癌関連抗原を利用した診断法の成績をかんがみるに、その評価はあと一步の感を呈しているといえる。石井¹⁰⁾によると、比較的臓器特異性を有する AFP, CEA などの利用に加えて、悪性腫瘍全般に普遍的とされる免疫学的診断法の必要性も強調されている。

教室の大内は、癌患者に少からず認められる貧血に着目し、担癌患者体液、癌組織ならびにこれらと生物学的、生化学的に少からず共通性を有するとされる人胎盤組織について催貧血分画を追求してきた。その結果、癌患者体液(胃癌患者胃液、血清、尿)、胃癌組織ならびに人胎盤から得られるムコ蛋白分画(62分画)は催貧血作用(溶血性貧血)を有することを明らかにし¹¹⁾、また癌由来の62分画と胎盤由来の62分画(P-62)とは免疫学的に共通抗原性を有し、ともに免疫泳動上

図13 個々の患者血清 PAGE-PAIF-RIA パターン



IgA ないし IgM 領域に特徴的な沈降線を生ずることを指摘した¹¹⁾。P-62を用いる悪性腫瘍の免疫学的診断の可能性がかくして示唆されていたため、微量定量を目指し著者らはP-62の精製に着手し、PAIFを精製単離しえた⁹⁾。このPAIFと抗P-62家兎血清を利用するRIAによると、健常者群では100ng/ml, 良性疾病群では200ng/ml以下の血清PAIF値をとる症例が多く、一方悪性腫瘍群のPAIF値は健常者域から200ng/ml以上の広い範囲にわたって分布している。すなわち悪

性腫瘍患者血清 PAIF 値は、健常者ならびに良性疾患患者のそれに比べて高値をとる傾向があり、PAIF-RIA は新しい悪性腫瘍診断法となりうるものとおもわれた。しかるに、P-62から PAIF を精製する過程において免疫学的精製比 (66.7) と重量精製比 (250) との間には解離がみられるため、P-62分画中には PAIF の共通抗原物質が存在するであろうと推察され、また健常者ならびに良性疾患群にも少からず血清 PAIF は検出されることにより、流血中にも PAIF の他に PAIF 類似共通抗原物質が存在するであろうと考えられていた⁴⁾。そこで著者らは62分画を用いて PAGE を施行することにより、PAIFs の存在を証明することを試みたところ、P-62には少くとも4つの PAIFs が認められ、また MK-62, CL-62にも PAIFs の存在が示唆された。しかもこれら癌材料ムコ蛋白分画では Rf=43を有する PAIF よりもさらに陽極側に泳動される部位の活性が高値を示していた。すなわち癌材料からの AIF は、PAIF の泳動位置よりも陽極側へと偏位する可能性が示された。

健常者および良性疾患患者血清中にも PAIF は検出されることや、癌患者でも低い PAIF 値を示す症例が認められることを考慮すると、血清総 PAIF 値の他に亜分画を検討することもまた重要とおもわれる。その意味で、癌材料ムコ蛋白分画において PAIF 活性の高値をとる部位が陽極側へと偏位する実験成績は示唆に富むことであった。これをふまえて、個々の症例につき施行した PAGE によれば、癌患者血清中の AIF は非癌症例のそれに比べて陽極側、Disc III に多く泳動され、また幅広い泳動パターンを有する傾向であった。

AFP, CEA をはじめ癌関連抗原として報告されているものの多くは PAGE 上、陽極側 (酸性側) に泳動され、免疫抑制性酸性蛋白 (IAP) もその代表といえる¹²⁾。わずかに塩基性胎児性蛋白 (BFP)¹⁰⁾ が陰極側に泳動されるものとして注目されており、PAIF も陰極側 (塩基側) に泳動される癌関連抗原とされてきた。しかし癌組織ムコ蛋白分画では、PAIF 活性の高値を示す部位は PAGE 上、PAIF の泳動位置よりもさらに陽極側に偏位しており、また個々の患者血清でも癌患者症例では同様の傾向であった。しかるに非癌患者血清では、陽極側偏位のみられない単峰性のパターンを有する傾向をとった。癌患者の1症例 (直腸癌、総 PAIF 18ng/ml) は単峰性の非癌患者パターンを示し、良性疾患である慢性腎不全 (総 PAIF 250ng/ml) の1

症例は癌患者血清パターンを示した。前者については、血清総 PAIF 値が低くそのため陽極側の PAIFs も少なく、また幅広のパターンを与える共通抗原物質も同様に少量で、検出感度以下であったためかとも推察された。後者については腎クリアランス低下による流血中の PAIF、ないしは PAIFs の増量が考えられ、これら慢性腎不全患者における血清総 PAIF の高値は教室伊藤により検討されている¹³⁾。一般に癌関連抗原の血中濃度は幾つかの因子により規定され、①腫瘍での産生量、②血中への移行すなわち脈管侵襲度③体液クリアランス (肝クリアランス、腎クリアランス) ④免疫複合体の形成、などが挙げられている。そのため異常値を示す血中濃度に関しては常にこれらの因子を考慮してみる必要がある。

PAIF は PAGE でやや wide spread な染色帯を有するため、いまだ heterogeneity との可能性も示唆されるが、むしろこのような polydispersity は CEA¹⁴⁾、pancreatic oncofetal antigen (POA) sulphoglycoprotein¹⁶⁾ などをはじめとするこの種糖蛋白の特徴であり、その主たる原因はシアル酸にあるとされている。すなわち、CEA においてはノイラミダーゼ処理した標品はより一層 homogeneous band を示し、かつ narrower band を呈すると報告されている¹⁴⁾。以上からも PAIF は PAGE 上では単一と判断されている。CEA の heterogeneity については抗 CEA 血清の吟味による詳細な解析がなされており^{17)~19)}、PAIF についても今後は抗体側からのアプローチがなされるべきと考えられ、その一環としてモノクローナル抗体の手法を活用した発展が望まれる。さらに陽極側へと移動される PAIFs が真に癌に特徴的な AIF であるのか、また生理活性としての催貧血作用をあわせ有するののかも、今後の検討を要する課題である。癌の診療上、決定的な腫瘍抗原がいまだ見いだされていないことから、幾つかの腫瘍マーカーを組み合わせた combination assay が行なわれているのが現況であり、われわれもより癌に特徴的な AIF を追求する一方、PAIF ならびに PAIFs を用いる combination assay をも目指している。その際には PAIF に加え本研究で明らかにされた陽極側共通抗原の採用を考慮することが妥当と思われる。

免疫抗原としての特性に加えて、他の腫瘍関連抗原では言及されていない生理活性、すなわち催貧血作用 (溶血性貧血) は PAIF の特徴であり、この特徴をも利用する診断体系の進展が望まれ、そのために鋭敏、迅

速かつ簡便で微量測定可能な催貧血作用検出手段の開発が急がれている。

まとめ

癌関連抗原 PAIF についてわれわれの得た成績は次のごとく要約される。

1. PAGE によると胎盤組織ムコ蛋白分画には少くとも4コ、また胃癌、転移性肝癌組織ムコ蛋白中にはそれぞれ少くとも3コの PAIFs の存在が示唆され、癌組織に特徴的な PAIFs は、PAIF (Rf=43) よりもさらに陽極側へと泳動される。

2. 癌、非癌を問わず、流血中には PAIF ないし PAIF の共通抗原物質が存在する。

3. 癌患者では血清総 PAIF が高値を示すことが多く、低値をとる場合にも幅広い陽極側偏位パターンをとる傾向があり、癌の診断上有用となりうる。

本論文の要旨は第24回日本消化器外科学会総会で発表した。

文 献

- 1) Oh-uti K, Shindo K, Tamura T et al: The influence of anemia inducing organ extracts on osmotic fragility of the rabbit red cells in vitro. *Tohoku J Exp Med* 95: 393-402, 1968
- 2) Oh-uti K, Shindo K, Mikami T et al: Extraction of anemia-inducing substance from the human placenta and its chemical nature. *Tohoku J Exp Med* 95: 369-377, 1968
- 3) Oh-uti K, Ino-u-e S, Minato S: Purification of an Anemia-Inducing Factor from human placenta and its application to diagnosis of malignant neoplasms. *Cancer Res* 40: 1686-1690, 1980
- 4) 井上茂章: Placental Anemia-Inducing Factor に関する研究. 第5報 PAIF のラジオイムノアッセイ. *弘前医* 33: 37-52, 1981
- 5) 井上茂章: Placental Anemia-Inducing Factor に関する研究. 第3報 PAIF の精製並びに物理化学的性状. *弘前医* 33: 1-22, 1981
- 6) Davis BJ: Disc electrophoresis II Method and application to human serum proteins. *Ann NY Acad Sci* 121: 404-427, 1964
- 7) 棟方博文: 悪性腫瘍と貧血に関する研究第 XXVI 報 Disc 電気泳動法による人胎盤催貧血因子の分画研究. *弘前医* 30: 417-438, 1978
- 8) 江頭 暁: 液体クロマトグラフィー理論と実際. 初版, 東京, 三共出版, 1975, p25
- 9) Bergstrand CG, Czar B: Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest* 8: 174, 1956
- 10) 石井 勝: ベイジックフェトプロテイン. *医のあゆみ* 106: 273-281, 1978
- 11) Oh-uti K, Shindo K, Numata T: Immunological investigation on the common antigenicity between anemia inducing substance in cancerous gastric juice and in human placenta. *Tohoku J Exp Med* 96: 151-159, 1968
- 12) Tamura K, Shibata Y, Matsuda Y et al: Isolation and characterization of an immunosuppressive acidic protein (IAP) from ascites fluids of cancer patients. *Cancer Res* 41: 3244-3252, 1981
- 13) 伊藤隆夫: Placental Anemia-Inducing Factor に関する研究. 第7報. 各種疾患552例における血清 AIF 値の測定と検討. *弘前医* 34: 108-130, 1982
- 14) Banjo C, Freedam SO, Gold P: Physical chemistry and immunochemistry of CEA: Role of the protein portion of the molecule in determining tumor antigenicity. *Ann N Y Acad Sci* 259: 382-385, 1975
- 15) Gelder FB, Reese CJ, Moosa AR et al: Purification, partial characterization, and clinical evaluation of a pancreatic oncofetal antigen. *Cancer Res* 38: 313-323, 1978
- 16) Hakkinen IPT: An immunochemical method for detecting carcinomatous secretion from human gastric juice. *Scand J Gastroenterol* 1: 28-32, 1966
- 17) Neveu T, Staebler D, Chavanel G et al: Study of the antigenic cross reactivity between carcinoembryonic antigen and Nonspecific cross reacting antigens (NCA and NCA 2). *Br J Cancer* 31: 524-527, 1975
- 18) Rogers GT, Searle F, Bagshawe KD: Heterogeneity of carcinoembryonic antigen and its fractionation by Con A affinity chromatography. *Nature* 251: 519-520, 1974
- 19) 小林康紀: 癌胎児性抗原 (CEA) に対する特異抗血清の作成法と、それを用いての CEA 抗原の heterogeneity の検討. *広島大医誌* 27: 715-719, 1979