JSCC eNewsletter
-News & Communications-
# 0010
2025.08.01
一般社団法人
日本臨床化学会
https://jscc-jp.gr.jp/

## ピットフォール研究専門委員会からの挑戦状　Challenge from Pitfall Research Committee（PiRC）

ピットフォール研究専門委員会
文京学院大学　濱田悦子
ピットフォール研究専門委員会委員長
徳島大学病院　三好雅士

長らくお待たせしてしまったが、「ピットフォール研究専門委員会からの挑戦状　Challenge from Pitfall Research Committee（PiRC：ピリック）」、1症例目の解答編をお届けする。

追加情報と解析結果を基に白熱したディスカッションを繰り広げていただけたであろうか。「挑戦状」の第1回ということで難解な症例であったかもしれない。正答できずとも、あれこれとお楽しみいただけていれば幸いである。

さて、第2回で提示したデータ解析により、本症例はLe(a-b-)であるにもかかわらず、CA19-9が増加していたことが判明した。

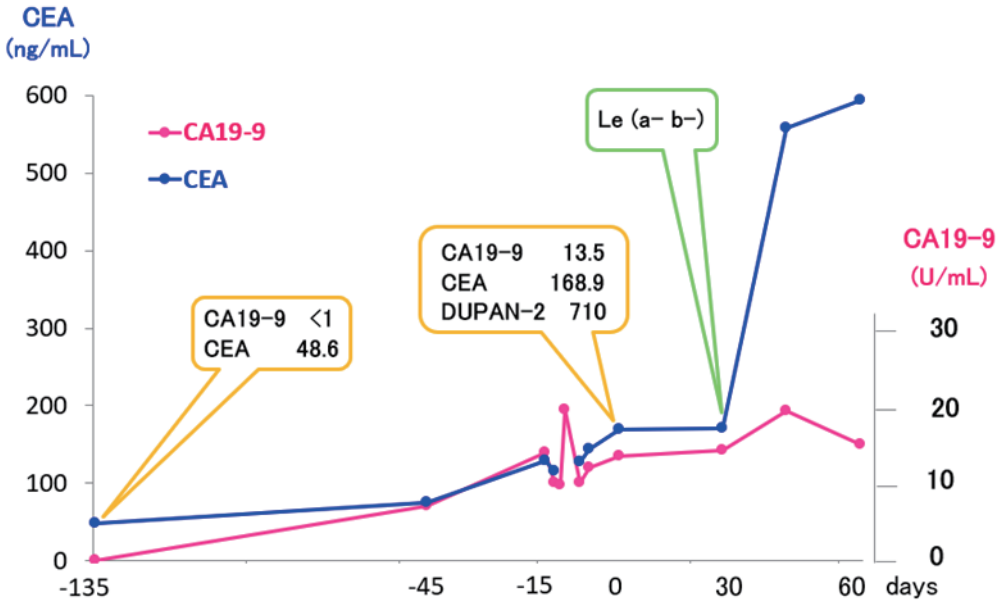


図1. 時系列および精査所見

最初に考えられるのはCA19-9測定系への影響であるが、ルーチン使用のModular Analytics E170 module（Electrochemiluminescense immunoassay）だけでなく、Lumipulse f（Chemiluminescence enzyme immunoassay）、Radioimmunoassay、いずれの測定系でも大きなデータの乖離がないことから、測定系に起因するものではないと考えた。また、CA19-9は、マウスモノクローナル抗体NS19-9で認識されるシアリルLea抗原（糖鎖抗原）である。CA19-9を含め、抗体NS19-9に反応する抗原が血中に存在している可能性が示唆された。

60 days

| CA19-9（U/mL） | | | CEA (ng/mL) | DUPAN-2 (U/mL) |
|---|---|---|---|---|
| Eモジュール[1)] | ルミパルスf [2)] | RIA[3)] | | |
| 14.9 | 19.5 | 35.9 | 594.0 | 650 |

1) Modular Analytics E170 module :
Electrochemiluminescense immunoassay (ECLIA) (Roche Diagnostics Co., Tokyo, Japan)
2) Lumipulse f : Chemiluminescence enzyme immunoassay (Fujirebio Co., Tokyo, Japan)
3) Radioimmunoassay (Centocor, ).

表1. 各測定法における測定値の比較

さらにCA19-9が癌組織で特異的に産生されている可能性を考え、Lewis[a]、Lewis[b]、CA19-9のモノクローナル抗体を用い該当患者の癌組織病理標本を免疫組織化学染色した。患者組織を陽性コントロールとともに染色した結果を図2に示す[1)]。

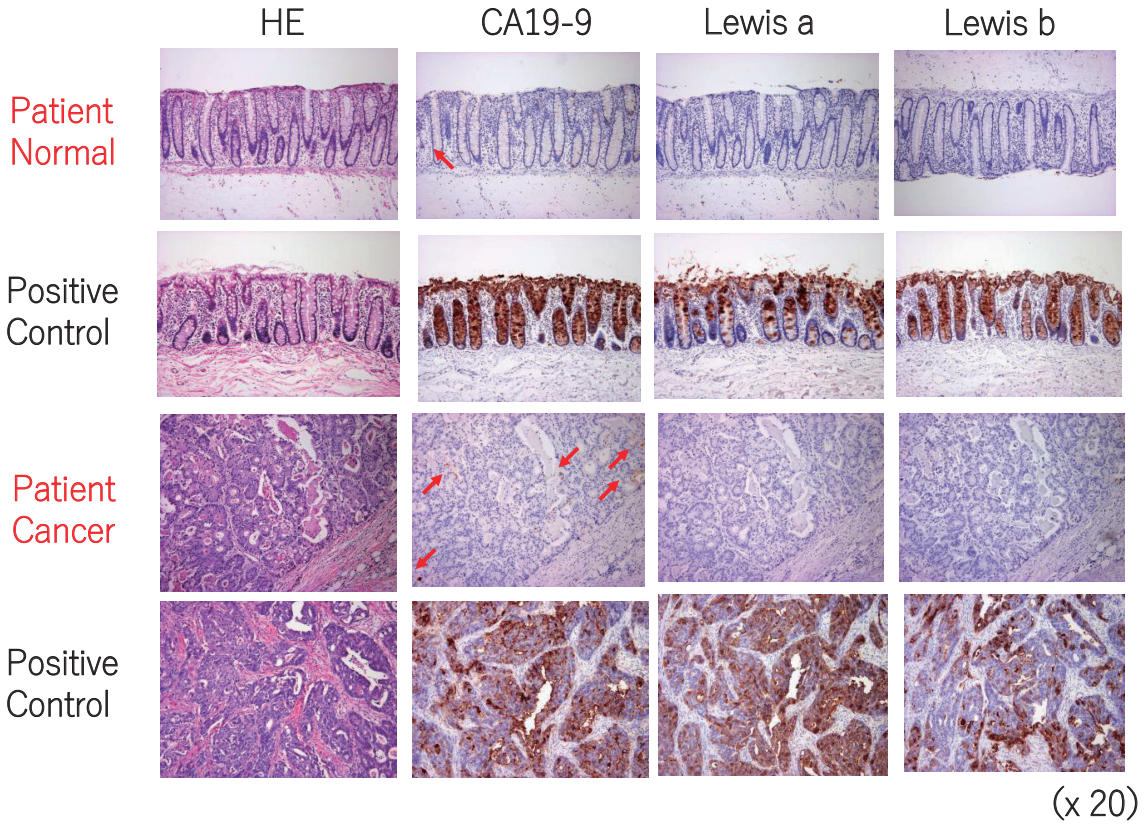


図2　免疫組織染色結果

CA19-9抗体において、正常組織では矢印で示した一部の大腸腺管粘液で弱陽性（偽陽性）があるものの陰性所見を示した。同様に癌組織でもほぼ陰性所見、ごく一部の腺腔内容に陽性所見を示したのみであった。また、Lewis[a]およびLewis[b]は共に陰性所見であった。免疫組織化学染色結果で正常組織と癌組織での明らかな差異は見出されなかったことから、CA19-9が癌組織で特異的に産生されている可能性は低いと考えられた。

この結果から、本症例はLe(a-b-)ではあるものの、元々のLewis酵素活性が残存しているという可能性を考えた。発癌によるCA19-9の上昇を生成経路から考えてみると、Lewis/Secretorの両酵素活性の関与が大きい。そこでこれらの遺伝子多型／変異を調べたところ、*FUT3(Lewis)*は$le^{59,508}$ *(le1)* and $le^{202,314}$のホモ接合、*FUT2(Secretor)*は$se^{357,385}$（sej）のホモ接合体と未報告の$se^{235}$のホモ接合体であった（図3[1)]）。

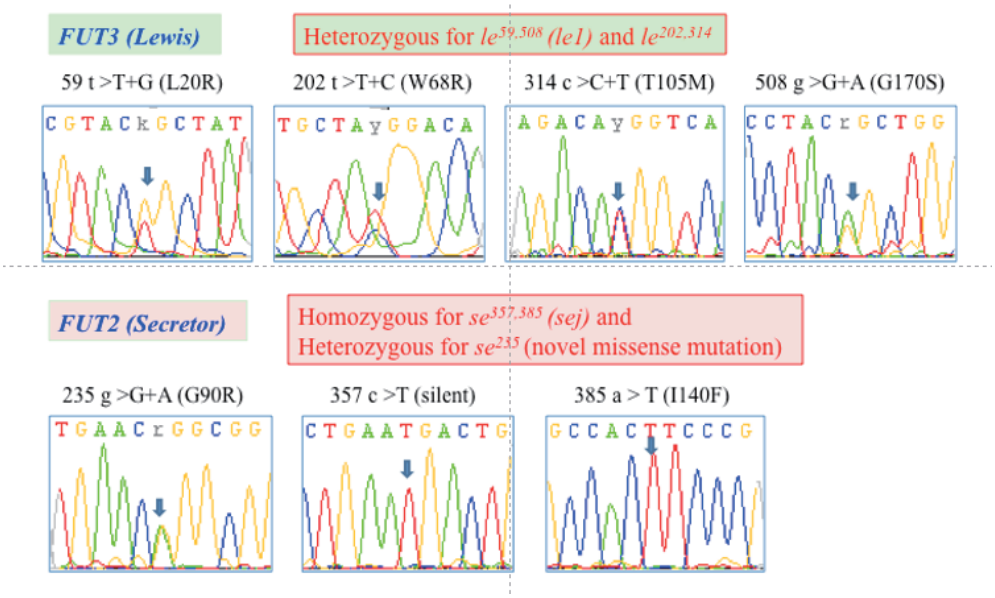


図3　DNA 配列解析結果

*Lewis/Secretor* 遺伝子の頻度を成松らの報告から引用すると、本例の *le1* は日本人の25%に認められ、酵素活性はない。$le^{202,314}$ の変異の頻度は、白人に14%、中国人に6.2%、台湾人に5.1%という報告があるが、日本人には見つかっていない[2)]。

*Sej* の酵素活性は日本人の41%に認められるポピュラーな多型で、活性は約3%残存すると言われているが、患者はホモ接合であり Secretor 酵素活性がほとんどないといえる。また、$se^{235}$ 変異は未報告変異である。遺伝子解析の結果から、本例は稀な変異を持ち、Lewis 酵素活性がなく、Secretor 酵素活性もほとんどない症例であると推測された。

図4に本例の1型鎖Le抗原生成経路における CA19-9 生成の仮説を示す。Se 酵素による H1 型糖鎖が産生される経路が滞っている場合、シアル酸転移酵素によりシアリルルイス C（sLec；DUPAN-2）が産生され、さらに残存している Lewis 酵素によって CA19-9 が僅かに産生されたものと考えた。すなわち、健常時または癌が小さく CEA などが低い時期における CA19-9 の基礎値はゼロであるが、癌が増大し CEA や DUPAN-2 が極端に上昇する時は、癌組織中に多量の前駆体の産生が増加し、sLec を介して CA19-9 が産生されたと推察した。従って、癌化における CA19-9 の上昇の有無には、*Secretor* 遺伝子多型が最も大きな影響を及ぼす因子であると結論づけた[1)]。

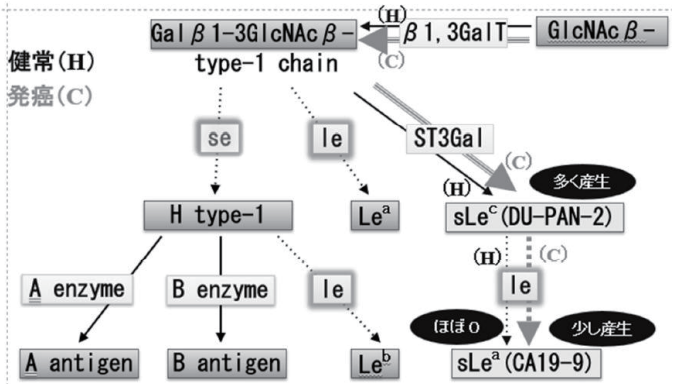


図4　本例の1型鎖Le抗原生成経路における仮説

**【検証結果】**

本症例は、Lewis 酵素のマイナーな遺伝型である $le^{59,508}$ *(le1)* と、$le^{202,314}$ によって、Lewis 酵素の活性が著しく低下しており、通常は CA19-9 が作られない「Lewis マイナス型」に分類される。しかし、発癌の影響によりその前駆体となる糖鎖が多く作られた場合、わずかに残存する Lewis 酵素活性によって、ごく少量の CA19-9 が生成され、血液型との不一致を生じた。

CA19-9 を評価する場合には、測定系のみならず *Lewis/Secretor* 遺伝子型をはじめとする他の要因も考慮する必要があると再確認した症例であった。

倫理承認：浜松医科大学倫理審査委員会（18-28）

**引用文献**

1)Hamada E, Taniguchi T, Baba S, Maekawa M: Investigation of unexpected serum CA19-9 elevation in Lewis-negative cancer patients, Ann Clin Biochem, **49**: 266-272, 2012.
2)Narimatsu H, Iwasaki H, Nakayama F, et al.: Lewis and Secretor Gene Dosages Affect CA19-9 and DU-PAN-2 Serum Levels in Normal Individuals and Colorectal Cancer Patients, Cancer Res, **58**: 512-518, 1998.

## ピットフォール研究専門委員会の活動

https://jscc-jp.gr.jp/?page_id=2911

ピットフォール研究専門委員会では、「ピットフォール研究専門委員会からの挑戦状　Challenge from Pitfall Research Committee（PiRC：ピリック）」の配信だけでなく、みなさまのピットフォール解析をお手伝いする様々な活動を展開している。

例えば、前回紹介した「ピットフォール解析マニュアル」は近日中に学会誌の別冊として刊行される予定であり、参考文献としてより広くご活用いただけるものと期待している。

「相談窓口対応事例一覧」や「ピットフォール事例集」は毎年ブラッシュアップを重ねており、同様の事例がないかを検索する際の手段のひとつとして役立つことだろう。

委員会設立当初より続く「ピットフォール相談窓口」では相談の申し込みを随時受け付け、想定される原因の提示や解析方法の提案・解析支援を行っている。さらに本年度の年次学術集会においては、現地での「出張相談室」の開設も予定している。ピットフォール相談窓口が、日常検査で遭遇した異常値について気軽に相談できる場でありたいと考える。

なお、これらの活動は学会ホームページに「ピットフォールサポート」として掲載されており、多数のアクセスをいただいている。是非一度、ご覧いただければ幸いである。

ピットフォールは昨今の検体検査におけるトレンドの中心である。日常検査の中から見いだされる“秘宝”とも言える知見を決して腐らせることなく、皆様のご期待に応えられるような委員会活動を展開し、更なる発展に努めていきたい。

ピットフォール解析の奥深い世界に、ぜひ多くの方々が関心を寄せ、新たな発見への一歩を踏み出されることを願っている。

次号でも、皆さまの知的好奇心に火をつける“挑戦状”を用意している。

乞うご期待あれ。

**ピットフォール研究専門委員会名簿**

| | | |
|---|---|---|
| 委員長 | 三好 雅士 | 徳島大学病院 |
| 副委員長 | 中野 恵一 | 北海道大学病院 |
| 委員 | 阿部 雅仁 | 栄研化学株式会社 |
| 委員 | 上田 一仁 | 関西医療大学 |
| 委員 | 長田　誠 | 国際医療福祉大学 |
| 委員 | 川崎 健治 | 千葉大学医学部附属病院 |
| 委員 | 小島 和茂 | 日本電子株式会社 |
| 委員 | 清宮 正徳 | 国際医療福祉大学 |
| 委員 | 菅野 光俊 | 福島県立医科大学 |
| 委員 | 細羽 恵美子 | 東京女子医科大学病院 |
| 委員 | 土筆 智晶 | 北里大学病院 |
| 委員 | 脇 雅宏 | ニットーボーメディカル株式会社 |
| 委員 | 石嶺 南生 | 信州大学医学部附属病院 |
| 委員 | 中沢 隆史 | 株式会社日立ハイテク |
| オブザーバー | 濵田 悦子 | 文京学院大学 |

## バナー広告掲載のお願い

本学会は、産官学が協調する学会で、学会員としては、医師、薬剤師、臨床検査技師などの医療従事者および臨床検査関連企業の社員が参加しています。そのため、情報の迅速な発信を目的としてホームページにバナー広告を掲載しております。より多くの企業の方にご利用いただきたくご検討をお願い致します。

**バナー広告申込み**：https://jscc-jp.gr.jp/?page_id=631

SEKISUI SEKISUI MEDICAL CO., LTD.
栄研化学株式会社
FUJIFILM Value from Innovation 富士フイルム和光純薬株式会社
HITACHI

編集・発行：一般社団法人日本臨床化学会
104-0033　東京都中央区新川一丁目28番23号東京ダイヤビルディング5号館9階
（株）エム・シー・アイ内　日本臨床化学会事務局
TEL：03-6367-6225 FAX: 03-6367-6235 E-mail:jscc@mc-i.co.jp
https://jscc-jp.gr.jp/