

教育講演

腫瘍マーカーの現況と将来

慶應義塾大学教授 野澤 志朗

The Present and the Future of Tumor Markers

Shiro NOZAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine, Tokyo

緒言

細胞は癌化すると正常細胞には検出されないような癌に特異性の高い種々の物質を産生し始める。その中のあるものは細胞外に移動し、更に血中に移行するので、腫瘍マーカーとして癌の診断に役立つ可能性がある。そこで本講演では最初に『血中の腫瘍マーカー』について現況と最近の進歩について触れてみたい。血中に移行した物質は最後には腎臓で分解され尿中に排出される。したがって、尿中の物質を測定すれば癌の診断に役立つ可能性がある。二番目のテーマとして『尿中の腫瘍マーカー』について簡単に言及する。一方、癌細胞で産生される物質の中には細胞外に移行することなく細胞に留まっているものもある。このような物質は血液を検体としても臨床的には役立たないが、しかし細胞自身を検体とすれば癌の診断に役立つ情報が得られる可能性がある。そこで本講演の最後に子宮癌を対象として『細胞の腫瘍マーカー』について述べてみたい。

I. 血中の腫瘍マーカー

1. 糖鎖関連腫瘍マーカーについて

現在腫瘍マーカーの種類は極めて多岐にわたっており、胎児・胎盤性蛋白、酵素アイソザイム、細胞膜糖鎖抗原、ホルモン・アミン、癌遺伝子と遺伝子産物、ウイルス抗原と抗体、免疫グロブリンとフラグメントなどに分類される⁴⁾。しかし最近の腫瘍マーカーは糖鎖抗原を認識しているモノクローナル抗体を用いた測定系を用いているものが多いので、本講演では「糖鎖関連腫瘍マーカー」に絞って話を進める。さて、糖鎖は糖蛋白あるいは糖脂質上に存在するが、糖蛋白は血中に遊出する傾向が強く腫瘍マーカーとして臨床的に有用であるが、糖脂質は細胞に留まり細胞外に移動することは少ないので、血液検体で検出される可能性は低い。細胞を測定検体として用いれば臨床的に有用

な癌診断の情報が得られる筈である。

糖鎖はグルコース、ガラクトース、フコース、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトサミン、シアル酸などの単糖が結合して構成されている。非常に興味深いことに糖蛋白、糖脂質いずれを構成している糖鎖も細胞が癌化するとその構造がしばしば変化する。したがって、変化した糖鎖構造を認識するモノクローナル抗体を用いた測定系があれば、癌の診断に役立つ情報が得られる可能性がある。事実、糖鎖に関連した腫瘍マーカーの測定系が近年続々と報告されている。

一方、新しく発表された腫瘍マーカーが必ずしも新しい物質であるとは限らず、既存の物質と類似していることもあり、臨床家には選択に苦慮せざるを得ない場合がある。したがって、最近注目されている腫瘍マーカーの性格の理解とそれに基づく分類・整理が必要である。

2. 糖鎖関連腫瘍マーカーの分類と特徴

「糖蛋白」は図1に示すようにコア蛋白、母核糖鎖、基幹糖鎖より構成されているので、各種の測定系に用いられたモノクローナル抗体がいずれの部分で認識しているかにより、各種の糖鎖関連腫瘍マーカーはコア

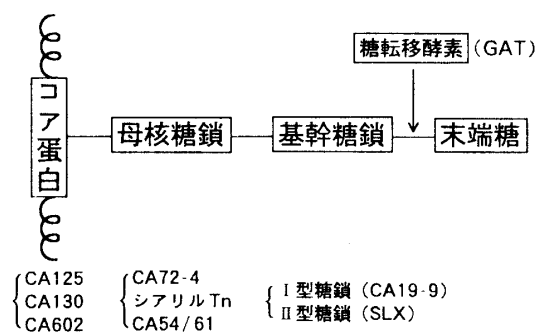


図1 糖鎖関連腫瘍マーカー（卵巣癌を中心として）

蛋白系抗原, 母核糖鎖系抗原, 基幹糖鎖系抗原に大別可能である。

1) コア蛋白系抗原

糖蛋白のコア蛋白を認識するモノクローナル抗体を用いた測定系は, CA125³⁾及びその類似抗原 (CA130⁶⁾や我々の開発した CA602¹⁰⁾がある。

(1) CA125は卵巣癌由来培養細胞を免疫原として作成されたモノクローナル抗体 OC125の認識する分子量20万以上の糖蛋白である。卵巣癌における陽性率は現存する腫瘍マーカーの中では最も高く, 臨床的には卵巣癌の最も優れた腫瘍マーカーであるといえる。

(2) CA602は著者の研究室で樹立した卵巣明細胞癌由来培養細胞 (RMG-2) の培養上清を免疫原として作成した2種類のモノクローナル抗体 MA602-1 及び MA602-6 により認識される抗原である。MA602-1, MA602-6 の抗原決定基は CA125 分子上にあり, しかも OC125 が認識する部位とは異なっていることが判明している。臨床的には3種のマーカーは非常に類似した成績を示すが, CA602は CA125 に比較するとカットオフ値以下の低濃度領域で約2倍程度の高い感度を有し, 今後卵巣癌患者の follow up での有用性が期待されている。しかし卵巣癌患者の中にはこれらの腫瘍マーカー値の解離している症例も存在し, 今後各抗体のエピトープや抗原の異同の比較が必要である。

2) 母核糖鎖系抗原

母核糖鎖は基幹糖鎖のより内側に位置し, 蛋白部分のセリンまたはスレオニンに直接結合した O-glycoside 結合型糖鎖の基本構造であり, これらに関連した腫瘍マーカーとして CA72-4³⁾, 我々の開発した CA54/61⁸⁾, シアリル Tn 抗原³⁾がある。

(1) CA54/61は肺癌由来培養細胞株を免疫原として我々のグループが作成した2種類のモノクローナル抗体 MA54と MA61により認識されるが, 現在までのところ MA54は末端にシアル酸を含むムチン型糖鎖を, MA61はシアル酸を含まないムチン型糖鎖を認識することが判明している。

(2) CA72-4 は乳癌の肝転移細胞膜成分を免疫原として作成されたモノクローナル抗体 B72.3と, 結腸癌の培養細胞を免疫原として作成されたモノクローナル抗体 CC49により認識される分子量1,000Kd 以上のムチン型糖鎖抗原であり, B72.3は後述するシアリル Tn を認識することが確認されている。臨床的には CA54/61と類似した成績を示し, 卵巣癌患者血清における両者の順位相関係数は0.829と高値を示す。

(3) シアリル Tn は, セリンあるいはスレオニンに N-アセチルガラクトサミンが結合した Tn 抗原に更にシアル酸が結合したムチン型の糖蛋白である。ひつじ顎下腺ムチンを免疫原として作成されたモノクローナル抗体 TKH-2 を用いた測定系であるが, 卵巣癌患者血清における CA54/61との相関係数は0.808であり, 両腫瘍マーカーは類似した成績を示す。

3) 基幹糖鎖系抗原

基幹糖鎖は一般に一次構造としてガラクトースに N-アセチルグルコサミンの結合した構造を有しているが, この結合には $\beta 1 \rightarrow 3$ 結合 (I 型糖鎖) と $\beta 1 \rightarrow 4$ 結合 (II 型糖鎖) の2種類がある。

(1) CA19-9³⁾の測定系に用いられているモノクローナル抗体は, I 型糖鎖であるルイス式血液型抗原のルイス a (Le^a) 構造の末端にシアル酸が結合したシアリル Le^aを認識している。I 型糖鎖抗原の生成はルイス式血液型の遺伝支配を受けるため, 元来ルイス血液型が陽性の者は陽性率が高く, 逆にルイス血液型が陰性の者は陽性率が低く, 癌患者のルイス血液型の有無により, 血清中の陽性率に差異が生ずる。

(2) SLX³⁾ (シアリル Lex-i またはシアリル SSEA-1) は II 型糖鎖抗原 Le^x にシアル酸が結合した抗原であるが, 大腸癌より抽出した糖脂質を免疫原として作成されたモノクローナル抗体 FH-6 により認識される。

4) 糖転移酵素-癌関連ガラクトース転移酵素 (GAT)⁹⁾について

糖鎖の延長には糖転移酵素が必ず必要であるので, 癌化に伴う異常糖鎖の出現には糖転移酵素の異常発現が関与している筈である。したがって, 癌患者では糖転移酵素の濃度が非癌患者に比して高い可能性がある。糖転移酵素には各単糖に関与する数多い種類が存在するが, 最近開発された GAT は, N-アセチルグルコサミン等の非還元末端にガラクトースを転移する $\beta 1-4$ ガラクトース転移酵素に関連した2種類のマウスモノクローナル抗体 Mab8513と Mab8628により認識される。

3. 卵巣癌における腫瘍マーカーの選択

本項では卵巣癌を対象として血中の糖鎖関連腫瘍マーカーの臨床的有用性と選択に関し概説する。なお, 糖鎖関連腫瘍マーカーのうち, コア蛋白系抗原としては CA125, CA602を, 母核糖鎖系抗原としては CA54/61を, 基幹糖鎖系抗原としては CA19-9, SLX を, 糖転移酵素としては GAT を対象とした。検討症例は CA602及び CA54/61に関しては全国58施設の共同研

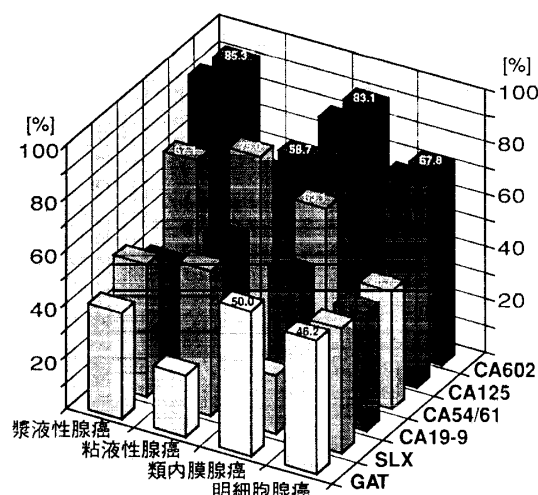


図2 組織型別陽性率の比較 (卵巢癌)

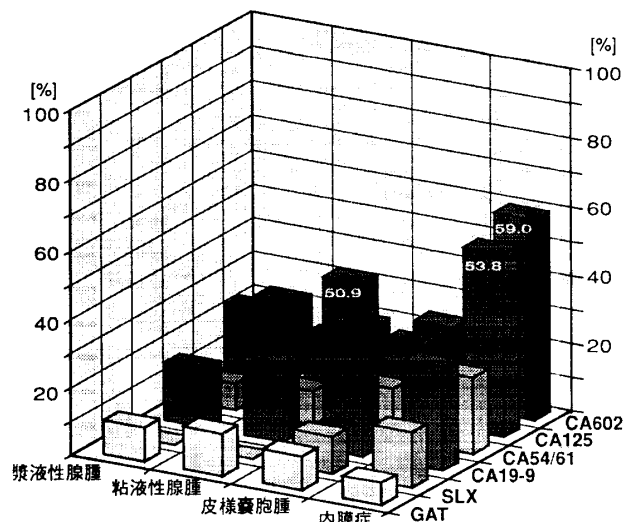


図3 組織型別陽性率の比較 (良性腫瘍等)

究症例5,026例(上皮性卵巢癌1,022例を含む)を,その他の腫瘍マーカーに関しては我々の施設の例を用いた.なお,各腫瘍マーカーのカットオフ値は平均+2SD値に設定した.

1) 各種腫瘍マーカーの卵巢癌における組織型別陽性率

図2に示すように各種腫瘍マーカーの卵巢癌における組織型別陽性率は,コア蛋白系抗原であるCA602とCA125はともに類似し,漿液性腺癌,類内膜腺癌で83%以上,明細胞腺癌で68%と高い数値を示したが,粘液性腺癌では60%以下であった.しかるに母核糖鎖系抗原であるCA54/61は卵巢癌全体ではコア蛋白系抗原に比較すると低い陽性率であったが,粘液性腺癌では75%と高い数値であり,母核糖鎖系抗原は「粘液性囊胞腺癌で陽性率がやや低い」というコア蛋白系抗原の弱点を補い得ることが判明した.また,CA19-9やSLXという基幹糖鎖系抗原の陽性率は,卵巢癌のいずれの組織型においてもコア蛋白系抗原や母核糖鎖系抗原に比較すると低値を示した.更に,ガラクトース転移酵素であるGATも卵巢癌58例という少数例ではあるが,類内膜腺癌,明細胞腺癌で半数弱の症例で陽性となり,基幹糖鎖系抗原に勝るとも劣らない成績が得られた.一方,図3に示すように卵巢良性腫瘍では,コア蛋白系抗原が内膜症で,CA19-9が皮様囊胞腫で各々50%以上の陽性率を示したが,全体的には卵巢癌症例に比較すると低い陽性率であり,これらの腫瘍マーカーの卵巢癌診断における有用性が示された.特に母核糖鎖系抗原の偽陽性率は,コア蛋白系抗原に比較すると低値を示し,その癌特異性の高さが示され,

癌診断に限つていえば「偽陽性率が高い」というコア蛋白系抗原の弱点をも補い得ることが明らかとなった.また,卵巢癌の臨床進期別陽性率をコア蛋白系抗原と母核糖鎖系抗原で比較すると,両マーカーとも進期が進むにつれ陽性率は上昇する傾向が認められたが,漿液性囊胞腺癌では前者が,粘液性囊胞腺癌では後者が高い値を示した.また,母核糖鎖系抗原は粘液性囊胞腺癌では,Ⅰ,Ⅱ期でも70%以上の陽性率であり,早期癌診断における有用性が示唆された.

2) 腫瘍マーカーの選択

現在,数多くの腫瘍マーカーが発表されているが,その数は非常に多く百花繚乱の感があるといつても過言ではない.また,最近厚生省から腫瘍マーカーの保険適用について通達があつたことから,臨床現場では可及的数少ない腫瘍マーカーの選択が要求されている.そこで多変量解析数量化Ⅱ類を用いてコンビネーションアッセイの好ましい方法について検討した.前述の6種類の腫瘍マーカーの中で4種類,3種類,2種類の腫瘍マーカーを用いた場合の健常人群と卵巢癌群の判別結果を,特異性(健常人の中で陰性となつた症例の割合),感受性(卵巢癌患者の中で陽性となつた症例の割合),診断効率(特異性×感受性)に分けて図4に示した.なお,数量化Ⅱ類における第一,第二カットオフ値は各々健常人値の75%値,95%値に設定した.また腫瘍マーカーの組合せは数多く考えられるが,図4にはその中で診断効率の最も高い値の得られた組合せのみを選んで示した.臨床的有用性をおよそ反映すると思われる診断効率は,コア蛋白系抗原と母核糖鎖系抗原の2種類の組合せで,それ以上の数を組合せた

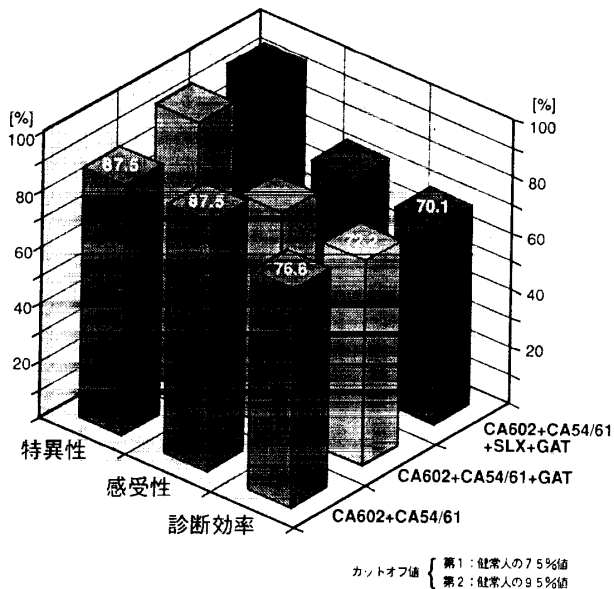


図4 複数のコンビネーションアッセイ(数量化II類)
(健康人群と卵巣癌群の判別)

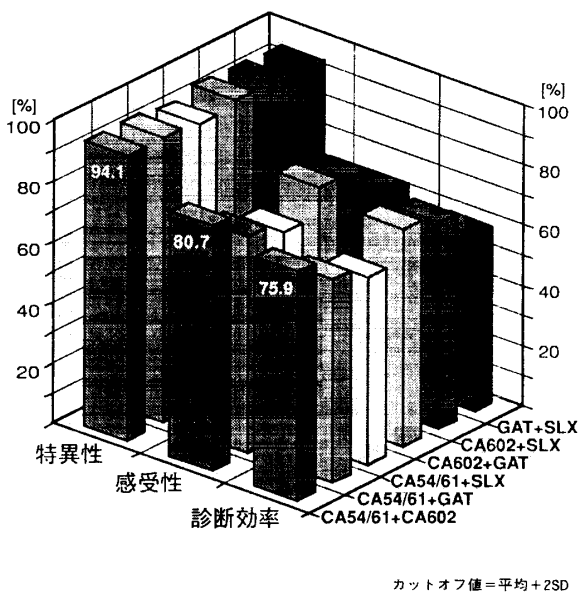


図5 2種類のコンビネーションアッセイ(健康人群
と卵巣癌群の判別)

コンビネーションアッセイに勝るとも劣らない値が得られ、「腫瘍マーカーの数が多ければよい」とは必ずしもいえない可能性が示唆された。そこで、次に2種類の組合せ別の特異性、感受性、診断効率を検討した。図5に示すようにコア蛋白系抗原と母核糖鎖系抗原の組合せで最も高い感受性、診断効率を得られ、卵巣癌診断のためにも2種類の糖鎖関連腫瘍マーカーを選ぶとしたら、これらの組合せが優れていることが示された。現実にはCA54/61とCA602のコンビネーション

アッセイを行った結果、いずれかの腫瘍マーカーが陽性であった症例を陽性例とすると、陽性率は健康者では8.5%、良性卵巣腫瘍では21%に過ぎなかったが、卵巣癌患者では81%となり、コンビネーションアッセイの有用性が示された。しかし子宮内膜症でも50%弱の症例が陽性となり、その限界も明らかとなつた。一方、CA54/61及びCA602両者が陽性となつた症例は、健康者では1%以下であったが、卵巣癌では50%を越えていたので、両者が陽性の時は卵巣癌である可能性が高いことが示唆された。

II. 尿中の腫瘍マーカー

腫瘍細胞で産生された物質のある物は血中に移行し、更に腎臓で分解され尿中に排出される。近年、絨毛癌ばかりでなく子宮癌や卵巣癌でも症例によつてはhCGを産生することが明らかになつたので、尿中hCG分解産物もよい測定系があれば、新たな腫瘍マーカーとして女性性器癌の診断に役立つ情報が得られる可能性がある。最近、西村らにより血中に分泌されたhCG β -subunitを前駆体とした尿中代謝産物と考えられる β -core fragment (β -CF)のモノクローナル抗体を用いた測定系が発表され²⁾、望月らの共同研究¹⁾により腫瘍マーカーとしての有用性が確認された。我々も追試し、卵巣癌で70%(研究会では64%)、子宮頸癌で10%(研究会では30%)、子宮体癌では50%(研究会では40%)の陽性率が得られている。尿は検体としては採取が極めて簡単であるので、今後の発展が期待できよう。

III. 細胞の腫瘍マーカー

1. 体癌の補助診断法の確立に関する試み

体癌は近年、比率絶対数とも増加傾向にあるため、早期診断法の確立が急務となり、細胞診を中心とした検診体制の充実が「老健法」で計られている。しかし我々が実際に細胞診断に携わる場合、体癌は細胞異型の少ない高分化型腺癌の頻度が多いので判定を下す際に苦慮することが稀ではなく、「疑陽性」の頻度が高くなるらざるを得ない。したがって細胞診の精度を上げ、無用な再検査を避けるためには、細胞診の判定を下す際に役立つような補助診断法の開発が待たれている。数年前、我々は体癌細胞に高率に反応するモノクローナル抗体MSN-1¹⁰⁾を作成したので、それを用いて細胞診を補い得るような補助診断法の開発に取り組んでいるので、その結果について述べる。

- 1) モノクローナル抗体MSN-1と体癌との反応性
モノクローナル抗体MSN-1の主たる認識抗原の構

造は、種々の生化学的検索により血液型物質の一つであるルイス b 型抗原に関連した糖鎖であることが証明されている。MSN-1 と子宮内膜病変との反応性を免疫組織化学的に検索したところ、正常体内膜では稀に内膜腺が染色されるに過ぎなかつたが、体癌では 85% 以上の症例が陽性であり、高分化型体癌 (100%) のほうが低分化型体癌 (71.6%) より陽性率が高く、MSN-1 の反応性は体癌の分化度が増すにつれ上昇することが判明した。また内膜増殖症では、形態学的異型性が増すにつれ、染色陽性率も高値を示す傾向がみられた。以上の結果より、「MSN-1 の認識する糖鎖抗原は正常内膜細胞よりも体癌細胞で増加している」という現象が明らかとなつたので、細胞診検体を利用して新たな補助的診断法の開発を試みた。

2) 内膜細胞を用いた酵素免疫測定法 (EmC-EIA)

測定原理：検体はエンドサイトやエンドサーチなどの子宮腔内擦過器具にて採取した細胞を生理食塩水に懸濁させたものを用いた、0.8% 塩化アンモニウムで溶血処理し、95% メタノールで固定後、ソニケーターで破碎した検体を 96 穴マイクロタイタープレートに加熱処理により不溶化し、ついで、MSN-1 を第一抗体、ペルオキシダーゼ標識抗マウス IgM を第二抗体とした間接法により、MSN-1 抗体と内膜細胞との反応性を定量化した。

この際、プレート上に不溶化された細胞断片量は一定していないので、単位細胞蛋白当たりの MSN-1 抗体に対する反応性を求める必要がある。そこで、細胞内アクチンの量を同様な手技で測定し、MSN-1 による吸光度を補正した。

測定結果：図 6 に示すように、正常体内膜より採取された 33 検体における平均値並びに標準偏差は 1.15 ± 1.00 で、平均 + 2SD をカットオフ値に設定すると、正常検体では、このカットオフ値を越える検体は分泌期内膜の 1 例のみで、その陽性率は 3.0% (1/33) であつた。一方、子宮体癌患者より採取された 15 検体における平均値並びに標準偏差は 10.82 ± 14.53 であり、その陽性率は 66.7% (10/15) であつた。以上、正常内膜ではほとんど陽性例が認められないのに対し、子宮体癌においては高率に陽性例が認められ、しかも平均値が正常内膜のほぼ 10 倍と高いことから、子宮体癌の補助的診断法として有用である可能性が示唆された。本法は、1. 細胞診に用いる検体で測定できる、2. 操作が簡便で熟練技術を必要としない、3. 結果が数量化されるのでデータを客観的に判断できる、4. 短時間で判定が可

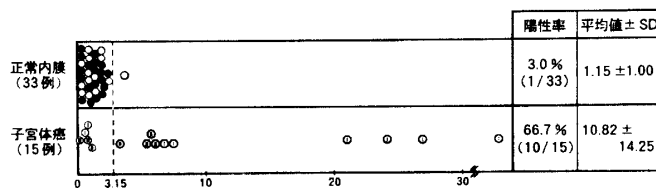


図 6 EmC-EIA による MSN-1 の反応性

能である (2 時間 20 分)。5. 大量の検体を同時に測定可能である。6. 少ない検体量で測定が可能である。などの特徴を有するので、今後検体数を増やして検討を加えていきたい。

2. 子宮頸癌に発現される興味ある糖脂質

卵巣粘液性嚢胞腺癌から樹立した培養細胞株 RMUG 株⁵⁾を免疫原として用いて、モノクローナル抗体 MRG-1 を作成した。本モノクローナル抗体の認識抗原は糖脂質上の血液型物質の 1 種である A 型糖鎖のタイプ III であることが確認された。同抗体は正常扁平上皮ではほとんどの症例で「細胞周囲」に染色されたのに対し、扁平上皮癌では約半数の症例で「細胞内部」に強く染色された。すなわち、MRG-1 認識抗原は正常扁平上皮では産生されるとほとんどは細胞外に移動するが、扁平上皮癌では産生後も細胞内に留まる割合が増加する傾向が認められた。このように細胞が癌化するとその局在が変化する物質の存在が明らかになったことにより、腫瘍マーカーとしての有用性はいまだ定かでないが、癌の細胞生物学的本質に迫る手段の一つとして今後検討を加えていきたい。

結 語

以上、腫瘍マーカーの現況と将来と題し最近の話題について概説してきたが、紙数の関係で日本が生んだ扁平上皮癌に対する代表的腫瘍マーカー SCC、最近正常妊娠と絨毛癌とで糖鎖構造に差が存在することが明らかとなつた hCG など数多くの腫瘍マーカーを割愛せざるを得なかつたことをお許し頂きたい。今後、有用な臨床的検査項目の一つとしてばかりでなく、癌の本質に迫るターゲットとしても腫瘍マーカーの研究が益々発展していくことを願うものである。

謝 辞

教育講演の機会を与えて頂いた学会長岡田弘二教授、座長の労をおとり下さつた寺島芳輝教授、並びに会員各位に深甚の謝意を表します。また、ご指導、ご協力頂いた東京大学医学部第二生化学教室永井克孝教授、岩森正男助教授、慶應義塾大学医学部衛生・公衆衛生学教室近藤東郎教授、吉田勝美講師、伊都野孝博士、島田直樹博士、資料をご提供頂い

た神戸大学望月真人教授、兵庫成人病センター西村隆一郎部長並びに本研究の遂行にあたりご協力頂いた共同研究各施設、及び教職員各位に御礼申し上げます。

文 献

1. hCG β -core fragment 測定試薬 (TT-891) 研究会 (代表世話人：望月真人)：婦人科悪性腫瘍患者における尿中 hCG β -core fragment 測定の臨床的意義。産と婦, (in press)
2. 西村隆一郎, 小林 潔, 勝野 誠, 小林高久：尿中 β -core fragment の存在様式に関する基礎的検討とその測定系の確立。日産婦誌, 42 : 143, 1990.
3. 野澤志朗, 久布白兼行, 矢島正純, 三上幹男, 佐々木宏輔：腫瘍マーカーの臨床への応用—婦人科領域の腺癌を中心に—。病理と臨床, 8 : 321, 1990.
4. 大倉久直：腫瘍マーカーの臨床的意義。病理と臨床, 8 : 4, 1990.
5. 酒依元子, 野澤志朗, 宇田川康博, 陳 啓子, 李順坤, 佐久間達朗, 飯塚理八, 和田順子, 吉田茂子, 武田佳彦：同一の卵巣ムチン性嚢胞腺癌より樹立された2種の培養細胞株 (RMUG-S, RMUG-L) の細胞生物学的特性。Human Cell, 3 : 52, 1990.
6. Matsuoka, Y., Nakashima, T., Endo, K., Kunitatsu, M., Sakahara, H., Koizumi, M., Nakagawa, T., Yamaguchi, N. and Torizuka, K.: Recognized ovarian cancer antigen CA125 by immunization of cancer cells. Cancer Res., 47 : 6335, 1987.
7. Nozawa, S., Sakayori, M., Ohta, K., Iizuka, R., Mochizuki, H., Soma, M., Fujimoto, J., Hata, J., Iwamori, M. and Nagai, Y.: A monoclonal antibody (MSN-1) against a newly established uterine endometrial cancer cell line (SNG-II) and its application to immunohistochemistry and flow cytometry. Am. J. Obstet. Gynecol., 161 : 1079, 1989.
8. Nozawa, S., Yajima, M., Kojima, K., Iizuka, R., Mochizuki, H., Sugawara, T., Iwamori, M. and Nagai, Y.: Tumor associated mucin-type glycoprotein (CA54/61) defined by two monoclonal antibodies (MA54 and MA61) in ovarian cancers. Cancer Res., 49 : 493, 1989.
9. Nozawa, S., Yajima, M., Sakuma, T., Udagawa, Y., Kiguchi, K., Sakayori, M., Narisawa, S., Iizuka, R. and Uemura, M.: Cancer-associated galactosyltransferase as a new tumor marker for ovarian clear cell carcinoma. Cancer Res., 50 : 754, 1990.
10. Nozawa, S., Yajima, M., Sasaki, H., Aoki, D., Sakayori, M., Udagawa, Y., Kobayashi, T., Sato, I., Furusako, S. and Mochizuki, H.: A new CA125-like antigen (CA602) recognized by two monoclonal antibodies against a newly established ovarian clear cell carcinoma cell line (RMG-II). Jpn. J. Cancer Res., 82 (7). 1991. (in press)

Synopsis

Recently, it has been revealed that cancer cells produce many substances that are hardly detectable in healthy people. Some of these substances are found in the bloodstream and are clinically used as serum tumor markers. Breakdown products of these serum tumor markers are discharged into the urine; and, therefore, urine can also be a good source of samples for cancer diagnosis. In addition, as other substances remain on or in the cancer cells, we may be able to develop new assay systems using cancer cells as the sample.

1. Serum tumor markers: Many of the recently developed tumor markers are sugar antigens, and are clinically useful for the diagnosis of ovarian cancers. These sugar antigens can be classified into three major categories; core protein-related antigens (CP-RA), core of sugar chain-related antigens (CSC-RA) and periphery of sugar chain-related antigens (PSC-RA).

CA125, CA602, and CA130 belong to CP-RA; CA602, CA72-4, and sialyl Tn to CSC-RA; and CA19-9 and sialyl Lewis X (SLX), to PSC-RA.

The positive rates of CP-RA in the sera of patients with ovarian epithelial cancers are usually very high except in the case of mucinous cystadenocarcinomas. Meanwhile, those of CSC-RA are higher than those of CP-RA in the sera of mucinous cystadenocarcinoma patients, and the false-positive rate of CSC-RA is lower than that of CP-RA in benign ovarian tumors. The diagnostic efficiency of PSC-RA is inferior to that of CA-RA and CSC-RA. Multi-variate analysis has revealed that the combination assay of these two groups of markers is the most effective among the sugar antigen assays for the diagnosis of epithelial ovarian cancers.

2. Urine tumor markers: β -core fragment (β -CF), a fragment of the hCG β -subunit missing its carboxy-terminal peptide, is often detected in the urine of gynecological malignancies, indicating that urine can be a good sample source for cancer detection.

3. Cell tumor markers: Cytologically, we sometimes have difficulty in making a definitive diagnosis of endometrial cancers. In order to devise a new supplementary method, we developed anti-endometrial adenocarcinoma monoclonal antibody MSN-1. MSN-1 recognizes mainly the Lewis-b carbohydrate moiety on the cell surface glycolipid, seldom reacts immunohistochemically with normal endometrium, but gives a positive reaction in more than 85% of endometrial adenocarcinoma cases. By application of MSN-1 to a Cell-EIA, in which endometrial cells taken by the endocyte or endosearch were used as samples, we obtained a positive rate of 3% for normal endometrium and one of 67% for endometrial cancers, thus indicating the possibility of differentiating normal cells from cancer cells in the endometrium by this means.
