

第 6 群 卵巣腫瘍・絨毛性腫瘍 II (33~37)

33. In vivo, in vitro におけるヒト胚細胞腫瘍の biological behavior について

(慈恵医大)

寺島 芳輝, 安田 允, 小池 清彦
乾 裕昭

(都癌検診センター) 遠武 孝育

(慈恵医大)

木村 知夫, 堂園 晴彦, 中林 豊
蜂屋 祥一

(同・第2解剖) 石川 博

目的: ヒト胚細胞腫瘍は多潜在的な性格を有し, 臨床的にも特異な経過を示すが, 本腫瘍を知ることは, 診断治療上, 重要であるので, 培養の本態を, Nude Mouse 系を用い, その形態ならびに機能的観察を行った。

方法: 従来より, 卵巣 endodermal sinus tumor (JOG-1) と睾丸 embryonal ca. adult (JTG-1) を Nude Mouse に継代移植し, 3~5 年の経過で, 17代, 47代目になっている。また anaplastic dysgerminoma の細胞を single plating feeder layer 法を用いて培養し, hCG 産生能を有する細胞株 (JCHYL-1) を樹立すると共に, これより AFP 産生株 (JOHAY-1) を分離, 確立した。これら 2 細胞株をそれぞれ Nude Mouse 継代移植している。

成績: JTG-1, JOG-1 共に AFP 産生能は増加傾向を示し, 嚢腫を形成する。形態的に embryonal ca. adult は endodermal sinus tumor に変化し, 腸上皮化生など一部に分化成熟する組織形態を示した。また JTG-1 では AFP と CEA の逆相関を認めた。一方, JOHAY-1 では絨毛癌と dysgerminoma 様細胞の 2 種類が出現, 腹腔内移植では腹水型として増殖している。さらに Nude Mouse に移植した JOHAY-1 は AFP 産生, endodermal sinus tumor に類似の増殖を示した。

独創点: 長期間にわたり, ヒト胚細胞腫瘍を in vivo, in vitro で観察した結果, 本腫瘍の多潜在的な性格の一端が判明し, 将来の本腫瘍の管理にきわめて重要な示唆を与えたものと考えている。

34. ヌードマウス可移植ヒト卵巣癌 (類中腎癌, 胎児性癌) 株の制癌剤感受性

(名古屋市大) 鈴森 謙次, 杉本 美絵

鈴森 薫, 八神 喜昭

悪性卵巣腫瘍のうち, 類中腎癌と embryonal carcinoma は稀であり, 難治性とされている。今回, 我々はこれらの腫瘍のヌードマウス移植系を確立し, 各種制癌剤を用いて実験化学療法を行った。

方法: 用いた腫瘍は OCI-1-N 株 (類中腎癌), OY-1-N 株 (embryonal carcinoma) である。使用した薬剤は, 1/2 マウス LD₅₀ の CDDP, CPA, ADM, MMC および HD-MTX (500mg/kg). CF rescue, i.p., で週 1 回計 2 回投与した。薬剤投与は腫瘍体積が 100~300 mm³ に達した時点より開始し, 効果判定は Battle Columbus Laboratories の方法によった。体重, 末梢血 WBC, BUN の測定を週 1 回行い, 更に屠殺時に肝機能検査等を行い, 副作用を検討した。

成績: OCI-1-N に対する効果は, CDDP, CPA, MMC は tumor regression 効果 (++) となり, 特に CDDP, CPA では腫瘍消失例もあつた。ADM と HD-MTX は各々 76%, 50% で効果 (-) であつた。OY-1-N に対する効果は, CDDP, CPA, ADM は効果的 (++) となり, CDDP, CPA では腫瘍消失例も認められた。MMC は 40% で効果 (+), HD-MTX は 65% で効果 (-) であつた。以上の tumor size の変化とマウス血清 AFP 値の推移との間には高い相関性が認められた。副作用は, 特に OY-1-N 株の CDDP 投与群においては体重減少が, MMC, CDDP 投与群においては WBC 減少が著明に認められた。生化学的検査では, CDDP 投与群において BUN, ALP の著しい上昇を示した。

結論: CDDP, CPA は両腫瘍に対してヌードマウス移植系を用いた実験化学療法においては強い抗腫瘍効果を示したが, 同時にマウスに対して強い副作用を与えた。特に CDDP では著しい BUN の上昇および体重減少が認められ, 実験化学療法を行う場合, 更に投与量, 投与方法の検討をする必要があると思われた。

質問

(新潟大) 吉谷 徳夫

一般に皮下に腫瘍を移植した担癌ヌードマウスは悪液質におちいりやすいとされているが, 先生の樹立された OCI-1-N 株は control 群において腫瘍体積の増加にかかわらず, 体重減少を認めるのはなぜか。

回答

(名古屋市大) 鈴森 謙次

OCI-1-N 担癌マウスの体重減少は, 担癌マウスの血

糖値及び腫瘍細胞体内に glycogen の蓄積がみとめられることにより、糖代謝が関係していると思われる。

35. ヌードマウス経路・絨毛癌培養細胞2株の樹立 (名古屋大)

後藤 節子, 服部 専英, 古橋 義人
可世木成明, 友田 豊

当科で治療した2症例の絨毛癌脳転移腫瘍を、ヌードマウスに移植継代し、各々、8代目、5代目腫瘍を細胞培養に移した。混在するマウス間質系細胞は、マウス脾細胞を家兎に免疫して得られた抗血清を用いて除去した。樹立細胞株は、現在、SHCC 110代(14M)、YNCC 25代(6 M)に達し、以下の検索を行った。1) ヌードマウス異種移植同定試験では、移植腫瘍は進行性に増大し、両株ともマウスを死に至らしめた。2) in vitro 細胞増殖速度はSHCCでは細胞倍加時間は25時間を要し、培養上清中hCG, progesterone, estrogene, testosteroneは細胞増殖に平行して増加した。なおhCG分泌は細胞あたり、 $5.38 \times 10^{-2} \mu\text{iu/h}$ であり、BeWoのそれと同程度であつた。3) 蛍光抗体法によりSHCCではhCGは、ほぼ全細胞に染色されたが、p-ALPは染色されなく、非常に少ないと思われた。4) SHCC株染色体数は、広い分布を示し、90~120附近に多く存在し、その平均個数は、101であり、4n附近のものが多かつた。5) SHCC薬剤感受性テストでは、4日目ED₅₀濃度は、MTX $3 \times 10^{-2} \mu\text{g/ml}$ であり、SCH 6×10^{-4} , BeWo $1 \times 10^{-4} \mu\text{g}$ に比較し、薬剤感受性の低下をみた。Actinomycin-DのED₅₀濃度は $8 \times 10^{-7} \mu\text{g/ml}$ を示し、BeWoの $2 \times 10^{-5} \mu\text{g}$ に比し、高い感受性を示した。MTX感受性低下の原因とみなされているdehydrofolate reductase (DHFR)の腫瘍細胞内増加、およびMTXの腫瘍細胞膜透過性につき、現在検討中であるが、DHFRはSHCC株で増加しておらず、またMTXの膜透過性もBeWo, SCHに比較し、低下していない結果を得つつある。今後、この問題につき、更に検討を加えたい。

質問 (千葉大) 城武 昇一

細胞内hCG- β が検出感度以下でhCGが30も作られている細胞は未だ見た事がないのですが、YNccの β はintact β , pre- β , small- β のうちどれでしょうか。

Dihydroreductase活性は、試料の調製温度や測定温度によつて非常に鋭敏であるが、温度管理はいかがされておりましたか。

質問 (北海道大) 関 敏雄

① 2株の責任妊娠は何であつたのか。

② 染色体の分野で多型現象からホモ、ヘテロの区別はできたのか。

Y染色体の存在は。

質問 (新潟大) 田中 耕平

① DHFRの測定法をお教え下さい。

② spectrophotometerによるCrude sacのDHAR測定では、蛋白等影響もあり、適さないのではないか。

回答 (名古屋大) 後藤 節子

① 細胞内および細胞外hCG- β は、intact hCG- β で測定した。

② SHCC株の先行妊娠にはhydatidiform moleはなかつた。

③ DHFR活性は580吸光度で測定した。

36. 人絨毛癌に対するインターフェロンの抗ウイルスおよび抗腫瘍効果に関する基礎的研究

(千葉大) 石毛 英男, 関谷 宗英

小林 治, 高見沢裕吉

(千葉県がんセンター)

時田 尚志, 田中 昇

目的: ヒトインターフェロン(HuIFN)の人絨毛癌培養細胞株、ハムスター頬嚢移植腫瘍、およびヌードマウス移植絨毛癌に対する抗ウイルス、および抗腫瘍効果をin vitro, in vivoで検索した。

方法: 絨毛癌培養細胞株3株(BeWo, HCCM-5, IMA)そのハムスター頬嚢移植腫瘍, barrier system内で飼育したBALB/cヌードマウス移植人絨毛癌CC-1-JCKを用いた。HuIFNは、 $7.2 \times 10^5 \text{U/ml}$ 蛋白の活性を有する白血球インターフェロン(HuIFN- α)と $1.0 \times 10^6 \text{U/mg}$ 蛋白の活性を有する線維芽細胞インターフェロン(HuIFN- β)を用いた。また、抗癌剤(MTX, ACD, CPM)との併用効果についても検討した。

成績: ① いずれの絨毛癌培養細胞株においても10~1000U/mlのHuIFN処理でVSVウイルスに対する抗ウイルス効果が認められなかつた。② 絨毛癌細胞の³H-thymidine取り込みは、in vitroで1U/ml以上のHuIFN 48時間処理で抑制されるが、濃度依存性を示さず、その増殖は、1000U/ml連日処理で軽度抑制された。③ ハムスター頬嚢、ヌードマウス移植絨毛癌ともに移植直後から5000~20000Uを腹腔内に達日あるいは、週2回投与すると腫瘍増殖は有意に抑制されたが、腫瘍の対数増殖期に投与を開始すると効果が認められなかつた。④ HuIFN- β は、CPMとの併用によりin vivoで抗腫瘍効果の増強を示した。