



Title	卵巣胎児性癌の腫瘍性格とその実験的化学療法
Author(s)	澤田, 益臣
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32974">https://hdl.handle.net/11094/32974</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	澤 田 益 臣
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5152 号
学位授与の日付	昭和56年2月5日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	卵巣胎児性癌の腫瘍性格とその実験的化学療法
論文審査委員	(主査) 教授 川俣 順一 (副査) 教授 田口 鐵男 教授 倉智 敬一

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目 的]

悪性卵巣腫瘍は発見時に進行した状態にあるものが稀でなく種々の治療を行っても未だ十分な臨床効果をあげていないのが現状である。なかでも胎児性癌は比較的若年者に好発し急速な臨床経過を示す極めて悪性度の高い比較的稀な腫瘍である。われわれは過去6年間に経験した胎児性癌症例について診断、治療法、臨床経過、病理組織像、各種マーカー物質などについて多角的検討を行ってきたが、臨床例の検討のみでは種々の制約による限界がありさらに詳細な腫瘍性格の解明と治療法の開発のためには人癌モデルを用いた適当な実験系が必要であると考えられた。

そこで、*in vivo*実験系としてヒト卵巣胎児性癌のヌードマウス移植を試み継代移植が確立した系についてその腫瘍性格の検索とこれを用いた実験的化学療法を行い、ヒト卵巣胎児性癌の診断および治療に役立てることを目的とした。

#### [方法ならびに成績]

I. SPF環境下にて飼育したBALB/c系ヌードマウス雌を用い8例の卵巣胎児性癌の移植を試み3例の継代移植に成功した。この中で最も典型的な組織像を呈し安定した増殖を示すYST-1株について腫瘍性格の検索を行い以下の成績を得た。

- (1) HE染色標本による組織学的検索では胎児性癌の特徴である *microcystic, reticular, solid structure* を呈し腫瘍は現在第13代に至るも原腫瘍の形態を保っており他組織への分化は認められない。
- (2) 電子顕微鏡的にはこれらの腫瘍細胞は *yolk sac* 由来の所見を示すとともに旺盛な増殖と蛋白合

成が行われていることを推測せしめた。

- (3) 担癌ヌードマウス腹腔内に<sup>3</sup>H-thymidineを投与したautoradiographyの結果ではsolid部は、microcystic部に比べL.I., M.I.共に高値を示した。
- (4) 抗ヒトAFP血清を用いて行った蛍光抗体法では細胞質内外のPAS陽性顆粒に一致して蛍光が認められmicrocystic部により強い傾向を示した。
- (5) 担癌ヌードマウス血清および腫瘍抽出液のAFP値は共に高値を呈し腫瘍の増殖とよく相関した。
- (6) ニードマウス血清中には種々の人型の蛋白、酵素(albumin, transferrin,  $\alpha_1$ -antitrypsin, ALP, LDH)が認められLDHアイソザイムはLDH-1が著明であった。
- (7) 化学的細胞分散培養法を用いて行った腫瘍細胞の検索で人型の染色体が認められた。
- (8) 硫酸バリウムを用いたmicroangiographyでは腫瘍の栄養血管は豊富で均一の分布を示し腫瘍が充実性であることを示した。

Ⅱ. 人癌モデルとして適当なin vivo実験系と確認されたYST-1株を用いて実験的化学療法を行った。卵巣癌治療に用いられる制癌剤(Adriamycin, Calbazilquinone, Bleomycin, Mitomycin C, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamide, Chromomycin A<sub>3</sub>, Vinblastine, Cis-platinum diammine dichloride)を選び、マウスLD<sub>50</sub>、臨床投与量を参考にして実験的投与量を定め、担癌ヌードマウス腹腔内に投与し以下の成績を得た。

- (1) 腫瘍体積より判定した制癌効果ではCis-platinum, Vinblastine, Bleomycinが強い腫瘍増殖抑制力を示した。
- (2) 制癌剤の効果は同時に行った組織学的検索においても確認された。
- (3) 担癌ヌードマウス血清AFP値は腫瘍体積ときわめて強い相関を示し( $r=0.93$ ,  $P<0.001$ )AFPがヌードマウス内においても胎児性癌のよいマーカーとなることを示した。

#### [総括]

- (1) 卵巣腫瘍のなかでも稀な極めて悪性度の高い胎児性癌8例のヌードマウス移植を試み3例の継代移植に成功した。
- (2) このなかでも最も胎児性癌に典型的な組織像を呈し安定した増殖を示すYST-1株は継代後第13代に至るが原腫瘍の形態を保っており他組織への分化は認められない。
- (3) 電子顕微鏡学的観察、<sup>3</sup>H-thymidineを用いたautoradiography検索、抗ヒトAFP血清を用いた蛍光抗体法検索により、yolk sac由来を思わせる腫瘍細胞のなかでもsolid部は増殖能力がつよくmicrocystic部はより分化した機能がつよいと推測しえた。
- (4) ニードマウスに移植された腫瘍は人型の染色体をもち、胎児性癌のマーカーであるAFPをはじめ種々の人型の蛋白、酵素を産生していることが確認された。
- (5) YST-1株を用いて行った実験的化学療法ではCis-platinum, Vinblastine, Bleomycinが強い抗腫瘍効果を示した。
- (6) 制癌剤の効果は同時に行った組織学的検索により確認され、効果判定に際し担癌ヌードマウス血清AFP値は腫瘍体積と共に細胞増殖動態を表わすきわめてよいマーカーになることを示した。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は卵巣胎児性癌の腫瘍性格の解明と有効な治療法開発を目的とするものである。そのために、ヒトの卵巣胎児性癌をヌードマウスに移植継代し、この *in vivo* 実験系において本腫瘍の多様な性格を形態及び機能両面より解析した結果、ヌードマウス移植系においても原腫瘍の性格をよく保持すること、ならびにヒトにおいては実施不可能な実験的研究を行うことにより本腫瘍の性格を明らかにすることができた。さらにこの移植系を用いて実験的化学療法を行い臨床成果とよく一致する成績を得た。

本研究はヒト卵巣胎児性癌の臨床診断ならびに治療に関する基礎的な重要な知見を提供したもので高く評価できる。