

人体腫瘍材料を多角的に利用して行う病理・病態学的研究

1. 目的

がんの細胞レベル、分子レベルの研究は大きな進歩を遂げたが、腫瘍細胞の様々な特徴と、人体内における腫瘍の生物学的態度を統合的に研究する手段は現在きわめて少ない。この研究の第一の目的は、実験材料が少ない人体腫瘍を、異種移植が可能なヌードマウスに移植して常時利用可能な実験系として樹立することにある。第二に腫瘍の担癌マウス体内における生物学的特徴を明らかにし、同時に細胞・分子レベルの腫瘍の特性を研究して、人体腫瘍の特性を多角的に解析することを目的とする。

2. 組織

| | |
|------|-------------|
| 玉置憲一 | 病理形態学並びに総括 |
| 上山義人 | 人体腫瘍移植と宿主病態 |
| 多田伸彦 | 腫瘍マーカー |
| 島村和男 | 腫瘍免疫および造血反応 |
| 森 一郎 | 腫瘍血管反応 |
| 山崎 等 | 癌遺伝子・細胞培養 |

3. 計画及び材料と方法

A：ヒト腫瘍のヌードマウスへの移植・株化および凍結保存

90 例のヒト腫瘍を手術時および剖検時に採取し、各々2 匹のヌードマウスに移植し、6 株の樹立に成功した。これで昨年度までに樹立した 265 株と合わせて 271 株になった。

これらの株の内、今年度樹立した 6 株および小児腫瘍 6 株を除いた残りすべての株の凍結保存に成功し、これらの株はほぼ永久に使用可能である。

B：ヒト腫瘍を移植されたヌードマウス、ヌードラットの宿主反応のスクリーニング

a. 外観

271 株すべてについて、凍結保存した腫瘍を融解後、各々最低 2 匹のヌードマウスおよび 1 匹のヌードラットに再移植し、宿主の外観を観察した。必要なものについては体重も測定した。

b. 宿主動物の血液および血液生化学検査

271 株の内、217 株の凍結保存株をヌードマウスに再移植し、次にその腫瘍を各々1 匹ずつのヌードラットに再々移植して宿主ラットの血液検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数、血小板数、血液凝固系検査、白血球分画）、血液生化学検査（GOT、GPT、LDH、CPK、LAP、BUN、Na、K、Cl、Ca、P、アルカリフォスファターゼ、血糖値、triglyceride、コレステロール、リン脂質、クレアチニン）を行った。

C：移植腫瘍の病理組織学的ならびに免疫組織化学的検討

現在までに約 2/3 の腫瘍のパラフィン・ブロック、凍結切片用ブロック、免疫染色用 PLP 固定ブロックを deep freezer その他に保存した。その一部については種々の物

質の免疫組織化学染色（癌遺伝子の産生産物を含む）を実施した。残りの染色、各々の成績間の関係、および宿主におよぼす影響、抗癌剤への感受性を含む各種検査成績との比較・検討が継続課題として持ち越された。

D：移植腫瘍の癌遺伝子活性化についての分子生物学的検討

前述の免疫組織化学染色用ブロックと同時に約 2/3 の株を mRNA、DNA 測定株に deep freezer に保存した。

この内、脳腫瘍のみは一部スクリーニングを終わっている。

4. 成果及び考察

1. 宿主反応の解析（外観、組織検査、血液検査、血液生化学検査）により、下記のようなヒトの腫瘍随伴症候群のモデルが得られた。これらは、病態治療の研究に役立つと考えられる。
 - a. 悪性高 Ca 血症：27 株の高 Ca 血症（11.0mg/dl 以上）を示すヒト腫瘍/ヌードラット系が得られ、ヒトの病態と一致したモデルであることが確認された（文献 1 参照）。
 - b. 白血球増加因子産生腫瘍：16 株の白血球増加因子産生腫瘍（ヌードラットの末梢白血球数が 10,000/ml 以上）が得られたが、そのうちモノクローナル抗体による酵素抗体法による染色で G-CSF が確認されたのは 2 株のみであった。このことは宿主動物の白血球増加は G-CSF のみによるのではないことを示しており、今後 GM-CSF、M-CSF、IL-3 及その他の未知の因子の研究に役立つと考えられる。
 - c. 全身臓器の類洞の拡張を示すヒト腫瘍：7 株（悪性膠芽腫 4 株、腎細胞癌 3 株）に各種臓器の類洞の拡張及び血液量の増加（約 3 倍）が認められ、何んらかの血液・体液量調節因子が分泌されていることが示唆された。
 - d. その他：宿主ヌードラットの赤血球増加、アルカリフォスファターゼ増加、低 K 血症及び著明な体重減少（対照の 20%以上の体重減少）を示す株が得られた。
2. 癌遺伝子の検索：胃癌 26 株中 3 株に c-myc 遺伝子増幅が、脳腫瘍 8 株のうち 2 株に c-erbB 遺伝子の構造的・機能的な異常と増幅が認められ、これらの変化が癌化となんらかの関係を持つことが示唆された（文献 2 参照）。

5. 発表

1. Hitoshi Yamazaki, Yasuhisa Fukui, Yoshito Ueyama, Norikazu Tamaoki, Tomoyuki Kawamoto, Shigehiko Taniguchi, & Masabumi Shibuya. Amplification of the structurally and functionally altered epidermal growth factor receptor gene (c-erbB) in human brain tumors. *Molecul. Cellul. Biol.* 8, 1816-1820, 1988.
2. Kyoji Ikeda, Toshio Matsumoto, Seiji Fukumoto, Kiyoshi Kurokawa, Yoshito Ueyama, Kumiko Fujishige, Norikazu Tamaoki, Toshikazu Saito, Ken-ichi Ohtake & Etsuro Ogata. A hypercalcemic nude rat model that completely mimics human syndrome of humoral hypercalcemia of malignancy. *Calcif. Tissue Int.* 43:97-102, 1988.