



各種絨毛性腫瘍（胞状奇胎・破壊性奇胎および絨毛癌）のヌードマウスへの移植実験

河村, 肇

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1981-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0338

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000338>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	かわむら 河村	はじめ 肇	(兵庫県)
学位の種類	医学博士		
学位記番号	医博い第328号		
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当		
学位授与の日付	昭和56年3月31日		
学位論文題目	各種絨毛性腫瘍(胞状奇胎・破壊性奇胎および絨毛癌)のヌードマウスへの移植実験		

審査委員 主査 教授 東 條 伸 平
教授 杉 山 武 敏 教授 岩 井 誠 三

論 文 内 容 の 要 旨

近年、ヒト悪性腫瘍組織のヌードマウスへの移植実験が多数の施設で試みられ、多大の研究成果がおさめられている。絨毛性腫瘍に関しては、絨毛癌の移植実験の報告が散見されるものの、その前駆疾患ともいべき胞状奇胎・破壊性奇胎の移植実験の報告は、ほとんどみられない。このようにヌードマウスへの移植が非常に困難と考えられている胞状奇胎・破壊性奇胎、および移植が比較的容易と考えられている絨毛癌の移植を試み、それぞれに若干の生着例を得たので、これら生着例の組織学的ならびに組織化学的(オートラジオグラフィ・蛍光抗体法)検索結果を報告する。

研究材料と方法

移植用ヌードマウスはBALB/cA-nu/JCLを遺伝背景とする5～10週齢のメスヌードマウスでS. P. F(specific pathogen free)のビニールアイソレーター内で飼育した。これらに、12例の胞状奇胎、6例の破壊性奇胎、および1例の絨毛癌を移植した。生着を肉眼的に確認した時点で適宜、移植組織・卵巣・子宮・肺などを採取し、組織学的(H-E染色)に検討した。また移植組織に関しては組織化学的(^3H -Thymidineによるオートラジオグラフィおよび抗hCG- β 抗体を用いた間接法による蛍光抗体法)にも検討した。この時、断頭によって血液を採取しhCG- β homologous RIA系で血中hCG濃度を測定した。また絨毛癌移植例では、その腫瘍体積を経時的に概測した。

結 果

(A) 胞状奇胎および破壊性奇胎の移植実験

胞状奇胎・破壊性奇胎の生着率は各々、11/61(18.3%)、3/15(20.0%)であった。これら生着腫瘍の大部分は移植後5～8週の潜伏期を経て増大し始め、5～6週間にわたって急激にその

体積を増し平衡状態に達した。生着組織は比較的一塊として存在し、表面は凸凹不整で新生血管を多数伴っていた。組織学的には、まれにヌードマウスの筋層への Trophoblast の浸潤を見たが、大部分は皮下組織内に限局し遠隔転移は全く認めなかった。血管成分が豊富で、一部にリンパ球様円型細胞浸潤を認めた。Trophoblast は移植早期の例では、原組織同様の奇胎嚢胞を形成することが多く、充実部は小範囲を占めるにすぎなかった。しかし移植後5か月以上を経たものでは、逆に充実部が大部分を占めるようになり、しかも一部に絨毛癌と酷似する所見が認められた。オートラジオグラムでは、Cytotrophoblast 集団の辺縁部に多数の標識細胞がみられ、旺盛な増殖能が推察された。蛍光抗体法でも、集簇した Trophoblast の辺縁部を中心に強い蛍光が観察され hCG の局在が確認された。これら生着組織担体ヌードマウスの血中 hCG 値は最高 14,000 mIU/ml に達し、このような例では卵巣は著明に腫大し、すべての卵胞が出血濾胞化していたが、血中 hCG 値の比較的低い例では、いくらかの出血濾胞とともに、莢膜層および間質腺のルテイン化が認められた。また、これら生着組織を用いて継代移植を試みたが、いずれも生着し得なかった。

(B) 絨毛癌の移植実験

絨毛癌は移植も容易で、継代にも成功している。各世代の生着率は初代 3/3 (100%)、第2世代 13/15 (86.7%)、第3世代 8/15 (53.3%)、第4世代 3/3 (100%)と、いずれも高率であった。これらの生着腫瘍の経時的体積推移をみると、初代では5~7週の潜伏期をおいて増大化が始まり、以後約5週間にわたって急速に増大した後 Plateau に達し、各々の腫瘍の最大体積は、およそ 900~1000 mm³ であった。継代を重ねると第4世代から潜伏期が約3週間に短縮しているのが認められたが、腫瘍の増大速度は、各世代間にほとんど差はなかった。組織学的には、Trophoblast は部位によって一塊となったり索状あるいは管状配列を呈していたが、細胞の性格自体は継代によってもほとんど変化がなく原組織の形態はそのまま維持されているように思われた。遠隔転移は、やはり全く認めなかった。オートラジオグラム・蛍光抗体法による検索でも、前述の胎状奇胎・破壊性奇胎の結果とほとんど同じであった。血中 hCG 値は最高 360,000 mIU/ml にも達し、ほとんどの腫瘍担体ヌードマウスの卵巣は、すべての卵胞が出血濾胞化していた。

考 察

われわれは、ヌードマウスへ移植生着させることが困難と考えられている胎状奇胎・破壊性奇胎の移植を試み、それぞれ 11/61 (18.3%)、3/15 (20.0%) の生着を認めた。通常経験する増殖のよい固型の悪性腫瘍の初代移植でも、その成功率は30~40%程度といわれており、われわれの得た 18.3%、20.0%なる生着率は非常に高値と思われる。ところで、移植組織の生着の可否を左右する因子は複雑と思われるが、胎状奇胎移植例について若干の検討を加えてみた。原組織の Hertig 分類については、Hertig III、すなわち Trophoblast の Anaplasia の強い例での生着率が 4/8 (50.0%) と高率であり、逆に Hertig I では 0/18 (0%) と全く生着例がなかったことは注目される。また、胎状奇胎娩出後に何らかの続発性変化を認めた例での生着率が 7/28 (25.0%) とやや高い傾向にあったが、その他の因子については一定の関係を見い出せなかった。一般的に、ヒト悪性腫瘍がヌードマウスへ移植された場合、元の組織形態が維持されることは周知の事であるが、中には未分化型へ退

形成を示すことがあるとの報告もみられる。われわれの得た胞状奇胎の生着例でも原組織には全く認められなかった絨毛癌類似の組織像が認められており、これは絨毛性腫瘍の悪性化という問題に関し、興味ある知見といえる。

絨毛癌に関しては、諸家の報告にもみられるように継代移植も可能で、その生着も高率であった。移植組織は継代によっても、その組織形態にほとんど変化が認められず、しかも第4世代からは潜伏期が短縮し増殖が良好となることが判明した。

以上のように、われわれは各種絨毛性腫瘍（胞状奇胎・破壊性奇胎および絨毛癌）のヌードマウスへの移植実験に成功した。今後、本実験系は、本腫瘍の性状解析・分化・治療など多方面の研究に利用できそうである。しかも、従来の *in vitro* 実験系に比べ、本実験系は *in vivo* 実験系であるので、そこから得られるデータには、より大きな意義が見い出せるであろう。

論文審査の結果の要旨

一般に絨毛性腫瘍は妊卵のトロホプラストに由来する特異な腫瘍で、連続的に病態の発展を示すいわゆる“one broad spectrum disease”と考えられ、胞状奇胎を出発点として、破壊奇胎そして絨毛癌というように、malignant transformation を呈する腫瘍群と理解されている。欧米に比し、アジア地域に約10倍の頻度で発生する。病態の解析や早期診断、そして治療法の樹立は、婦人科腫瘍学領域における主要課題のひとつとなっており、でき得れば胞状奇胎の時点でその予後をプロスペクティブに判定し、これに対処したいというのがこの領域の大切な研究テーマである。

申請者は、病理学的にもまた臨床的にも、この3つの段階をもつ本腫瘍群のヌードマウスへの移植実験を行い、併せて胞状奇胎の生着性の如何からその malignant transformation の可能性を知るべくこの研究を行った。すなわち61例の胞状奇胎、15例の破壊奇胎、3例の絨毛癌の組織を定まった方式によってヌードマウス皮下に移植し、その生着の過程と移植腫瘍の性格を検討した。まず胞状奇胎をみると、トータルの生着率は18%、奇胎悪性度の指標とされる Hertig - Mansell の3型(著明なトロホプラスト増殖と異形性を示す群、いわゆる malignant mole)において生着率は50パーセントとたかく、腫瘍は移植後5~7週の潜伏期間を経て増大し始め、以後5~6週にわたって急速に増大して一定のレベルに達した。腫瘍は移植後短期間の間では、嚢胞を含む奇胎の原組織と同様の形態を示したが、5か月を過ぎると充実性腫瘍となり、嚢胞は減少し、充実部は絨毛癌類似の所見を呈した。とくにサイトトロホプラスト群の増殖は著明で、チミジンのとり込みは著しくたかまり、また免疫組織学的所見では、hCGの存在がジンチチオトロホプラストでたかまり、また血中hCG量はhCG- β ラジオイムノアッセイにより最高14,000 mIU/mlにも達し、また卵巣は巨大なルテイン嚢胞を形成した。これに対して、原組織が Hertig - Mansell の1型、すなわちトロホプラストの増殖がほとんどみられず、異形性のない奇胎例では生着例はみられなかった。

破壊奇胎の生着率は20パーセントと奇胎全症例のまとめに比すればややたかく、さらに絨毛癌では全例が生着し、以後の継代移植が可能となっている。すなわち、絨毛性腫瘍では、その悪性化に伴っ

て生着率はたかまり，その終着点である絨毛癌で最高となり，この場合の血中 hCG 量は最高 360,000 miu/ml にも達した。すなわち，腫瘍の原組織の性格と生着の傾向との間にはパラレリズムがあり，また hCG 産生量もこれと並行した。とくに奇胎のうち Hertig-Mansell 3 型において生着率のたかいことは，奇胎の予後につき，ひとつの有用な参考資料を提供するものと考えられる。

以上，本研究は絨毛性腫瘍について，そのヌードマウスへの移植性を検討したものであるが，従来殆んど行われていなかった胞状奇胎の移植実験を通じ，同奇胎の腫瘍性格の一端を明らかにしたものとして価値ある集積と認める。よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。