

## 第26回 京大癌研究会

日 時：昭和62年12月18日 午後3時~6時30分

場 所：京大会館201号 TEL(751)-8311

主 題 I：抗癌剤の副作用と対策

II：自 由

### 1) 制癌剤感受性試験を複数回施行した臨床例の検討

第一外科 白石 隆祐, 今井 史郎  
仁尾 義則, 土谷 利晴  
沖野 孝, 中西 正樹  
佐藤 剛平, 三瀬 圭一  
菅 典道, 大垣 和久  
戸部隆吉.

in vitro DNA 合成抑制を利用した制癌剤感受性試験 ( $^3\text{H}$ -Thymidine 使用) を、同一症例に対し、経時的に複数回施行した臨床例について、検討し、報告する。

再発卵巣癌の症例にて、投与した制癌剤の感受性が低下し、投与しなかった制癌剤の感受性が上昇する現象 (Collateral sensitivity) が認められ、臨床的にも相応する変化が観察された。同様の現象が子宮平滑筋肉腫の症例にも認められた。腫瘍 heterogeneity に起因すると思われるこの現象は、制癌剤の選択は、当初の感受性試験の結果を参考にのみならず、可能な限り複数回の感受性試験を施行し、腫瘍の制癌剤感受性の変化、耐性の出現に対応する必要性を示唆するものと考えられた。

又、短期間のうちに検査を繰り返した他症例では、感受性の変化は少なく、我々の感受性試験の再現性を示していると思われ、あわせて、有用性を示唆するものと思われた。

### 2) 新しい油性抗癌剤ベストラブチル (KM2210) のリピオドール塞栓療法への応用

第2外科 江川 裕人, 森 敬一郎  
嵐原 康行, 稲本 俊  
小沢 和恵

肝癌に対する lipiodol-chemoembolization の効果

を増強するために、新しい油性抗癌剤ベストラブチル (呉羽化学工業 CO.) を用いて動物実験を行なった。

(薬剤) ベストラブチルは、本来乳癌に対して開発されたクロラムブチルとエストラジオールの合剤で、油性である。

(実験1) Walker 256 腫瘍を大腿皮下に移植した rat の大腿動脈より薬剤を注入した。腫瘍増殖抑制効果と延命効果の点で、クロラムブチルは、コントロール群 (lipiodol, saline) に比較し有意に有効であった。(実験2) 前肢及び大腿皮下に腫瘍を移植した rat の大腿動脈に薬剤を注入した。大腿皮下に移植した腫瘍において、前肢皮下に移植した腫瘍と比較し、有意に増殖が抑制された。

以上より、ベストラブチルを用いた lipiodol-chemoembolization が有効であり、全身投与より勝っていると考えられた。現在、肝腫瘍モデルを用いて検討中である。

### 3) 尿路上皮癌の化学療法 (M-VAC 療法) の副作用とその対策

泌尿器科 七里 泰正, 西村 一男  
西尾 恭規, 飛田 収一  
岡田 裕作, 岡田謙一郎  
吉田 修

当教室では、転移巣のある進行尿路上皮癌患者、術後追加治療が必要であると判断された尿路上皮癌患者に対し、Cisplatin を中心とする多剤併用化学療法 (M-VAC 療法: Methotrexate 30 mg/m<sup>2</sup>BSA, day 1, 15, 22, Vinblastine 3 mg/m<sup>2</sup>BSA, day 2, 15, 22, Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup>BSA, day 2, Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup>BSA day 2) を施行している。1986年3月より1987年11月までに施行した10症例、24コースの M-VAC 療法について、Methotrexate, Cisplatin による腎障害の有無を BUN, 血清 creatinine, creatinine clearance について、検討

したところ、尿のアルカリ化と十分な利尿により、腎機能低下症例、単腎症例も含めて重篤な腎障害は1例も認めなかった。

#### 4) 進行性睾丸腫瘍の化学療法と副作用対策

泌尿器科 飛田 収一, 七里 泰正  
西村 一男, 西尾 恭規  
岡田 裕作, 岡田謙一郎  
吉田 修

睾丸(精巣)腫瘍の治療における近年の進歩は著しく、進行症例であっても化学療法を中心とし、手術療法などを組み合わせた集学的治療により高率に治癒が期待できるようになった。現在、CDDPを中心とし多剤併用療法として代表的なものはPVB療法とVAB-6療法があり、ともに優れた化学療法である。これらの強力な化学療法を予定した通り行うことが、治療成績向上の鍵であることは言うまでもない。したがって、化学療法の副作用とその対策が临床上重要な問題となる。本報告においては当教室で1983年より主に行っているVAB-6療法に関してその副作用と対策に関してわれわれの経験をもとに述べた。主には、骨髄抑制(顆粒球減少, 血小板減少), 腎障害とそれに伴う低Mg血症, 肝障害とそれに関連したAFPの一過性の軽度の上昇(腫瘍マーカーとの鑑別)に関して述べ、さらにLate complicationである化学療法後の男性不妊の問題についても補足した。

#### 5) 白血病患者マクロファージによる自己白血病細胞破壊作用

第1内科 垣田 時雄, 森口 寿徳  
西村 利朗, 内野 治人  
医療短大 笹田 昌孝

〔目的〕白血病は化学療法の進歩により、治療成績のめざましい向上が認められているが、完全治癒に到るには難かしく、この点が今日の課題である。そこで我々は活性化マクロファージ(M $\phi$ )の持つ抗腫瘍効果に注目し、ヒトM $\phi$ によるヒト白血病細胞に対する効果を検討し、若干の考察を加えた。〔方法〕ヒト末梢血より得た単核球分画より培養プレート上にM $\phi$ を準備し、IFN- $\gamma$ , IL-2存在下に培養した。標的細胞として、YKM $_2$ 及びヒト白血病細胞を用い、<sup>51</sup>[In]遊離法によ

り、M $\phi$ の破壊作用を定量した。〔結論〕ヒト単球由来M $\phi$ は、IFN- $\gamma$ , IL-2により活性化され、活性化M $\phi$ はYKM $_2$ に対し破壊作用を示した。ヒト白血病細胞に対しては、YKM $_2$ に比し、程度は低いものの有意な破壊作用を認めた。又活性化された患者M $\phi$ は、自己白血病細胞に対し破壊作用を示した。以上の所見は、白血病の治療をめざした治療法に応用し得る可能性を示すものであり、現在M $\phi$ の活性化条件や白血病細胞破壊機序につき検討中である。

#### 6) 制癌耐性マウス腫瘍の免疫療法感受性

第一外科 佐藤 剛平, 菅 典道  
沖野 孝, 中西 正樹  
白石 隆祐, 今井 史郎  
三瀬 圭一, 大垣 和久  
戸部 隆吉

制癌剤による腫瘍治癒においてT細胞抗腫瘍免疫機構が強く関与していることを、我々はBALB/Cマウス-MOPC104E腫瘍治療系を用いて検討してきた。今回、本腫瘍(MO-IP)に最も有効なcyclophosphamide(CP)に対し抵抗性株(MO-CP)を作成し、比較検討した。in vitro制癌剤感受性試験ではMO-CPで低濃度のCPに対する感受性低下を認めるのみであったが、in vivoにおいてはCPにもMMCにも強い抵抗性を示した。腫瘍を腹腔内接種し、OK432+CP1mg/kg+培養リンパ球移入(AIT)の3者併用療法を行なうと、MO-IPで著明に延命効果が見られるのに対して、MO-CPでは無効であり、完全寛解マウスもそれぞれ30%, 0%であった。また、OK432+AITでもMO-CPでは延命効果を認めなかった。さらに、MO-CPはin vitroにおいて培養リンパ球に対するLysisが低下していた。以上より、化学療法に対する抵抗性発現において、低免疫原性腫瘍株の増大が強く関与している可能性が示された。

#### 7) 骨髄増殖性疾患及び骨髄異形成症候群におけるエリスロポエチンレセプター

京大第2内科 市場 茂樹, 高橋 隆幸  
井村 裕夫

骨髄増殖性疾患(MPD)及び骨髄異形成症候群

(MDS) の赤血球前駆細胞におけるエリスロポエチン (EPO) レセプターの発現異常の有無を検討した。MPD は、真性多血症 (PV) 3例, 骨髓線維症 (MF) 1例, 血液学的正常者 3例につき, 骨髓単核球又は末梢血単核球を 9~10日間液体培養する方法と, 半固形培地で赤芽球バーストを形成させ, 9~10日目にピックアップする方法の 2通りで EPO の標的細胞をエンリッチし Radioreceptor assay を行なった。MDS は, MDS 5例につき, その骨髓単核球を直接 Radioreceptor assay に用いた。Scatchard 解析の結果, MPD, 特に PV において Epo レセプターの親和性の上昇, 細胞1個当りのレセプター数の増加が認められ, MDS においても, 赤芽球 1個当りのレセプター数の増加と親和性の上昇している例が多く, MPD, MDS における EPO レセプターの発現異常の存在が示唆された。

## 8) ヒト培養肝細胞による IL-1 様因子の産生とその遺伝子発現

大津赤十字病院内科 瀬古 修二  
第2内科 姫野 泰雄, 長谷 寛二  
平岩 望, 境 祐二  
国立 裕之, 福田 善弘  
井村 裕夫  
免疫研 淀井 淳司

Interleukin 1 (IL-1) は様々な作用を有する monokine として知られているが, 近年各種腫瘍細胞自身からも IL-1 様因子が産生されるとの報告もみられ注目されている。今回我々は PLC/PRF/5 株(Ax), KH-1, HepG2 の 3種の肝癌細胞株, 対照として Chang 肝細胞を用い IL-1 の産生を検討した。IL-1 活性はマウス胸腺細胞を用い測定した (LAF 活性) が, 3種の肝癌細胞株培養上清中には有意に高い LAF 活性を認め, 更にこの LAF 活性は抗ヒト IL-1 $\alpha$  抗体により中和された。また mRNA レベルでの検討では, ヒト IL-1 $\alpha$  及び  $\beta$  の cDNA をプローベとして hybridization を行なったが, Ax, KH-1 にて IL-1 $\alpha$ mRNA の発現が, 対照の Chang に比して約3倍増加していた。以上より 3種の肝癌細胞株での IL-1 $\alpha$  の産生が確認され, 今後ヒト肝癌での検討或はその意義の解明が必要と考えられる。

## 9) 膵内分泌腫瘍の新しい局在診断法の開発と成績

第1外科 今村 正之, 峯松 壮平  
戸部 隆吉

膵内分泌腫瘍の局在診断は画像診断法の成績が40~70%と低く, またガストリノーマの様に APUDoma の性格が強く各種の細胞腫が混在する場合も多く困難である。私達はガストリノーマの生理学的診断法として選択的動脈内セクレチン注入試験を開発し (Ann Surg 205:230, 1987), 局在を診断してきたが, 今回 8例の成績を述べた。8例中 2例は本法で根治的切除術を施して現在血清ガストリン値も正常化している。他の 6例は手術の同意をえられていないが, 内 4例は根治的切除可能と思われる。本法を他の内分泌腫瘍の局在診断に応用すべく, インスリノーマ患者にソマトスタチンを選択的動脈内注入したところ, 経皮経肝門脈カテーテル法の局在診断と同一の膵頭十二指腸領域上部に存在することが診断された。本法が更に普遍化できるよう努力中である。

## 10) 老令者の急性白血病と胃癌の共存—消化管出血の原因としての重要性—

第1内科 加藤 嘉樹, 岡崎 俊朗  
望月 敏弘, 田嶋 博義  
澤田 政郎, 内野 治人

急性非リンパ性白血病と胃癌の共存 3例を報告する。白血病のサブクラスは各々 M1, M5 及び M3 であり, M1 及び M5 は低形成骨髄であった。これらすべてが老令者であった。2例は胃内視鏡検査で診断しえたが, 1例は剖検前に胃癌の共存を発見できなかった。我々のケースと文献の要旨から, 老令層の急性白血病患者における胃癌の共存は増加している可能性が示唆される。長期におよぶ消化管出血あるいは胃部膨満感のような胃癌症状を呈する白血病患者には, 適切な検査, 特に胃, 小腸内視鏡検査が考慮されるべきである。

## 11) IFN- $\gamma$ 遺伝子を組み入れたマウス神経系腫瘍の tumorigenicity の変化

脳神経外科

西原 毅, 宮武 伸一  
山下 純宏, 菊池 晴彦

## ウイルス研病理部

難波雄二郎, 花岡 正男

## ウイルス研細胞ウイルス部

渡部 好彦, 川出 由己

神経系腫瘍細胞にマウスインターフェロン $\gamma$ ガンマ遺伝子を導入することで, tumorigenicity の変化をみた. Raus sarcoma virus 誘発 mouse glioma line である RSV-M では, 形態的に多くの突起をもつ細胞に変化し, *in vitro* での分裂時間も延長した. さらに GFAP の染色性もやや増強傾向がみられ, インターフェロンの細胞分化に与える作用が示唆された.

Mouse neuroblastoma line, C1300 は *in vitro* での変化は顕著ではないが, 遺伝子導入細胞で H-2 class I 抗原の発現が genotype, および phenotype のレベルとともに著明に増強した. また *in vivo* では生存期間が著明に延長し, インターフェロン $\gamma$ ガンマ遺伝子導入腫瘍の tumorigenicity が低下した. これは浸潤リンパ球の解析より, class I 抗原の発現などで宿主の免疫反応を活性化したためと考えられた.

## 12) 肝再生, 肝発癌における c-myc 癌遺伝子, Vitamin D receptor の発現

第2内科 姫野 泰雄, 境 祐二

国立 裕之, 長谷 寛二

平岩 望, 福田 善弘

井村 裕夫

放射線・核医学科

山本 逸雄

京都市民病院放射線科

土光 茂治

肝再生における癌遺伝子の役割を解明するために4種の癌遺伝子の推移を検討した. また最近 erbA, myc 遺伝子に関してそれぞれエストロゲンリセプター (ER), ビタミンDリセプター (VD $\cdot$ R) との関係が注目されているのでこれらについてもその推移を検討した. さらに myc についてはその mRNA や遺伝子産物についても組織学的検討を行った. 今回検討した癌遺伝子のうち myc, fos, Ha-ras 遺伝子はともに一過性の発現の増加を認めた. しかし erbA についてはその

発現に変化を認めなかった. myc 遺伝子は再生後2-3時間でピークを認めたが *in situ hybridization* でも3時間の組織で myc mRNA を肝細胞質に認めた. 更に myc 遺伝子蛋白は6時間後に核に認めた. また再生前検出されなかった VD $\cdot$ R は再生後6時間をピークとした発現を認めた. 肝細胞質 ER は3時間で約1/2に低下しその後前値に復した. 今回の再生後の一連の変化はいずれも DNA 合成前の早期の変化であり肝細胞増殖に関わる癌遺伝子と各種リセプターとの関係を考える上で非常に興味深い成績であり, Manolagas らの報告と考え合わせ myc と VD $\cdot$ R とが何らかの関連があるものと考えられる.

## 13) 骨肉腫における網膜芽細胞腫の関与について

京都大学整形外科

戸口田淳也, 杉本 正幸

琴浦 良彦, 山室 隆夫

京都大学放射線生物研究センター

石崎 寛治, 佐々木正夫

池永 満生

骨肉腫における RB 遺伝子の関与を, RB 遺伝子の構造変化と, 第13番染色体のヘテロ接合性の消失という点から, 30例の骨肉腫腫瘍組織において検討した. RB 遺伝子の cDNA を用いたサザンブロット法による RB 遺伝子の構造変化の検索では, 30例中12例 (40%) において, なんらかの変化が認められた. ヘテロ接合性の消失は, 28例中18例 (64.5%) において認められた. これらの頻度は網膜芽細胞腫において報告されているものとほぼ等しく, 両腫瘍が RB 遺伝子という同一の遺伝子の異常によって発生することを強く示唆する結果が得られた. しかし骨肉腫においては, 13番染色体に加えて, 複数の他の染色体においても, ヘテロ接合性の消失が認められ, また13番と他の染色体の変化と間に, 強い相関関係が認められた. この事は, 骨肉腫における RB 遺伝子の機能消失の過程は, 網膜芽細胞腫と異なる機構による可能性を示唆すると考えられる.