

研究課題

家兎VX2ウイルス由来癌細胞移植モデルを用いたエネルギー代謝の研究

課題番号 04671024

平成6年度科学研究費補助金（一般研究C）研究成果報告書

平成7年3月



研究代表者 滝沢 憲

（東京女子医科大学・医学部・助教授）

はしがき

増殖と転移は、癌の悪性度を左右する主要因である。私たちは、増殖に伴うエネルギー代謝の亢進を、VX2 ウイルス由来癌細胞移植モデルを用いたり、ヒト癌ヌードマウス移植モデルを用いて生理学的（MRS解析）、生化学的（HPLC法）により検討したが、満足できる結果は得られなかった。そこで、増殖能については、ヒトの子宮肉腫を対象として免疫組織化学的にPCNAやP53を検討し、又、FlowcytometryによりDNA Ploidyを解析した。転移能については、ヒトの卵巣癌を対象として免疫組織化学的にUPA, PAI-1, t-PAを検討し、又、EIA法によりUPA, UPAR, PAI-1を定量した。そして、これらの指標が増殖・転移能や癌患者の予後を良く反映していることを見いだした。本研究報告書では、これらの研究に関連して得られた結果も含めて、その成果を報告する。

研究組織

研究代表者；	滝沢 憲	（東京女子医科大学医学部助教授）
研究分担者；	原田 誠	（東京女子医科大学医学部助手）
研究分担者；	松代直美	（東京女子医科大学医学部助手）
研究分担者；	柿木成子	（東京女子医科大学医学部助手）
研究分担者；	生田雅昭	（東京女子医科大学医学部助手）

研究経費

平成4年度	900千円
平成5年度	500千円
平成6年度	500千円
合 計	1900千円

研究発表

ア、学会誌等

- 1) 滝沢 憲、原田 誠、藤丸純一、松代直美、島 由実子、安藤郁枝、佐藤美枝子、横尾郁子、井口登美子、平林光司、武田佳彦；Angiotensin II 併用 Cisplatin, Sodium thiosulfate 二経路化学療法の臨床薬物動態的検討。日本産婦人科学会誌、44；595-602、1992
- 2) 滝沢 憲、柿木茂子、松代直美、原田 誠、藤丸純一、武田佳彦；子宮頸癌患者における血清 SCC,CEA 値の臨床的有用性の検討。Oncology & Chemotherapy, 8；373-379、1992
- 3) 角田新一、平野郁子、工藤美樹、三浦祐子、安藤郁枝、村岡光恵、黄 長華、黒島淳子、吉田茂子、藤林真理子、滝沢 憲；卵巣甲状腺腫の1例。日本産科婦人科学会東京地方部会報、41；312-315、1992
- 4) 小林万利子、安達知子、滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦；血栓症と出血傾向を有する SLE 透析患者の手術管理。日本産科婦人科学会東京地方部会報、41；281-284、1992
- 5) 石巻静代、安達知子、原 誠、滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦；ホルモン産生上皮性卵巣腫瘍の二症例。日本産科婦人科学会東京地方部会報、41；47-50、1992
- 6) 石田油香、安達知子、滝沢 憲、井口登美子、中林正雄、武田佳彦；婦人科領域における術後血栓症の検討。日本産婦人科、新生児血液学会誌、2；74-75、1992
- 7) 佐倉まり、滝沢 憲、安達知子、井口登美子、武田佳彦；性器下垂・脱の臨床的検討。臨床婦人科産科、46；1129-1132、1992
- 8) 滝沢 憲；原発性月経困難症の薬物療法。薬局、43；317-320、1992
- 9) 滝沢 憲；卵巣癌。疫学から治療まで。化学療法剤の種類。臨床婦人科産科、46；841-845、1992
- 10) 滝沢 憲；抗癌剤。生殖機能障害。臨床婦人科産科、46；1228-1230、1992
- 11) 滝沢 憲；第一回国際周産期学会をかえりみて。江東、千葉ブロック産婦人科医合同卒後研修会論文集、8；44-48、1992
- 12) 原田 誠；効果増強法。アンギオテンシンII（昇圧化学療法）。臨床婦人科産科、46；1209-1211、1992
- 13) 滝沢 憲、原田 誠、松代直美、柿木茂子、島 由実子、安藤郁枝、井口登美子、武田佳彦；外陰部膿瘍患者におけるオフロキサシンの薬動学的検討。第10回日本産婦人科学会感染症研究会記録集、48-50、1993

- 14) 滝沢 憲、木村祐子、黒瀬雅美、井口登美子、武田佳彦；妊娠に合併した子宮頸部高度異形成・上皮内癌および浸潤癌の細胞診。 日本臨床細胞学会誌、32；900-905、1993
- 15) 塩崎祐理子、工藤美樹、安達知子、滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦；子宮筋腫術後に組織診断にてアニサキス症と診断された1例。 Clinical Parasitology 4；205-206、1993
- 16) 原田 誠、滝沢 憲、松代直美、柿木茂子、生田雅昭、武田佳彦；進行卵巣癌に対する Neoadjuvant Chemotherapy の効果。 Oncology & Chemotherapy, 9；250-258、1993
- 17) 石巻静代、安藤一人、工藤美樹、安達知子、滝沢 憲、井口登美子、平林光司、武田佳彦；Neoadjuvant Chemotherapy が著効した進行子宮頸癌の1例。 日本産科婦人科学会東京地方部会報、42；46-49、1993
- 18) 岸田和彦、松代直美、安達知子、滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦；脳梗塞を合併した巨大子宮筋腫の1例。 日本産科婦人科学会東京地方部会報、42；312-315、1993
- 19) 佐藤美枝子；メチオニン欠如アミノ酸インバランス療法の卵巣癌化学療法への応用。 日本癌治療学会誌、28；852-863、1993
- 20) 滝沢 憲；産婦人科臨床におけるクラミジア・トラコマチス感染症の意義。 日本医師会雑誌、109；1933-1940、1993
- 21) 滝沢 憲；外陰の診かた。尖圭コンジローマ。 臨床婦人科産科、47；739-741、1993
- 22) 滝沢 憲；クラミジア検査法の選択。 臨床婦人科産科、47；1040-1041、1993
- 23) 滝沢 憲；女性性器癌に対する抗癌剤の選択と卵巣機能の及ぼす影響。 Oncology & Chemotherapy, 9；11-15、1993
- 24) 滝沢 憲；知っておきたい婦人科腫瘍の診断・治療。治療方針と予後。卵巣悪性腫瘍。 Medical Digest, 42；18-22、1993
- 25) 滝沢 憲；産婦人科領域における MRSA 感染症と対策。 横浜市医師会学術講演集、第8集、69-78、1993
- 26) 武田佳彦、滝沢 憲；膣式子宮全摘術。基韧带処理一分割処理。 臨床婦人科産科、47；159-161、1993
- 27) 武田佳彦、滝沢 憲；外陰癌一筋皮膚弁移植術。 臨床婦人科産科、47；758-760、1993
- 28) 滝沢 憲；腹腔内化学療法。Angiotensin II と STS 併用による CDDP 腹腔内化学療法の副作用軽減と効果増強。 Oncology & Chemotherapy, 9；308-312、1993

- 29) 原田 誠; Neoadjuvant Chemotherapy および Second Reduction Surgery の効果判定。産婦人科の実際、42; 1713-1716、1993
- 30) 大野佳代子、安達知子、滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦; 治療開始当初より浸潤性が強く化学療法に耐性を示した顆粒膜細胞腫の1例。日本産科婦人科学会東京地方部会報、43; 12-15、1994
- 31) 島 由実子; 抗癌剤が妊孕能に及ぼす影響の定量的研究。日本産婦人科学会誌、46; 589-596、1994
- 32) 原田 誠; 卵巣癌後腹膜リンパ節転移の予後に与える意義とリンパ節転移に対する抗癌剤投与法の実験的検討。日本癌治療学会誌、29; 1725-1734、1994
- 33) 横尾郁子; 抗癌剤の卵巣内直接投与および腹腔内投与によるマウス卵胞、卵細胞毒性の基礎的検討。日本癌治療学会誌、掲載予定、1995
- 34) 滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦; 産婦人科領域における biapenem の臨床的有用性の検討。CHEMOTHERAPY, 42、S-4; 857-859、1994
- 35) 滝沢 憲; 婦人科手術における MRSA 感染症の予防対策。産科と婦人科、61; 59-66、1994
- 36) 滝沢 憲; 抗癌剤と卵巣機能。産科と婦人科、61; 355-361、1994
- 37) 滝沢 憲; Human Papilloma Virus と発癌。臨床婦人科産科、48; 427-428、1994
- 38) 滝沢 憲; 腹式単純子宮全摘術の子宮傍組織処理に用いる鉗子について—アンケート結果より。産婦人科手術、5; 144-146、1994
- 39) 滝沢 憲; 尿路感染症の診断と治療。産婦人科から泌尿器科に望むこと。化学療法の領域、10; 862-866、1994
- 40) 滝沢 憲、工藤美樹、黒部亜古、武田佳彦; 薬物性血液障害—汎血球障害。医薬ジャーナル、30; 1617-1622、1994
- 41) 滝沢 憲; 産婦人科的泌尿器疾患の取り扱い。非細菌性膀胱炎。泌尿器外科、7; 745-750、1994
- 42) 滝沢 憲; 難治性外陰膺真菌症。産婦人科の実際、43; 1459-1463、1994
- 43) 滝沢 憲; 卵巣癌の治療—最近の動向—保存手術。KARKINOS, 7; 1001-1009、1994

イ、口頭発表

- 1) 島 由実子、滝沢 憲、安藤郁枝、横尾郁子、佐藤美枝子、井口登美子、武田佳彦；抗癌剤による幼若マウスの卵細胞毒性がその後の妊孕能に及ぼす影響。 第44回日本産婦人科学会、1992、4、千葉
- 2) 原田 誠、滝沢 憲、松代直美、井口登美子、武田佳彦；VX2 ウイルス由来癌細胞の家兎卵巣・後腹膜リンパ節同時移植モデルを用いたCDDP 投与法の基礎的検討。 第44回日本産婦人科学会、1992、4、千葉
- 3) 滝沢 憲、柿木成子、松代直美、原田 誠、藤丸純一、武田佳彦；シンポジウム、子宮癌の術後管理における腫瘍マーカーと画像診断の有用性の検討。 第8回日本産婦人科学会腫瘍マーカー研究会、1992、6、旭川
- 4) 松代直美、滝沢 憲、原田 誠、武田佳彦、岩下光利；婦人科腫瘍患者における血清IGFBP-1 値の臨床的意義。 第8回日本産婦人科学会腫瘍マーカー研究会、1992、6、旭川
- 5) 原 誠、滝沢 憲、中山摂子、原田 誠、安達知子、井口登美子、武田佳彦；子宮肉腫の臨床的検討。 第83回日本産科婦人科学会関東連合地方部会、1992、6、東京
- 6) 尾崎郁枝、島 由実子、横尾郁子、滝沢 憲、武田佳彦；抗癌剤のマウス発育卵胞に対する毒性。 第30回日本癌治療学会、1992、9、東京
- 7) 原田 誠、滝沢 憲、柿木成子、松代直美、安藤郁枝、島 由実子、藤丸純一、武田佳彦；卵巣癌リンパ節転移の予後に及ぼす影響—最近7年間の治療成績より—。 第30回日本癌治療学会、1992、9、東京
- 8) 柿木成子、滝沢 憲、佐藤美枝子、松代直美、尾崎郁枝、原田 誠、島 由実子、河西 洋、黒島淳子、相羽早百合、吉田茂子、井口登美子、武田佳彦；卵巣癌化学療法に伴う白血球減少症に対するG-CSFの至適投与法の検討。 第30回日本癌治療学会、1992、9、東京
- 9) 島 由実子、滝沢 憲、柿木成子、松代直美、原田 誠、安藤郁枝、横尾郁子、佐藤美枝子、武田佳彦；Second Line Chemotherapy としてのPVB療法の意義。 第30回日本癌治療学会、1992、9、東京
- 10) 松代直美、滝沢 憲、柿木成子、原田 誠、吉井大介、藤丸純一、武田佳彦、大友昌夫、大久保修司；実験移植腫瘍におけるアドリアマイシン（ADM）投与時のエネルギー代謝の動的分析の試み。 第51回日本癌学会、1992、10、東京
- 11) 横尾郁子、滝沢 憲、島 由実子、原田 誠、藤丸純一、武田佳彦；抗癌剤のマウス卵巣発育卵胞に対する毒性の定量的検討。 第51回日本癌学会、1992、10、東京
- 12) 松代直美、滝沢 憲、柿木成子、原田 誠、島 由実子、佐藤美枝子、井口登美子、武田佳彦；カルボプラチンとVP-16を併用した婦人科癌患者の外来化学療法。 第5回日本婦人科悪性腫瘍化学療法学会、1992、11、東京
- 13) 柿木成子、滝沢 憲、佐藤美枝子、松代直美、安藤郁枝、原田 誠、島 由実子、

黒島淳子、吉田茂子、井口登美子、武田佳彦；婦人科癌化学療法時のG-CSF,M-CSFの予防効果に関する検討。第5回日本婦人科悪性腫瘍化学療法学会、1992、11、東京

- 14) 原田 誠；シンポジウム、進行卵巣癌に対するNeoadjuvant Chemotherapyの効果と腫瘍マーカーの推移。第9回日本産婦人科学会腫瘍マーカー研究会、1993、2、東京
- 15) 原田 誠、滝沢 憲、松代直美、柿木成子、島 由実子、佐藤美枝子、井口登美子、武田佳彦；Ⅲ、Ⅳ期悪性卵巣腫瘍に対するNeoadjuvant Chemotherapy・Second Reduction Surgeryの効果。第45回日本産婦人科学会、1993、4、大阪
- 16) 安藤郁枝、滝沢 憲、島 由実子、松代直美、柿木成子、原田 誠、安達知子、武田佳彦；抗癌剤の受精初期相におよぼす影響—成熟卵胞・排卵・受精・初期胚発生に対する毒性の定量的研究。第45回日本産婦人科学会、1993、4、東京
- 17) 松代直美、滝沢 憲、柿木成子、原田 誠、島 由実子、佐藤美枝子、武田佳彦；Second LineとしてのDouble Platinum療法の意義。第31回日本癌治療学会、1993、10、大阪
- 18) 生田雅昭、滝沢 憲、河西 洋、武田佳彦；大腸癌に併発した悪性卵巣腫瘍の臨床病理学的研究。第31回日本癌治療学会、1993、10、大阪
- 19) 柿木成子、滝沢 憲、松代直美、原田 誠、島 由実子、佐藤美枝子、武田佳彦；卵巣原発悪性中胚葉性混合腫瘍の臨床病理学的研究。第31回日本癌治療学会、1993、10、大阪
- 20) 原田 誠、滝沢 憲、柿木成子、松代直美、島 由実子、佐藤美枝子、武田佳彦；卵巣悪性胚細胞腫瘍の臨床病理学的研究。第31回日本癌治療学会、1993、10、大阪
- 21) 塩崎裕理子、松代直美、安達知子、滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦；摘出子宮で子宮内膜癌と診断された症例の臨床的検討。第85回日本産婦人科学会関東連合地方部会、1993、5、東京
- 22) 石巻静代、安達知子、滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦；性索間質系腫瘍の臨床内分泌学的検討。第85回日本産婦人科学会関東連合地方部会、1993、5、東京
- 23) 岸田和彦、中山摂子、安達知子、滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦；子宮頸部腺癌の臨床的検討。第85回日本産科婦人科学会関東連合地方部会、1993、5、東京
- 24) 小野寺潤子、安達知子、石巻静代、松尾明美、滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦；未分化胚細胞腫3例の臨床的検討。第86回日本産科婦人科学会関東連合地方部会、1993、10、浜松
- 25) 石巻静代、安達知子、滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦；進行子宮頸癌に対するNeoadjuvant Chemotherapyの臨床的検討。第86回日本産科婦人科学会関東連合地方部会、1993、10、浜松

- 26) 生田雅昭、滝沢 憲、柿木成子、松代直美、島 由実子、武田佳彦；子宮肉腫の免疫組織化学的方法による悪性度・予後の評価。 第46回日本産婦人科学会、1994、4、東京
- 27) 黒部亜子、工藤美樹、柿木成子、横須賀 薫、滝沢 憲、武田佳彦；悪性変化を伴う成熟嚢胞性奇形腫の臨床病理学的検討。 第23回日本婦人科病理・コルポスコピー学会、1994、7、久留米
- 28) 生田雅昭、滝沢 憲、柿木成子、松代直美、菊地愛子、佐藤美枝子、横須賀 薫、武田佳彦；進行子宮頸癌手術症例の予後—臨床病理的検討。 第32回日本癌治療学会、1994、10、岡山
- 29) 柿木成子、滝沢 憲、菊地愛子、生田雅昭、松代直美、原田 誠、藤丸純一、島由実子、武田佳彦；Ⅲ・Ⅳ期卵巣癌の初回治療法別予後の検討。 第32回日本癌治療学会、1994、10、岡山
- 30) 菊地愛子、滝沢 憲、生田雅昭、柿木成子、原田 誠、松代直美、横須賀 薫、藤丸純一、武田佳彦；子宮体癌手術症例の予後—術前・術後分類の比較。 第32回日本癌治療学会、1994、10、岡山
- 31) 原田 誠、滝沢 憲、菊地愛子、生田雅昭、柿木成子、松代直美、藤丸純一、武田佳彦；当科における付属器悪性腫瘍の臨床病理学的検討。 第32回日本癌治療学会、1994、10、岡山
- 32) 横須賀 薫、柿木成子、滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦、尊田和徳、高橋公太、東間 紘；慢性腎不全症例に認められた婦人科悪性腫瘍の臨床的検討。 第32回日本癌治療学会、1994、10、岡山
- 33) Takizawa,K., Ikuta,M., Kakinoki,S., Takeda,Y.; Evaluation of immunohistochemistry for PCNA and P53 in selecting risk group of leiomyosarcoma. XIV World Congress of Gynecology and Obstetrics, 1994, 9, Montreal, Canada
- 34) 柿木成子、滝沢 憲、菊地愛子、生田雅昭、中林正雄、武田佳彦；卵巣癌におけるurokinase type plasminogen activator と plasminogen activator inhibitor type-1 の定量とその臨床的意義。 第53回日本癌学会、1994、10、名古屋
- 35) 塩崎裕理子、柿木成子、安達知子、滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦；脳梗塞合併卵巣癌の3症例。 第87回日本産科婦人科学会関東連合地方部会、1994、6、東京
- 36) 武者稚枝子、中山摂子、安達知子、滝沢 憲、井口登美子、武田佳彦；皮膚転移を伴った子宮頸部未分化癌の一例。 第87回日本産科婦人科学会関東連合地方部会、1994、6、東京
- 37) 齊藤理恵、吉岡美和子、大平篤、村岡光恵、安達知子、滝沢 憲、黒島淳子；Malignant fibrous histiocytoma の一例。 第88回日本産科婦人科学会関東連合地方部会、1994、10、松本
- 38) 菊地愛子、滝沢 憲、柿木成子、原田 誠、石巻静代、武田佳彦；胚細胞腫瘍における腫瘍マーカーの臨床的意義。 第11回日本産婦人科腫瘍マーカー研究会、1995、2、東京

- 39) 生田雅昭、滝沢 憲、菊地愛子、石巻静代、柿木成子、武田佳彦；子宮肉腫の免疫組織化学的方法及びフローサイトメトリー法による悪性度、予後の評価。 第47回日本産婦人科学会、1995、4、名古屋
- 40) 柿木成子、滝沢 憲、菊地愛子、生田雅昭、中林正雄、武田佳彦；卵巣癌の転移におけるurokinase type plasminogen activator とそのreceptor 及びinhibitorの臨床的意義。 第47回日本産婦人科学会、1995、4、名古屋

ウ、出版物

- 1) 滝沢 憲; 13、脱毛とその対策。 がん化学療法の副作用対策 (吉田清一、赤沢修吾、桜井雅温 編集)、325-335、先端医学社、東京、1992
- 2) 滝沢 憲; 22、女性性器・妊産婦疾患。外陰炎・膣炎。 今日の治療指針 (日野原重明、阿部正和 編集)、653-654、医学書院、東京、1992
- 3) 滝沢 憲; 女性の病気。月経の異常。 家庭の医学 (大渡順二 編集)、1443-1452、保健同人社、東京、1993
- 4) 滝沢 憲; 脱毛とその対策。 がん化学療法の副作用対策ハンドブック (吉田清一監修)、197-205、先端医学社、1993
- 5) 滝沢 憲; 後膣壁形成術。 図説産婦人科 VIEW-3, 手術; 性器脱・形成手術 (永田一郎、矢島 聡 編集)、50-67、メジカルビュー、東京、1994
- 6) 滝沢 憲; 副作用対策-性機能障害。 図説産婦人科 VIEW-12, 腫瘍; 薬物療法 (工藤隆一、寺島芳輝 編集)、194-200、メジカルビュー、東京、1994
- 7) 滝沢 憲; 18、妊産婦・婦人科疾患。帯下、597-598、 外陰炎・膣炎、598-600、 外陰掻痒症、600、 外陰潰瘍・外陰癌、600-602、子宮膣部びらん・頸管炎、602、 子宮の炎症、602-603、 子宮脱、604、 子宮筋腫、604、 子宮頸癌、604-606、 子宮体癌、606-607、 卵管炎・骨盤内炎症、607-608、 卵巣腫瘍、608-610、女性性器末期癌、610-611、 妊娠とTORCH 疾患、614-615、 子宮外妊娠、616、 絨毛性疾患、627-628、 今日の処方 (改訂第2版) (高久史麿、水島 裕 編集)、南江堂、東京、1994

9. 研究成果の概要 (最終年度のまとめ) (600字~800字)

- 癌の悪性度を反映する増殖・転移能について以下の様に研究した。
1. 家兔のVX2ウイルス由来癌細胞の $1 \times 10^6/0.1\text{ml}$ を、家兔卵巢、後腹膜リンパ節、大腿筋膜に移植して2週間後にMRS(大塚電子製)波形を検討した。移植癌組織の増大に伴いMRS波形上、クレアチン磷酸/無機リン(Pcr/Pi)は低下した。AdriamycineをchallengeしてPcr/Piの推移をみると、15mg静注では5.4から1.2に一過性に低下し、30分後には7.6に回復したが、1.5mg局注では $3.7 \rightarrow 2.6 \rightarrow 1.0$ と徐々に低下した。ヒト胃癌由来癌組織をNude mouseに移植して、発育の良好・不良別にHPLC法により高エネルギー代謝物を測定した所、発育良好群では0.3であり、不良群の $0.2 \mu\text{g/mg}$ にくらべて高値であった。しかし、ヒト卵巢腫瘍組織については、良性でATP1.4、ADP0.9、AMP0.3 $\mu\text{mol/g}$ と、卵巢癌の0.2、0.5、0.7より高値であり、必ずしも高エネルギー代謝物が臨床的悪性度を反映していなかった。
 2. 子宮肉腫と平滑筋腫瘍について、PCNA、P53を免疫組織化学染色した所、子宮肉腫の8例中4例が中等度以上の染色性を示した。これと併行してFlowcytometryによりDNA ploidy patternを検討した所、子宮肉腫のDNA index、peak ch数、Diploidy細胞の比率は、 1.3 ± 0.1 、 2.3 ± 0.2 、 39 ± 4 と他に比べて有意差を示した。
 3. 卵巢癌原発巣のuPA、uPAR、PAI-1をEIA法で定量した所、各々、 47 ± 33 、 62 ± 34 、 $21 \pm 11\text{ng/ml}$ で、良性と比べて高値を示した。卵巢癌転移巣では、原発巣に比べてuPARは2~3倍の高値、PAI-1は10~20倍と著しい高値を示した。免疫組織染色では、uPARは癌細胞に強く発現し、PAI-1は、転移巣の間質細胞で強陽性を示した。これらは転移促進的要因と思われた。
- 今後は、増殖・転移を反映するマーカーの臨床的有用性を検討する。