

細胞学部門

Department of Experimental Cell Research

当部門では動物実験を主体とした癌選択的化学療法の研究と、癌細胞の悪性度（転移能等）に関する分子生物学的研究を平行して、かつ相補的に進めている。

石沢実が、昭和61年12月31日付で助教授を辞職し、株式会社宇部興産に就職した。谷口俊一郎が、昭和62年3月16日付で助手から助教授に昇格した。

九州大学大学院医学研究科学生として蓮田慶太郎が、大学院歯学研究科学生として中松耕治が昭和61年4月1日より研究に参加した。

A. 癌化学療法（馬場恒男，谷口俊一郎，青木 健，黒岩俊郎，蓮田慶太郎）

A. a. 2経路化学療法

当研究室ではこれまでに、制癌剤 cis-diamminedichloroplatinum (II) (DDP) を癌局所に大量投与し、拮抗中和剤 sodium thiosulfate (STS) を全身投与する2経路化学療法 (Two-route chemotherapy, TRC) の有効性をいくつかの実験腫瘍モデルを使い証明してきたが⁷⁾、更にTRCの治療効果を上昇させるために昇圧剤 angiotensin II (AT-II) を併用する昇圧2経路化学療法を試みた⁸⁾。この治療法の第1の特徴は、AT-IIを投与すると正常血管では全身血圧上昇と同時に収縮が起こるが、腫瘍血管は血流量を一定に維持する調節能を欠き、その結果相対的に腫瘍血流量が増加するために選択的に制癌剤の腫瘍組織への到達量が高まることである（東北大・鈴木ら）。第2の特徴は、AT-II投与により正常組織である腎の血管収縮と同時に腎血流量は一過性に減少するために、DDPの主な副作用である腎障害防止に役立つ。その結果、中和剤STSの後投与が可能となり、高濃度DDPのみによる癌局所攻撃の作用時間が延長し、従来のTRC（DDP局所投与，STS全身同時投与）よりも治療効果が上昇した。現在、この昇圧TRCをラット癌性腹膜炎にも応用中である。

DDPとSTSの組合わせ以外に他の制癌剤についても中和剤を探索したところ、制癌剤 neocarzinostatin (NCS) とその中和剤 tiopronin の組合わせが見いだされた。そこで、ラット後肢腫瘍に対し、制癌剤NCSを癌局所に動注し、中和剤 tiopronin を全身に同時投与するTRCを試みたところ、単独投与に比べ優れた抗腫瘍効果を得た²⁾。現在、マウス癌性腹膜炎に対して、NCS i.p. 投与 tiopronin を全身投与し、治療効果を検討中である。

A. b. 強心剤併用による昇圧癌化学療法改良

上述のように東北大の鈴木らの開発した AT-II を併用する昇圧癌化学療法は従来の全身化学療法よりも制癌効果が優れているが我々はこの治療法を全身投与の系でさらに治療効果を

向上させるために、強心剤またはある種の血管作用薬の併用療法を試みた。^{1), 4~7), 9)}

強心剤を併用してみた動機は、後肢に担癌させたウサギに対し、支配動脈から制癌剤を局所注入した際 pulse-like pressure をかけることが抗腫瘍効果上昇の為に必須であることを経験したからである。そこで6×7mm大に発育したマウス皮下腫瘍に対し、制癌剤、DDPあるいはcarboquone (CQ) に昇圧剤 AT-II 及び強心剤或いは血管作用薬の3者併用による全身静注投与を行ったところ、昇圧療法に強心剤 trans- π -oxocamphor や aminophylline などを併用した群は単なる昇圧療法群に比べて、抗腫瘍効果が優れていた。この研究に付随して、現在全身化学療法における投与薬液容量の重要性について検討を行っている。即ち、6×7mm大の皮下移植腫瘍に対しCQ 2mg/kg, DDP 10mg/kg と一定にして容量を25gマウス当たり0.25~2.5ml全身投与して4日後の腫瘍容積と体重変化を比較した。その結果、マウス全身投与10分間では2.5mlという超大量でも全く安全であった。制癌効果は0.25及び2.5mlでは劣り、1.0ml付近に最高の効果を出す至適容量があった。一方、宿主毒性発現は溶媒の容量には依存せず、投与薬剤量のみに依存した。他の制癌剤や腫瘍系についても現在詳細に検討中である。

A. c. 酸性条件下で活性が増強する制癌剤を利用した化学療法

癌の生物学的特徴である旺盛な解糖作用により癌組織には乳酸が蓄積し易く、正常組織に比べ癌組織はpHが低い状態にある。酸性条件下で作用が増強する制癌剤があれば、解糖作用の盛んな腫瘍細胞を選択的に攻撃し得るはずである。我々は以前にこの目的にかなう薬剤として、CQを見いだした。今回NC Sについて抗腫瘍効果の酸性条件下における作用増強を検討した³⁾。まずin vitroのHeLa細胞に対するNC Sの殺細胞効果はpHの低下にともない増強され、pH7.4において90%の腫瘍細胞を殺すのに必要なNC Sの濃度はpH6.0に比べ約7倍であった。

次にin vivoの系で、後肢担癌ラットに5mM乳酸及びpH7.4のPBSをそれぞれ溶媒にして、NC S 0.7mg/kgを大腿動脈より動注したところ、酸性溶媒を用いた前者の場合において後者の場合よりも強い抗腫瘍効果が見られた。全身毒性は両者で差がなかった。

業 績 目 録

(1) 原著論文

1. Baba,T.,K.Aoki,T.Kuroiwa,and S.Taniguchi:1986

Some cardiotonics enhance the effectiveness of angiotensin II -induced hypertension cancer chemotherapy in mice. Jpn.J.Cancer Res. (Gann) 77 :432-435.

2. Iwamoto,Y.,T.Kuroiwa,K.Aoki,and T.Baba:1986

"Two-route chemotherapy" using high-dose intra-arterial neocarzinostatin and systemic tiopronin,its antidote, for rat limb tumor. Cancer Chemother. Pharmacol. 17:

247-250.

3. Kuroiwa, T., S. Taniguchi, K. Aoki, K. Hasuda, and T. Baba: 1987
Potentiation of cytotoxicity of zinostatin under acidic conditions in vitro and in vivo.
Cancer Treat. Rep. 71 : 247-251.

(2) 総説

4. 黒岩俊郎・青木 健・馬場恒男 : 1986
癌血管支配の解剖生理学的特徴と薬剤組合わせの特性を利用した化学療法。
病態生理, 5:982-984。
5. 馬場恒男・谷口俊一郎 : 1987
Angiotensin II 昇圧癌化学療法の改良。癌と化学療法14 Part II : 971-977。

(3) 学会発表

6. 馬場恒男・谷口俊一郎 : 1986
Angiotensin II 昇圧癌化学療法の改良。白布がんシンポジウム
7. Taniguchi, S. and T. Baba, : 1986
New methods for delivery of anticancer drug : "Two route infusion chemotherapy" and
"modified hypertension chemotherapy". Second Nagoya International symposium on
cancer treatment.
8. 黒岩俊郎・青木 健・谷口俊一郎・馬場恒男 : 1986 Cisplatin(DDP)sodium thiosulfate
(STS) の組合せに angiotensin II (AT- II) を併用した2経路化学療法の有用性。第45
回日本癌学会総会記事, 297 頁。
9. 馬場恒男・青木 健・黒岩俊郎・谷口俊一郎 : 1986 Angiotensin II (AT- II) 昇圧癌
化学療法の改良。第1報. aminophylline 及び trans π -oxocamphor 併用による制癌効
果の著しい上昇。第45回日本癌学会総会記事, 330 頁。

B. 癌の悪性化、特に転移能獲得、に關与する蛋白及び遺伝子の検索・同定

(谷口俊一郎、中松耕治、馬場恒男)

癌化学療法を、より癌選択的にするためには、癌細胞の生物学的特異性を把握しなければならぬ。この目的のもとに、癌の悪性度を象徴する転移能に着目し、それを規定している要因を検索・同定すべく、種々の分子生物学的アプローチを進めている。

B. a. マウスB16黒色腫の転移能と逆相関して発現するA⁺アクチンの研究

マウスB16黒色腫において転移能と逆相関して発現する新種A⁺アクチンを発見及び同定した¹⁾。A⁺アクチンの生物学的及び生化学的解析によって、A⁺アクチンは正常の機

能を有し、A^{*}アクチンの発現低下は細胞骨格構築に影響を与え、浸潤能及び転移能に必要な変形性や運動性を促進すると考えられる状況証拠を得た。A^{*}アクチン c D N A が取れ次第、遺伝子の細胞内導入を行い、その生物学的機能を確認し、一方 A^{*}アクチンの発現制御の機構も解析する予定である。

B. b. ヒト良性色素組織における第3のアクチンの発現と悪性化に伴うその消失

マウス黒色腫でみられた、第3のアクチン (A^{*}) の悪性度増強 (転移能増強) に伴う発現低下の現象が、ヒトにおいてもみられるか否かを調べた²⁾。九大皮膚科患者の手術材料を用い、現在まで、良性組織9例、悪性黒色腫7例の症例について検討した。その結果、ヒト良性色素組織 (色素性母斑組織、青色母斑組織) において、 β -, γ -アクチン以外に第3のアクチン (A^{*}アクチンとは等電点が異なる) が同定され、ヒト悪性黒色種においては、それが検出されなかった。この現象はマウスにおいて見られた現象と類似して興味深いばかりでなく、診断上有用になる可能性があり更に症例を増やし検討を続けている。一方、ヒトで検出される第3のアクチンが既知のものか否か検討中である。

B. c. v-fos 癌遺伝子導入によるラット形質転換細胞の転移能増強

癌遺伝子の転移能への関与を調べる過程で v-fos 癌遺伝子をラット形質転換 3 Y 1 細胞に導入したところ、肺への自然転移能が増強した³⁾。この転移能増強は、v-fos 遺伝子の宿主 D N A への組み込まれ方及びその発現程度に依存していた。転移能の程度は、腫瘍増殖速度には相関しなかった。fos 蛋白は D N A 結合能を有し、他遺伝子の発現調節を行っていることが示唆されている。v-fos を導入された細胞の転移能に関与する生物学的機能を解析する一方、v-fos 蛋白が作用している遺伝子を検索し、転移能増強に直接関わっている遺伝子の同定を試みている。

業 績 目 録

(1) 原著論文

1. Taniguchi, S., T. Kawano, T. Kakunaga and T. Baba : 1986 Differences in expression of a variant actin between low- and high-metastatic B 16 melanoma. J. Biol. Chemistry 261 : 6100-6106.
2. Taniguchi, S., J. Nakayama, H. Urabe : 1987 Difference in expression of actin-like protein between human benign and malignant tissues. Proc. Jpn. Soc. Invest. Dermatol. 11 : 38-39.
3. Taniguchi, S., T. Kawano, T. Mitsudomi, G. Kimura, and T. Baba : 1986 fos oncogene transfer to a transformed rat fibroblast cell line enhances spontaneous lung metastasis in rat

(2) 総説

1. 角永武夫・谷口俊一郎：1986 癌と細胞骨格。代謝23:725-731。

(3) 学会発表

1. Taniguchi,S.,J.Nakayama and H.Urabe : 1986 Differences in expression of actin-like protein between human malignant and benign pigment tissues. Xlth J.Soc.of Investigative Dermatology.
2. 谷口俊一郎・川野豊一・角永武夫・馬場恒男：1986 B16黒色腫の転移能に相関して発現変化する新種A⁺アクチンについて。第45回日本癌学会総会記事219頁。
3. 川野豊一・谷口俊一郎・光富徹哉・木村元喜・馬場恒男：1986 ラット形質転換細胞へのv-fos 遺伝子移入による自然肺転移の増強。第45回日本癌学会総会記事553頁