

## 生殖細胞の腫瘍化とその特性

—卵黄囊（ヨークサック）腫瘍の今日的視点—

新潟大学医学部第一病理学教室 本 山 悌 一

Histogenesis and Characteristics of Germ Cell Tumors  
—A Modern Aspect of Yolk Sac Tumors—

Teiichi MOTOYAMA

*First Department of Pathology, Niigata University School of Medicine*

Mouse embryonal carcinoma cells have been studied extensively on cell differentiation, and are regarded as the stem cells of teratocarcinoma. However, it seems that the hypotheses on histogenesis of human germ cell tumors have followed the mouse tumor model too much. The characters of human embryonal carcinoma cells still remain unclear. Human embryonal carcinoma cells behave differently from mouse embryonal carcinoma cells in many aspects. Using human germ cell tumor cell lines in vivo and in nude mice, I successfully found that some of the human embryonal carcinoma, which were made a diagnosis in the customary way, belonged to undifferentiated forms of yolk sac tumor correctly. A rat tumor model also supported my consideration. Moreover, I confirmed that yolk sac tumor cells had a potential of neoplastic metaplasia to the intestinal epithelium.

---

Key words: germ cell tumor, yolk sac tumor, embryonal carcinoma, cell culture, animal model, differentiation

胚細胞腫瘍, 卵黄囊腫瘍, 胎児性癌, 細胞培養, 動物モデル, 分化

---

Reprint requests to: Teiichi MOTOYAMA, M.D.  
First Department of Pathology, Niigata  
University School of Medicine, Asahimachi-  
dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部第一病理学教室

本 山 悌 一

生殖細胞に由来する腫瘍、なかでも卵黄嚢腫瘍は、 $\alpha$ -フェトプロテイン (AFP) という腫瘍マーカーと腫瘍の“先祖帰り”という発生論をひきさげて1970年代初めにはなばなく登場してきた。今日この腫瘍は、分類学上不動の地位を得つつある。しかし、組織発生などの点でまだまだ不明な点が多々残っている。本稿では、生殖細胞腫瘍に関するこれまでの研究の歴史と著者自らの研究成果によって提起された問題に触れ、この腫瘍群に対する今日的視点と未来的展望について論じたい。

### I. 胚細胞腫瘍の種類

原子生殖細胞から配偶子(精子, 卵子)に至るまでの過程において腫瘍化した生殖細胞(胚細胞)由来の腫瘍を、通常胚細胞腫瘍と称する。胚細胞腫瘍には次の五つの基本型があり、これらは単一で存在することもあるが、種々の組合せによる混合型として存在することも多い。

1. 精上皮腫(睾丸), 未分化胚細胞腫(卵巣), 胚腫(性腺外)……発生臓器によって異なる呼称が用いられる。
2. 胎児性癌(胎芽性癌)
3. 卵黄嚢腫瘍
4. 絨毛癌
5. 奇形腫

当然の事ながらこれらの腫瘍は性腺つまり睾丸と卵巣に最も多くみられるが、松果体部、前縦隔洞、後腹膜及び仙尾部といった性腺外にも発生することがある。これは生殖細胞は初めから性腺に存在するのではなく、先ず原始生殖細胞として胎生初期に卵黄嚢壁に出現し、そこから性腺に移動しつつ精祖細胞あるいは卵祖細胞に成育してゆくことによる。性腺外の腫瘍発生部位は、移動中の生殖細胞が迷入しやすい所であり、この迷入遺残した生殖細胞より性腺外胚細胞腫瘍が発生してくると考えられている。

### II. 胚細胞腫瘍の研究の歴史

さて、精上皮腫や未分化胚細胞腫は、未熟な生殖細胞に形態的にも容易にその由来が求められるものの、他の腫瘍は発生臓器既存の組織にその母地を求めることができない。それにもかかわらず、これらの腫瘍が胚細胞腫瘍として包括されてくるためには人体病理学と実験発生学の長い研究の歴史があり、両者出会いの歴史がある。先ず人体病理の面からみてみると、形態的類似性及びマーカー物質の産生から、卵黄嚢腫瘍は卵黄嚢に、絨毛癌は胎盤絨毛に、奇形腫は身体を構成する体細胞組織に相当していることがわかった。胎児性癌は、相当するものが確定できなかったものの、その腺上皮の形態から未分化

な胎児組織の模倣であろうと類推され、胎児性癌と名づけられた。そしてこの胎児性癌を含め、奇形腫、卵黄嚢腫瘍、絨毛癌等は、多分化能をもった細胞から発生してくるであろうとの仮説が Teilum<sup>1)2)</sup>によって打ち出された。

一方、性腺にヒト胚細胞腫瘍と同じような腫瘍を多発する実験用マウスの系統が米国の Stevens らによって確立されていた<sup>3)4)</sup>。129系のマウスは睾丸に、LT系のマウスは卵巣に高頻度に奇形腫、卵黄嚢腫瘍、絨毛癌等を含む腫瘍を発生する。そして、これらの組織に混じって未分化で一見腺上皮様にもみえる細胞がマウスにおいてもやはり含まれていた。この未分化な細胞の培養系が幾つか樹立され、多くのクローン株も得られた。これらを用い、Kleinsmith と Pierce<sup>5)</sup>、Kahan と Ephrussi<sup>6)</sup>といった人々により、未分化細胞が実は多潜能を有し、そこから種々の細胞が分化してくることが鮮やかに示された。その結果、マウスのこれらの腫瘍を全体として奇形癌腫、その中の未分化な細胞を胎児性癌と呼ぶようになった。さらに、ここでいう胎児性癌細胞は、受精卵に注入して子宮の中で育てると正常細胞に復帰するという劇的なことが Mintz と Illmensee<sup>7)</sup>によって示された。

Teilum の仮説という下地はあったものの、実験発生学の華々しい研究成果は、今にして思えばほとんど無批判に人体の現象を説明するのにそのまま用いられた。すなわち、胎児性癌こそ多分化能を持った幹細胞ともいべき腫瘍であるとする図1のような発生仮説が瞬間に支配的となった。未熟な生殖細胞がそのまま腫瘍化した場合、精上皮腫、未分化胚細胞腫あるいは胚腫になる。自己生殖等の機転により受精卵(初期胚)相当の多分化能を獲得した細胞からなり、いまだどの方向への分化も発現していない状態が胎児性癌である。胎児外性に分化

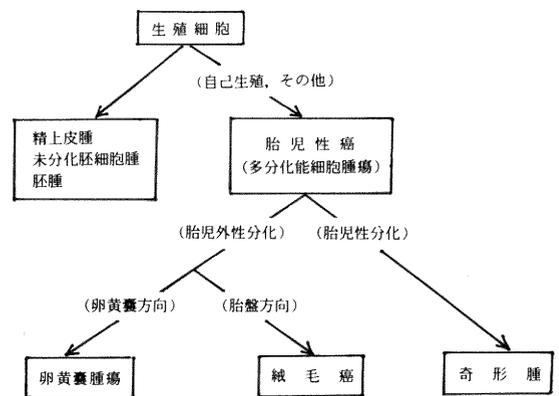


図1 胚細胞腫瘍の組織発生仮説

した卵黄囊及び胎盤絨毛に相当するものが各々卵黄囊腫瘍と絨毛癌である。さらに、胎児そのものを構成する三胚葉への分化を示す腫瘍が奇形腫ということになる。腫瘍性分化においては全ての細胞が分化してしまうわけではなく、また分化の方向も規則的ではないため、種々の組織が組合さった混合型が発生したり、未分化な組織と分化成熟した組織とが混在したりすると説明される。

III. ヒト胎児性癌の分化能——実験的研究とヒト腫瘍の人体病理学的解析

著者は、新潟大学医学部泌尿器科学教室の山本尊彦博士、東京大学医科学研究所癌病態学研究部の関口守正助教授らの協力によって、睾丸及び卵巣由来の幾つかのヒト胎児性癌ならびに卵黄囊腫瘍の培養細胞株とそれらのクローン株を得た。そして先ず、胎児性癌細胞株について、in vitro とヌードマウス移植系における分化能を検討してみた。数年の歳月をかけて、マウスで用いられたありとあらゆる方法、そして新たな多種類の方法を用いて試みたにもかかわらず、in vitro では卵黄囊細胞、胎盤絨毛栄養芽細胞への分化しか確認されず、またヌードマウスにおいても、上記に加え腸型上皮、筋肉、軟骨への分化が得られたにとどまった。このことは表 1 で比較してわかるように、マウス胎児性癌に比べて、ヒト

胎児性癌の分化能は著しく制限されていることを意味する。

そこで、以上の結果が適当な実験条件を発見できないことによるものか、あるいは一旦腫瘍化したヒト胎児性癌は元々あまり多分化能を示さないのかを検討するために、実際にヒトの身体に発生しているときの腫瘍の状態に立ち返ってみることにした。すなわち、胎児性癌と奇形腫とが混在共存している胚細胞腫瘍42例について、奇形腫の構成成分を詳細に調べてみた。その結果、腸型を主とした腺上皮は100%、扁平上皮は71%、絨毛上皮は33%、筋肉は69%、軟骨は67%、骨は5%、神経は5%に発現がみられたが、他の組織はみられなかった。これは体細胞のありとあらゆる組織が高頻度に出現してくるマウスの場合とは明らかに異なる。また、in vitro-ヌードマウスの系でヒト胎児性癌細胞が分化を示した腸型上皮、筋肉及び軟骨は、実際のヒトの腫瘍中においても高頻度に見られるものであることが確認された。

IV. ヒト胎児性癌とマウス胎児性癌との対比

ヒトの胎児性癌細胞はマウスの胎児性癌細胞と本当に等価なのであろうか。そのことをマウス胎児性癌細胞の特に未分化性の指標とされてきた諸性格との対比においても一度洗いなおすことにした。マウスにおいては次のようなことが確認されていた。

- (1) マウスでは、奇形腫腫の幹細胞ともいべき胎児性癌細胞は、初期胚と同様の多分化能を保持している<sup>5)6)</sup>。
- (2) 胎児性癌細胞の表面には主要組織適合性抗原 H-2 は存在しない<sup>11)</sup>。逆に初期胚に見出される F9, SSEA-1 といった初期抗原が存在する<sup>12)13)</sup>。
- (3) 胎児性癌細胞は、PNA, Lotus A (あるいは UEA-I), DBA に対するレセプターを有しているが、そこから分化した細胞ではこれらのレセプターを失っている。また、これらのレセプターは高分子糖ペプチドに荷われている<sup>14)15)</sup>。

(1) についての違いは既に述べた。ヒト胎児性癌細胞では、マウスの場合とは異なり、量的には少ないものが多いものの、明らかに HLA 抗原 (マウスの H-2 抗原に相当するヒト主要組織適合抗原) が存在していた。特に卵黄囊腫瘍細胞株ではより多くなっていた。ヒト胎児性癌細胞には抗 F9 抗体、抗 SSEA-1 抗体と反応するものもあったが、ごく少数であった。卵黄囊腫瘍細胞株では全く反応するものがなかった<sup>16)</sup>。

ヒト胎児性癌細胞は、PNA レセプターは確かに多く有しているものの、DBA あるいは UEA-1 レセプター

表 1 胎児性癌細胞の多分化能

	in vitro	in nude mice *1 or in vivo *2
ヒト*1	胎児性癌 卵黄囊 栄養芽細胞	胎児性癌 腺上皮 (腸型) 筋肉 軟骨 卵黄囊 栄養芽細胞
マウス*2	胎児性癌 神経 色素上皮 繊維芽細胞 筋肉 軟骨 骨 卵黄囊 栄養芽細胞	胎児性癌 神経 色素上皮 扁平上皮 腺上皮 (種々) 絨毛上皮 間充織 筋肉 軟骨 骨・骨髄 卵黄囊 栄養芽細胞

はマウスの場合に比べて極めて少なかった。さらに、PNAレセプターは卵黄囊腫瘍細胞において胎児性癌細胞以上に存在することが明らかになった<sup>17)</sup>。

つまり、ヒト胎児性癌細胞は、マウス胎児性癌細胞に比べて分化能発現に乏しいのみならず、細胞表面抗原、糖鎖構造においても異なることがわかった。

#### V. ヒト卵黄囊腫瘍細胞の形態的变化

ヒト卵黄囊腫瘍細胞株の幾つかのクローンを超微形態、AFP産生能、レクチン結合性等により卵黄囊の性格を保持していることを確認した後、ヌードマウスに移植し、できた移植腫瘍をヌードマウスで延々と継代し続けるという実験を試みた。すると、初めは典型的な卵黄囊腫瘍であったものが、やがてわれわれが通常病理形態学的に胎児性癌と診断しているものと同一の組織をも含むようになってきた。その部は光顕的には全く区別はできないものの、電顕的には小さな細胞間空隙と発達した接着装置とが交互に存在すること、数は少なくなるがAFP産生細胞も混っていること等、卵黄囊腫瘍の面影をうかがうことができた<sup>18)</sup>。

以上の結果より、従来病理学者が光顕所見によってヒト胎児性癌と分類していた少なくとも一部は未分化型の卵黄囊腫瘍である可能性が強くなった。しかし、同時にやっかいな問題も生じてきた。それは、このクローン化卵黄囊腫瘍培養細胞—ヌードマウス移植系の腫瘍においても、胎児性癌細胞の移植腫瘍においてみられたと同様の腸型上皮や筋肉、軟骨が出現してきたのである。既述のごとく、原始生殖細胞は卵黄囊壁に発生する。腫瘍性卵黄囊細胞も原始生殖細胞を作り出すのだろうか。しかし、いかにしても移植腫瘍中に原始生殖細胞を確認することはできなかった。この解答は、ラットを用いた別の実験系の解析結果を待たねばならなかった。

#### VI. 卵黄囊腫瘍の実験的誘導

妊娠ラットに胎児摘出術を行った後、卵黄囊を子宮外に引出しておくことによって、人工的に卵黄囊腫瘍を誘発できる実験系が、Vandeputte と Sobis<sup>20)</sup>、Sakashitaら<sup>21)</sup>により見出されていた。この系は同時に奇形腫をも作ってくるが、手術の時点には生殖細胞は生殖隆起に移動してしまっているはずであることなどから、その発生母地について、原始生殖細胞由来か卵黄囊に直接由来するかの議論が起り、いずれの説も決定的な証拠を欠き、未解決のままになっていた。著者は早い時期からこの実験系の追試を行い、そして幾つかの方向に研究を進展させていった。そして、奇形腫が卵黄囊にとり残された原始生殖細胞から発生してくる可能性を否定し、卵黄

囊そのものから何らかの形で発生してくることをすでに突き止めていた<sup>21)</sup>。しかし、卵黄囊細胞が本当に直接奇形腫になるのか、あるいは子宮外に置換されると卵黄囊はまた新たに原子生殖細胞を産み出し、それが奇形腫のもととなっていくのかは依然不明であった。さらに、この系では手術後3カ月もすると腫瘍が発生してくるが、比較的小型のうち壁側型細胞から成る卵黄囊腫瘍が主であり、大型になると臓側型細胞も認められるようになる。この理由も不明であった。ここで予期せぬ事故が起った。腫瘍好発系のラットが出血熱ウイルスに汚染されている可能性が指摘され、これらの動物をすべて処分せねばならなくなったのである。その後腫瘍好発系の inbred strain DONRYU-N を新たに分離するために何年かを費すことになった。

さて卵黄囊は、臓側卵黄囊膜と壁側卵黄囊膜との2層より構成される。これらはいずれも共通の原子卵黄囊膜細胞より分化してくる。臓側卵黄囊膜細胞はヒトでもラットでも AFP を産生し、この細胞の間に原始生殖細胞

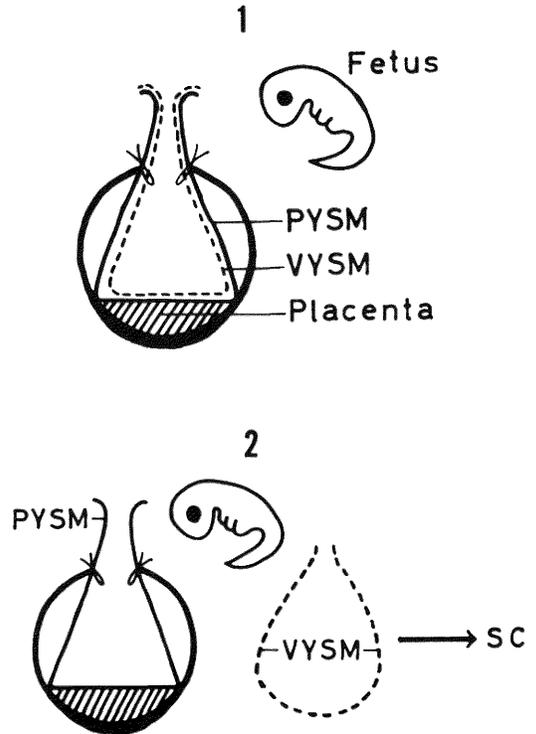


図2 ラットの腫瘍誘発手術  
PYSM: 壁側卵黄囊膜  
VYSM: 臓側卵黄囊膜  
SC: 皮下

が発生してくる。一方、壁側卵黄囊膜細胞はラットでは発達しているが、ヒトでは退化していて、正常では殆んど目立たない。しかし、卵黄囊腫瘍ではヒトの場合にも壁側型細胞が出現し、発生学的には壁側細胞が臓側細胞よりも原始的であるため、いわば先祖帰り現象が起る。

図 2-1 のように DONRYU-N ラットの妊娠12日目に胎児摘出後、臓側卵黄囊膜と壁側卵黄囊膜とが接したままの状態では卵黄囊を子宮外に置換すると18例全例に腫瘍ができ、その内訳は卵黄囊腫瘍と奇形腫の混合型が10例、奇形腫のみが8例であった。そこで次に図 2-2 のように臓側卵黄囊膜と壁側卵黄囊膜とを完全に分離し、各々を同一母体の皮下と腹腔内に移した。もし、臓側卵黄囊内に新たに生まれた原始生殖細胞から腫瘍が発生するのであれば、それは多分化能を持つはずであるから、混合型の腫瘍ができるはずである。ところが、臓側卵黄囊膜を移植した皮下には奇形腫しかできなかった。予期に反し、卵黄囊腫瘍と腸型上皮、軟骨などの奇形腫成分を含む混合型ができたのは、壁側卵黄囊膜を置換した腹腔内であった(表 2)。

この不可思議な現象を解明するため、移植後3日目より4カ月の終りまで1群を10匹として週2回ずつ卵黄囊膜の変化を経時的にみてゆくことにした。移植された臓側卵黄囊膜はしばらくすると結合織内に一部が陥入し、その先端が囊腫状になり、陥入囊腫をつくった。そして陥入囊腫の内側をおおう臓側卵黄囊膜が腸上皮化生、扁平上皮化を起こしていった。また、臓側卵黄囊膜陥入先端部近くの間質に軟骨の芽が発生し、それが次第に大きくなっていった。この間、電顕的に、またアルカリホス

ファターゼ染色や PAS 染色を用いて原始生殖細胞の発生を監視したが、発見はできなかった。壁側卵黄囊膜は臓側のものに比べて置換により変性・壊死するものが多かったが、残存していた細胞の一部が2週間くらいすると突如として腫瘍性発育を示すようになり、始めは壁側型あるいは原始的卵黄囊細胞の形で増殖するが、次第に臓側型の形態をもとるようになり、そのような細胞になると AFP も検出された。また、臓側型細胞が出てくるに伴い、臓側卵黄囊膜の移植の場合と同じように、一部に腸型上皮や軟骨も出現した。この場合にも原始生殖細胞の発生は認められなかった。移植部位を母親の腎や後腹膜、父親の睾丸等に変えても同様の腫瘍がいずれの膜からも発生してきたが、母体の子宮内に戻した場合には腫瘍の発生は全くみなかった(表 2)。

以上の結果は、未分化(より原始的)な卵黄囊細胞は、何らかの理由により子宮外に存在するとき、容易に腫瘍化しえ、卵黄囊細胞として分化すると AFP を産生し、腸型上皮に化生し、さらには間質に軟骨を誘導してくる能力を持っていることを示している。すなわち、卵黄囊腫瘍細胞は原始生殖細胞を生み出すことなく、少なくとも腸管上皮や軟骨は作り出せるのである。著者が実験的にこの事実を示した<sup>22)</sup>とほぼ同時に、純粹記載病理学的な立場から Cohen ら<sup>23)</sup>や Ulbright ら<sup>24)</sup>によって、腸管への分化を混じるヒト卵黄囊腫瘍の存在が報告された。さらに著者らによって、各種マーカーの面からも腸管への分化が確実なものであることが証明された<sup>25)</sup>。

### VII. 現時点におけるヒト胚細胞腫瘍と今後の問題点

ヒト胚細胞腫瘍の発生経路として、マウス奇形癌腫の系をそのままあてはめることはできない。むしろラットの実験系で説明しやすいことが多々ある。

従来ヒトにおいて胎児性癌としていた少なくとも一部は、未分化型の卵黄囊腫瘍である。しかしながら、この未分化型卵黄囊腫瘍と真の意味での胎児性癌(多分化能をもった幹細胞)とを確実に区別する方法は、今のところ無い。これを明らかにすることが、組織発生のみならず、発癌機構の解明にもつながるものと考えられる。ヒト胚細胞腫瘍においては、何らかの原因で子宮外に存在するようになった生殖細胞由来の多分化能細胞が正常受精卵同様の発生過程を一時期とり、その異なった種々の段階から腫瘍化が起り、腫瘍化した時期に応じ分化の程度が制限されてくるように思われる。何故受精卵相当の多分化能細胞が発生するのか、自己受精によるとすればそれは何によって起るのか、まだまだわからないことだらけ

表 2 ラット誘発腫瘍の頻度と内訳

誘発手術の方法	腫瘍発生率	組織型(数)
全卵黄囊膜(臓側+壁側) → 腹腔	$\frac{18}{18}$	卵黄囊腫瘍+奇形腫(10) 奇形腫(8)
分離移植		
臓側卵黄囊膜 → 皮下	$\frac{21}{21}$	奇形腫(21)
壁側卵黄囊膜 → 腹腔	$\frac{8}{21}$	卵黄囊腫瘍(6) 卵黄囊腫瘍+奇形腫(2)
全卵黄囊膜 → 子宮	$\frac{0}{10}$	———
臓側卵黄囊膜 → 子宮	$\frac{0}{8}$	———
壁側卵黄囊膜 → 子宮	$\frac{0}{10}$	———

である。

本稿で触れた著者の研究は、文部省がん特別研究、総合研究、一般研究等を通じ、岡山大学小川勝士名誉教授、熊本大学藤本十四秋教授、新潟大学佐藤昭太郎教授の御援助を受けて行われた。また、東北大学笹野伸昭名誉教授、国立仙台病院並木恒夫博士、愛知がんセンター研究所西塚泰章名誉所長、Chicago大 Aleksander Talerman 教授より多くの御教示を賜わった。これらの先生に御礼を申し述べるとともに常に“百尺竿頭進一步”という精神で更なる研究の遂行をお約束したい。

### 参 考 文 献

- 1) **Teilum, G.**: Classification of endodermal sinus tumor (mesoblastoma vitellium) and so-called "embryonal carcinoma" of the ovary. *Acta Path. et Microbiol. Scandinav.*, **64**: 407~429, 1965.
- 2) **Teilum, G.**: Special tumors of ovary and testis. Comparative pathology and histological identification. Ed. 2, Munksgaard, Copenhagen, 1976.
- 3) **Stevens, L.C. and Hummel, K.P.**: A description of spontaneous congenital testicular teratomas in strain 129 mice. *J. Nat. Cancer Inst.*, **18**: 719~747, 1957.
- 4) **Stevens, L.C. and Varnum, D.S.**: The development of teratomas from parthenogenetically activated ovarian mouse eggs. *Develop. Biol.*, **37**: 369~380, 1974.
- 5) **Kleinsmith, L.J. and Pierce, G.B.Jr.**: Multipotentiality of single embryonal carcinoma cells. *Cancer Res.*, **24**: 1544~1551, 1964.
- 6) **Kahan, B.W. and Ephrussi, B.**: Developmental potentialities of clonal in vitro cultures of mouse testicular teratoma. *J. Nat. Cancer Inst.*, **44**: 1015~1036, 1970.
- 7) **Mintz, B. and Illmensee, K.**: Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. *Proc. Nat. Acad. Sci., USA.*, **72**: 3585~3589, 1975.
- 8) 本山悌一: ヒト胚細胞腫瘍研究の現状と問題点. *病院病理*, **4**: 90~96, 1986.
- 9) **Motoyama, T., Watanabe, H., Yamamoto, T. and Sekiguchi, M.**: Human testicular germ cell tumors in vitro and in athymic nude mice. *Acta Pathol. Jpn.*, **37**: 431~448, 1987.
- 10) **Motoyama, T., Watanabe, H., Yamamoto, T. and Sekiguchi, M.**: Production of  $\beta$ -human chorionic gonadotropin by germ cell tumors in vivo and in vitro. *Acta Pathol. Jpn.*, **38**: 577~590, 1988.
- 11) **Knowles, B.B., Pan, S., Solter, D., Linnenbach, A., Croce, C. and Huebner, K.**: Expression of H-2, laminin and SV40T and TASA on differentiation of transformed murine teratocarcinoma cells. *Nature*, **288**: 615~617, 1980.
- 12) **Artzt, K., Dubois, P., Bennett, D., Condamine, H., Babinet, C. and Jacob, F.**: Surface antigens common to mouse cleavage embryos and primitive teratocarcinoma cells in culture. *Proc. Nat. Acad. Sci., USA.*, **70**: 2988~2992, 1973.
- 13) **Solter, D. and Knowles, B.B.**: Monoclonal antibody defining a stage-specific mouse embryonic antigen (SSEA-1). *Proc. Nat. Acad. Sci., USA.*, **75**: 5565~5569, 1978.
- 14) **Muramatsu, T., Gachelin, G., Damonville, M., Delarbre, C. and Jacob, F.**: Cell surface carbohydrates of embryonal carcinoma cells. Polysaccharidic side chains of F9 antigens and of receptors to two lectins FBP and PNA. *Cell*, **18**: 183~191, 1979.
- 15) **Muramatsu, T., Muramatsu, H. and Ozawa, M.**: Receptors for Dolichos biflorus agglutinin on embryonal carcinoma cells. *J. Biochem.*, **89**: 473~481, 1981.
- 16) 本山悌一, 山本尊彦, 佐藤昭太郎: ヒト睾丸胎児性癌細胞の表面マーカー. *日泌尿誌*, **76**: 74~80, 1985.
- 17) **Motoyama, T., Watanabe, H., Gotoh, A., Takeuchi, S., Tanabe, N. and Nashimoto, I.**: Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with elevated serum alpha-fetoprotein. *Cancer*, **63**: 2047~2053, 1989.
- 18) **Motoyama, T., Watanabe, H., Yamamoto, T. and Sekiguchi, M.**: Production of alpha-fetoprotein by human germ cell tumors in vivo and in vitro. *Acta Pathol. Jpn.*, **37**: 1263~1277, 1987.

- 19) **Vandeputte, M. and Sobis, H.:** In utero tumor induction by murine sarcoma virus (Moloney) in the rat. *Int. J. Cancer*, **11**: 536~554, 1973.
- 20) **Sakashita, S., Tsukada, Y. and Nakamura, K.:** Experimental yolk-sac tumors produced by fetectomy without virus infection in rat. *Int. J. Cancer*, **20**: 83~86, 1976.
- 21) 本山悌一, 石川 忍: 実験的ラット奇形腫群腫瘍の発生母地. *医学のあゆみ*, **114**: 162~164, 1980.
- 22) **Motoyama, T.:** In vitro and in vivo differentiation of germ cell tumors. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, **5** (Suppl.): 17~18, 1986.
- 23) **Cohen, M.B., Mulchaley, K.M. and Molnar, J.J.:** Ovarian endodermal sinus tumor with intestinal differentiation. *Cancer*, **57**: 1580~1583, 1986.
- 24) **Ulbright, T.M., Roth, L.M. and Brodhekerf, C.A.:** Yolk sac differentiation in germ cell tumors. A morphologic study of 50 cases with emphasis on hepatic, enteric, and parietal yolk sac feature. *Am. J. Surg. Pathol.*, **10**: 151~164, 1986.
- 25) **Motoyama, T., Watanabe, H., Takeuchi, S., Watanabe, T., Gotoh, S. and Okazaki, E.:** Cancer antigen 125, carcinoembryonic antigen and carbohydrate determinant 19-9 in ovarian tumors. *Cancer*, **66**: 2628~2635, 1990.
-