

Title	ヌードマウス移植ヒト癌系の抗癌剤臨床治療効果に対する予見性
Author(s)	塚本, 文音
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	<a href="https://doi.org/10.11501/3075086">https://doi.org/10.11501/3075086</a>
DOI	10.11501/3075086
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	塚本 文 音
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 11317 号
学位授与年月日	平成 6 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科外科系専攻
学位論文名	ヌードマウス移植ヒト癌系の抗癌剤臨床治療効果に対する予見性
論文審査委員	(主査) 教授 高井新一郎 (副査) 教授 森 武貞 教授 野村 大成

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

ヌードマウス移植ヒト癌は原腫瘍の生物学的特性をよく維持しており、抗癌剤感受性の観点からもその有用性は高いと期待される。しかしヌードマウス移植ヒト癌に行なった化学療法の効果とその癌組織のドナー患者での臨床効果を直接対比し、臨床成績との一致性について多数例で検討した報告は極めて少ない。本研究では、ヌードマウス移植ヒト癌株においてそのドナー患者での臨床治療を忠実に再現したモデル実験化学療法を行ない、その効果をドナー患者での臨床治療効果と比較を行なった。直接対比しえた17種類のヌードマウス移植ヒト癌株より行なわれた延べ21例のモデル治療実験について、臨床効果との一致性を検討し、ヌードマウス移植ヒト癌系が抗癌剤感受性についても原腫瘍の性格をよく保持していることを明かにするとともに、抗癌剤スクリーニングシステムにおけるヌードマウス移植ヒト癌系の占めるべき位置付けについて検討を行なった。

#### 【方法ならびに成績】

臨床材料よりヌードマウス移植癌株として樹立継代された77株中、そのドナー患者に評価可能な臨床治療が行なわれたものは、胃癌 8 例、大腸癌 3 例、膵臓癌 2 例、乳癌 2 例、食道癌 1 例、悪性黒色腫 1 例の計17症例、延べ21治療である。このうち単剤治療が14例、多剤併用療法が7例であり、いずれもその癌腫に対する標準的治療が行なわれた。ドナー患者での臨床治療効果判定は固形がん化学療法直接効果判定基準に従い、CR, PR を有効例、NC, PD を無効例とした。

ヌードマウスモデル実験治療は腫瘍を 2～3 mm角に細切し、トロカー針にて生後 4～6 週齢マウスの右背部皮下に移植し、2～3 週後に腫瘍体積が 80～100mm<sup>3</sup>に達した時点で、1 群 7 匹とし、各群の腫瘍体積の平均、標準誤差ともできる限り均等になるよう群分けし、対照と治療群を無作為に割り付けた。腫瘍体積はノギスで腫瘍の 3 径を計測し、体積 (mm<sup>3</sup>) = 縦径×横径×高さ÷2 の式で求めた。実験終了まで週 2 回、腫瘍体積と体重を計測し、抗腫瘍効果と副作用のモニターとした。抗癌剤はドナー患者に実際に使用されたものと同一の薬剤を用い、投与ルート、投与スケジュールは臨床治療と可及的に類似させ、1 回投与量はその投与形式における最大耐容量とした。効果判定は実験終了後マウスを屠殺し腫瘍重量を測定し、治療群の平均腫瘍重量 (T) と対照群の平均腫瘍重量 (C) より腫瘍増殖抑制率 (IR),  $IR = (1 - T/C) \times 100 (\%)$  を求め、IR が 58% 以上でかつ治療群と対照群の平均腫瘍重量の差に Student's t-test による有意差のあるものを有効と判定し、ドナー患者での臨床治療効果と直接対比を行った。

ヌードマウスモデル実験治療21実験の癌腫別の内訳は、胃癌株が10実験、以下乳癌株4、大腸癌株3、膵臓癌株2、食道癌株、悪性黒色腫株各1実験であった。21実験中、IRが58%以上を示し有効と判定されたものは6例であった。このうちドナー患者での臨床治療効果でも有効であったものは5例であり有効一致率は83%（5/6例）であった。一方、IRが58%未満で無効と判定されたものは15例であったが、全例がドナー患者での臨床治療効果でも無効を示し、無効一致率100%（15/15例）であった。予測的中率は95%（20/21例）と高い値を示した。

#### 【総括】

ヌードマウスモデル治療実験とドナー患者での臨床治療効果の直接対比の結果、有効一致率83%、無効一致率100%と極めて高い一致率が認められ、ヌードマウス移植ヒト癌系の高い臨床効果予見性が示唆された。

ヌードマウス移植ヒト癌系は個々の患者に対する適応抗癌剤感受性試験として用いるには、腫瘍の生着率が40%程度にすぎず効果判定率の低いこと、結果を得るまでに時間がかかること、費用がかかることなどから実用性に乏しいと思われる。一方、新規抗癌剤の開発の面において、現行のスクリーニング法に加えて、ヌードマウス移植ヒト癌系を用いることにより、抗腫瘍効果と抗腫瘍スペクトルに関する的確な予測が可能であると考えられ、ヌードマウス移植ヒト癌系は、新規抗癌剤の前臨床2次スクリーニング法として役立つことが期待される。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、247例のヒト癌手術材料をヌードマウスに移植して得られた計77株の継代可能株のうち、臨床効果判定可能な病変を有する患者より得られた延べ21例を用いて、ヌードマウス移植ヒト癌株におけるモデル治療実験の効果と、そのドナー患者における臨床治療効果との直接対比を行なったものである。その結果、有効一致率83%、無効一致率100%、予測的中率95%と極めて高い一致性を証明した。これは、ヌードマウス移植ヒト癌系の新規抗癌剤2次スクリーニングにおける有用性に対する理論的根拠を提供するものであり、学位に値するものとする。