OUKA
Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| 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 | 大阪大学, 1994, 博士論文 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://doi.org/10.11501/3075086 |
| rights | |
| Note | |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

(1)

主論文

# 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
# Predictability of Human Cancer Xenografts to Clinical Response of Anticancer Agents

大阪大学医学部附属バイオメディカル教育研究センター腫瘍外科
Division of Surgical Oncology, Dept. of Oncology, Biomedical Research Center, Osaka Univ. Med. School

塚 本 文 音
Fumine Tsukamoto

Human cancer xenografts in nude mice are well known to maintain the biological characteristics and chemosensitivity of original tumors. Few reports,however, compare the clinical response with the nude mice in vivo experiments.To examine the reliability of the in vivo chemosensitivity test,we have compared directly the clinical response of 17 cases (8 stomach , 3 colorectal,2 breast, 2 pancreas, 1 esophageal cancer,and 1 malignant melanoma) with in vivo sensitivity observed in experimental chemotherapy of nude mice xenografts. The same anticancer drugs were administered at the maximum tolerated dose on the similar treatment schedule to clinical cases to evaluate the chemosensitivity. Five of 6 cases in which high chemosensitivity were shown responded clinically to anticancer drug treatment. All of the cases in which poor chemosensitivity were demonstrated did not respond significantly(NC 7 cases, PD 8 cases). The human cancer xenografts in nude mice predict the effective anticancer drugs and are useful for new drug screening.

Key Words : experimental chemotherapy,human cancer xenografts,nude mouse

## 緒言

ヌードマウスにヒト癌を移植する試みは、Rygaard と Povlsen[1]の結腸癌を用いての成功例以来、数多くなされてきた。ヌードマウスに着床し、増殖するヒト腫瘍組織は、移植継代後も形態面及び機能面ともに原腫瘍の性格をよく保持することが、すでに明らかにされており[2,3]、ヌードマウス移植ヒト癌系が、薬剤感受性においても原腫瘍の性格を保持していることが期待される。ところが、ヌードマウスを用いた治療実験は数多くなされているにもかかわらず、ヌードマウス移植ヒト癌でおこなった化学療法の効果を、その癌組織のドナー患者における臨床効果と直接対比を行い、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[4,5]。教室では、従来よりヌードマウスに対する各種のヒト癌移植を２４７例について試み[3,6]その生物学的特徴の検討をすすめるとともに[7-10]、可能な限りドナー患者における化学療法の成績と、そのヌードマウス移植株における同一薬剤を用いたモデル実験化学療法の効果の直接対比を試みてきた[11,12]。本研究では、直接対比が可能であった、１７種類のヒト癌移植株よりおこなった２１の実験化学療法の成績について、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薬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らかにするとともに、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考察を行った。

## 実験材料と方法

1．腫瘍

患者より手術的に腫瘍を採取し、無菌的操作下に２～３mm角の腫瘍片を作成し、患者と同性の生後４～６週齢のヌードマウス背部皮下にトロカー針を用いて移植した。初代株での腫瘍増殖を認め次代以降に継代可能であった７７株の内、ドナー患者での臨床治療効果との直接対比が可能であった１７株を用いた。臨床腫瘍材料は、ドナー患者の原発巣より採取したものが５例、転移巣より採取したものが１２例であった。また、採取部位が臨床治療効果の評価対象病変と同一であるものが１１例、異なった部位であるものが１０例であった。

2．動物

動物は実験動物中央研究所由来で大阪大学微生物病研究所附属感染動物実験施設内のビニールアイソレーター内で、spf 条件下（温度 24±2℃、湿度 60±5%）に自家生産した生後４～６週齢の雌雄ＢＡＬＢ/ｃ-nu/nu ヌードマウスを使用した。

3．薬剤

使用した薬剤は adriamycin (ADM)、cisplatin (CDDP) cyclophosphamide (CPA)、cytarabine (Ara-C)、dacarbazine (DTIC)、doxifluridine (5'-DFUR)、epirubicin (Epi-ADM)、5-fluorouracil (5-FU)、M-83 (Mitomycin C derivative)、mitomycin C (MMC)、tegafur (FT-207)、UFT の計１２種類である。ヌードマウスモデル実験治療では、原則として臨床に用いられたものと同一の薬剤を用いた。

4．ヌードマウスモデル実験化学療法

安定した増殖を示す２代目以降の各継代腫瘍株を用いた。腫瘍を２～３mm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８０～１００$mm^3$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、対象群と治療群を無作為に割り付けた。腫瘍体積は、ノギスにて腫瘍の３径を計測し、体積($mm^3$)＝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すべて用い、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、治療強度をその投与法における最大耐容量とした。但しヌードマウスでは実施困難な動注や坐薬投与は、静注や経口投与で、持続投与はショット投与で置き換えた。治療効果判定は、実験終了後にマウスを屠殺し、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 Inhibition Rate：ＩＲ(腫瘍増殖抑制率)、ＩＲ＝(１－Ｔ/Ｃ)×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による有意差が、あるものを有効と判定した。

5．ドナー患者における臨床化学療法

手術で得られた臨床腫瘍材料よりヌードマウス移植癌株が樹立継代されたドナー患者において、２クール以上の化学療法、或いは代謝拮抗剤では１か月以上の継続治療がおこなわれたものを評価に値する臨床治療症例としたところ、胃癌８症例、大腸癌３症例、膵癌２症例、乳癌２症例、食道癌１症例、悪性黒色腫１症例、計１７症例であり、延べ２１例の抗癌剤化学療法がこの条件を満たした。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し一般的に認められた標準的治療法である。またこの内、

first line chemotherapy が無効な時点で second line chemotherapy として行われたケースが４例あった。効果判定は固形がん化学療法直接効果判定基準[13]に従い、ＣＲ、ＰＲを有効例、ＮＣ、ＰＤを無効例とした。

## 結果

悪性腫瘍２４７症例について、手術摘出材料のヌードマウスへの移植を試み、その結果７７例に着床をみた。その癌腫別の成績の内訳をTable１に示した。７７株のうちヌードマウスモデル実験化学療法とドナー患者での治療効果との直接対比が可能であったのは、１７株対して行われた延べ２１実験であった。その概要をTable２、３、４に示した。２１実験を臓器別にみると、胃癌が１０実験と最も多く、次いで乳癌が４、大腸癌３、膵臓癌２、食道癌、悪性黒色腫各１実験である。単剤治療は１４実験で、残りの７実験は多剤併用療法である。以下、癌腫別にその結果を述べる。

１．胃癌症例

胃癌株では、ヌードマウス実験化学療法として、単剤治療を６実験、多剤併用療法を４実験行った。このうち腫瘍増殖抑制率ＩＲが有効域に達したものは、高分化型腺癌 H-１７７株に対する２実験と低分化型腺癌 H-１７６株に対する１実験の計３実験であり、残る７実験はＩＲが５８％に達しなかった。

H-１７７株 (Table2,Case1&2) のドナーは７１歳男性の鎖骨上窩リンパ節転移を伴う切除不能Borrmann３型胃癌患者であり、ＣＴ検査にて大動脈周囲リンパ節の著明な腫脹を認め、また頚部に多数の大小転移リンパ節を触知した。頚部リンパ節の一部を試験摘出したところ低分化型腺癌の転移であることが判明し、これよりヌードマウス移植株を樹立した。Figure1にこの患者の臨床経過を示した。一日量、MMC ２.５mg/$m^2$、5-FU ３００mg/$m^2$ の間欠静注を計１０回行ったところ胃Ｘ線、内視鏡像上での腫瘤の縮小、平坦化と頚部リンパ節の消失が認められ奏功度ＰＲと判定された。その後治療の中断とともに、頚部リンパ節の再度増大ならびに腋窩腫瘤の新たな出現を認めたため、5'-DFUR １２００mg/日の連日経口投与を開始したところ表在リンパ節転移巣の縮小を認め、奏功度ＰＲと判定された。

Figure２にH-１７７株に対して同一薬剤を用いて行った実験化学療法の結果を示した。ＭＭＣ・５-ＦＵ併用投与群ではMMC １.５mg/kg、5-FU ２０mg/kgを腹腔内に週２回、計８回の投与を行った。5'-DFUR 投与群では１回あたり１２３mg/kgを連日２５回経口投与を行った。両投与群ともに投与開始直後から腫瘍の増殖は、ほとんど停止し、特に併用群では６回目の投与以降に腫瘍の縮小を認め、移植５９日目の実験終了時の腫瘍体積は、開始時のそれ以下に減少した。実験終了時のＩＲはMMC・5-FU併用投与群が ８９％、5'-DFUR 投与群が８１％と共に有効であり、いずれも臨床治療効果との一致が認められた。

H-１７６株 (Table2,Case3) のドナーは３３歳の女性の進行Borrmann４型胃癌患者であり、手術は単開腹のみに終った。術後、M-83 の間欠静注投与が行なわれたが、腹水消失の効果は認められたものの、主病巣での奏効度は、ＮＣであった。一方、ヌードマウス実験化学療法の結果はＩＲ ９６％と有効であり、臨床治療効果との一致を示さなかった。

次に、胃癌株を用いて実験化学療法が行われ、その結果が無効であった７実験の内の１例を示す。H-２２０株 (Table3,Case7) のドナーは７３歳の男性で、手術が単開腹に終わった、Ｂorrmann３型切除不能進行胃癌患者である。肉眼的進行程度は、ＰoＨoＮ4Ｓ3 StageⅣであった。Figure３に臨床経過を示した。手術より回復後、CDDP １００mg/$m^2$を１日と5-FU ３５０mg/$m^2$の５日間での持続投与を４週間間隔で計２クール施行した。胃内視鏡による観察で明らかな隆起の増大を認め、奏功度はＰＤと判定した。

Figure４に手術時、大弯リンパ節転移の一部を摘出し、ヌードマウスに移植し継代株として樹立したH-２２０株での実験化学療法の結果を示した。顕著な腫瘍増殖抑制効果は認められず、ＩＲ ３５.６％と無効であり、臨床治療効果と一致を示した。

残りの実験化学療法が無効であった６実験 (Table3, Case1～6) でも、対応する患者の治療効果はＮＣ３例、ＰＤ３例であり、実験化学療法が無効であった７実験では、臨床治療効果との直接対比で全例無効同志の一致が認められた。

２．乳癌症例

乳癌株では、H-６２ (Table4,Case1&2)、H-７１ (Table4,Case3&4) の２株に対してそれぞれ２種類ずつ計４実験で臨床効果との対比を行い得たが、FT-207、UFT、CPAの各単剤治療および CPA、5-FU、ADM の３剤併用療法のいずれも実験化学療法、臨床治療効果ともに無効であり一致を認めた。

３．大腸癌症例

大腸癌株では、H-２６株 (Table2,Case5) においてFT-207 の１００mg/kg 経口連日長期投与により ＩＲ７２％と有効を示し、ドナーである２６歳の女性切除不能直腸癌患者においてもFT-207 坐剤の長期投与により主病巣の縮小を認め、ＰＲの効果を示し、有効同志の一致をみた。また直腸癌の肝転移巣より確立されたH-２０２株 (Table2,Case4) でも、Epi-ADM、MMC、5-FUの３剤併用療法により有効同志の一致がみられた。

H-２０２株のドナーは６３歳女性の多発肝転移をともなった直腸癌患者である。原発巣に対して低位前方切除術を行い、同時に肝転移巣に対し総肝動脈内に先端をおいた動注カテーテルを挿入留置し、皮下埋め込みポーターに接続した。肝転移巣の一部を摘出し、ヌードマウスに移植し、継代株として樹立した。Figure５にこの患者の臨床経過を示した。手術回復後動注ポーターよりEpi-ADM４５mg/$m^2$、MMC ６mg/$m^2$ を４週毎に、5-FU ３００mg/$m^2$ を週１回継続的に投与した。Figure６に示したごとくＣＴ像上、治療前と比較し１５週後には肝転移巣の縮小が認められ固形がん化学療法直接効果判定基準に基づき奏功度はＰＲと判定した。

Figure７にこの患者より確立されたH-２０２株の実験化学療法の成績を示した。Epi-ADM ４mg/kg、MMC １mg/kg を週１回、5-FU １０mg/kg を週２回、計４週間投与した。投与開始直後より腫瘍の増殖の抑制効果を認め、実験終了時のＩＲ(腫瘍増殖抑制率) は５９.８％と有効と判定され、臨床治療効果との一致を認めた。

大腸癌株を用いた残りの１実験 (Table4,Case5) では、UFT の連日投与を行ったが、無効同志の一致例であった。

４．膵臓癌症例

膵臓癌の２株 (Table4,Case6&7) では、FT-207、M-83の投与をおこなったが、ＩＲ ４２%、１１%と、いずれも無効であり臨床成績との一致を認めた。

５．悪性黒色腫症例

H-１８７株 (Table2,Case6) は悪性黒色腫後腹膜リンパ節再発部より確立されたが、DTIC の投与により ＩＲ８５.４％と著効を示し、ドナー患者においても肺転移巣の縮小効果ＰＲが認められ臨床成績との一致がみられた。

６．食道癌症例

食道癌株H-２０４株 (Table4,Case8) に対しては、CDDP、5-FU の併用療法を行ったが実験化学療法、臨床効果ともに無効の一致をみた。

以上のようにドナー患者での臨床効果と直接対比しえたヌードマウスモデル実験化学療法２１実験中、有効と判定されたものは６例あり、そのうち Table2,Case3 の1例を除いた５例では臨床治療効果も有効であり、有効一致率は８３％ (５/６例) であった。一方、無効と判定されたものは１５例で、その１５例すべてが、臨床治療効果も無効であり、全例一致し、無効一致率１００％ (１５/１５例) であった。予測的中率は９５％ (２０/２１例) と高い値を示しヌードマウス法の臨床治療効果との高い相関性が認められた (Table５)。腫瘍採取部位と臨床治療効果の評価対象病変が同一であるケースの予測的中率は１００％ (１０/１０例)、異なるケースの予測的中率は ９１％ (１０/１１例) であった。

## 考察

RygaardとPovlsen[1]が、胸腺依存の免疫系機能の欠落という免疫学的特徴を有するヌードマウスに結腸癌を移植する試みに成功して以来、多くのヒト悪性腫瘍に対して同様の試みが、数多くなされてきた。その移植成功率は全般的には４０％前後であり、大腸癌のように移植しやすい腫瘍と乳癌、悪性リンパ腫など移植しにくい腫瘍が存在するが、着床し増殖するヒト癌は移植継代後も、組織形態像だけでなく腫瘍マーカー、ホルモン、酵素等の産生能などの生物学的、生化学的性状でも、それぞれの腫瘍提供患者における元の腫瘍と極めて類似した性格を保持している[2)3)]。抗癌剤感受性の面でも、Povlsenらによるバーキットリンパ腫[14]、悪性黒色腫[15]を用いての抗癌剤での治療実験が行われて以来多くの研究者により各種臓器癌を用いた化学療法実験が試みられており、その結果、一般にヌードマウス移植ヒト癌株での各種制癌剤感受性は臨床における同一臓器癌での奏功率、感受性パターンとほぼ一致するとされている[16)-19)]。

ヌードマウス移植ヒト癌系が原腫瘍の抗癌剤感受性を保持し、かつ臨床治療効果を反映するか否かを証明するためには、ドナー患者での臨床治療効果とヌードマウスモデル実験化学療法の効果を直接対比し、一致していることが必要条件であると考えられる。しかしながら、このような直接対比の報告は２、3例ずつでの少数例での成績が散見されるが[17)20)21)]、多数例では、Fiebig[5]らの５０例の報告を見るのみである。また、Fiebigらの方法でも投与ルート、投与スケジュールの点でドナー患者臨床治療とモデル治療実験の間に若干の相違がみられており、本研究ではこれらの点を改良し、より厳密に臨床治療と類似させたモデル治療実験を行うことにより、より正確な臨床治療との直接対比

を可能とした。

教室では１９７４年以来、抗癌剤感受性試験への応用をめざし胃癌、乳癌症例を中心に２４７例の悪性腫瘍の異種移植を試みてきた。Figure１に示すように、最も多くの例数で試みた乳癌の着床率は８０例中８例（１０％）と低く、次いで多く試みた胃癌は７８例中３２例（４１.０％）の着床をみた。また乳癌、胃癌ともに、原発巣に比べ転移巣より得た腫瘍が高い着床率を示す傾向が認められた。他の消化器癌では、いずれも移植数は少数であるが、大腸癌８１.３％（１３/１６例）、食道癌 １００％（４/４例）、膵臓癌 １００％（３/３例）と高い着床率を認めた。全体では２４７例中７７例（３１.２％）に着床を認めた。着床しえた腫瘍は、７７例中６０例（７７.９％）と高い割合で継代維持が可能であった。

またこれら継代株化した腫瘍のうち、安定した増殖を示すものについては、できる限りその提供患者における化学療法の臨床効果と対比を行ってきたが[3),11)]、ヌードマウスへのヒト癌移植成功率が、３０～４０％前後と低いことと、臨床治療効果判定のためには、腫瘍提供患者に評価可能病変の存在が必要であるため直接対比を行い得る症例は、かなり限定されてくるため、直接対比しえたのは１７腫瘍株、６.９％（１７/２４７例）であった。直接対比の結果、有効一致率８３％（５/６例）、無効一致率 １００％(１５/１５例)、予測的中率９５％（２０/２１例）と臨床治療効果との高い相関性が認められた(Table5)。

Fiebigらの成績でも、有効一致率９２％（１２/１３例)、無効一致率 ９７％（３６/３７例)、予測的中率９６％（４８/５０例）と同様の高い予測的中率を得ており、これらのことよりヌードマウス移植ヒト癌系が、抗癌剤感受性の面でも元の腫瘍の性格をよく保持していることが示唆される。また、ヌードマウス移植ヒト癌系では、無効一致率のみならず有効一致率においても高い一致率が認められており、他の抗癌剤感受性試験が比較的高い無効一致率は得られるものの有効一致率は低く、臨床治療での有効薬剤の選択というよりは無効薬剤の除外という役割しか担い得ないという現状[22)]と較べると、抗癌剤感受性試験として極めて精度の高い方法であるといえる。残念ながらヌードマウス移植ヒト癌系は、結果を得るまでに少なくとも２～３カ月と時間がかかる点のほか、特殊な無菌的飼育環境を要し、高価な動物を用いるため費用がかかる上、腫瘍の生着率が期待したほど高くないなど、個々の患者に対する適応抗癌剤感受性試験としては現時点では実用性に乏しいと思われる。

一方、新規抗癌剤の開発の面では、新たに開発された薬剤は in vitro,in vivo 系での１次スクリーニングで一定の有効性が示されると動物を用いた毒性試験等を経て、臨床試験が行われる。そして臨床試験では第Ⅰ相試験での毒性試験の後、第Ⅱ相試験において初めて抗癌剤の有効性の評価と適応疾患の決定が行われる。ところが臨床試験の段階で効果を示さず開発中止となるケースが少なからず認められ臨床開発に要する膨大な時間、費用の損失の面や、不必要な症例投入による患者に強いる犠牲という医の倫理面からも問題があると思われる。従って前臨床段階で抗癌剤の有効性や適応腫瘍を的確に予測することが可能であれば、その利点は非常に大きい。そこで臨床効果予見性の高いヌードマウス移植ヒト癌系による前臨床２次スクリーニングを行うことにより、抗癌剤の抗腫瘍効果と抗腫瘍スペクトルの高い精度での予測が可能であり[23)]、その成績に基づいて disease oriented clinical study を行うことができる。このようにヌードマウス移植ヒト癌系は新規抗癌剤の２次スクーリニング法として非常に有用な情報を提供する極めて優れた方法であり、より多くの利用が期待される。

## 結語

１．ヌードマウス移植ヒト癌系が原腫瘍の抗癌剤感受性を保持しているか否かを、臨床治療に極めて類似させたヌードマウスモデル治療実験を行ない、直接対比することにより検討した。

２．ヌードマウス可移植株77株のうちから17株、延べ21実験( 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 ) の直接対比を行い得た。その結果、有効一致率８３％（５/６例)、無効一致率１００％（１５/１５例)、予測的中率９５％（２０/２１例）ときわめて高い一致率を認め、ヌードマウス移植ヒト癌系が原腫瘍の抗癌剤感受性を保持していることが明らかとなった。

３．ヌードマウス移植ヒト癌系を新規抗癌剤の前臨床２次スクリーニング法として用いれば、高い精度での臨床効果の予見が可能となり、有用であると思われる。

## 謝辞

本稿を終えるにあたり、直接御指導、御教示を賜りました蒼龍会井上病院 藤田昌英博士、阪本康夫博士、（株）実験癌化学療法研究所 藤田史子博士、御校閲を賜りました高井新一郎教授に深甚なる謝意を表します。また、動物実験の場を提供して下さり、御助言頂いた前感染動物実験施設長 山之内尚孝名誉教授ならびに、貴重な症例を御提供いた

だきました長堀病院 中野陽典博士に厚く感謝いたします。さらに、本研究に御協力頂きました当教室の皆様に心からお礼申し上げます。

文献


1) Rygaard J. Povlsen CO. Heterotransplantation of a human tumor to "NUDE" mice. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 77 : 758-760. 1969.
2) Taguchi T. Fujita M. Usugane M. Heterotransplantation of various human and canine tumors into nude mice. In : Nomura T. Osawa N. Tamaoki N. Fujiwara K. eds. Proceeding of the Second International Workshop on NUDE MICE. Tokyo : University of Tokyo Press. 1977 : 305-312.
3) 藤田昌英. 大嶋一徳. 薄金真雄. 早田敏. 中野陽典. 田口鐵男. ヌードマウス 移植ヒト消化器癌および乳癌株の特徴ーとくにそのＣＥＡ産生能と抗癌剤感受性についてー. 日外会誌. 83 : 457-467. 1982.
4) Fujita M. Hayata S. Taguchi T. Relationship of chemotherapy on human cancer xenografts in nude mice to clinical response in donor patient. J. Surg. Oncology. 15 : 211-219. 1980.
5) Fiebig HH. Schuchhardt C. Henss H. Fiedler L. Lohr GW. Comparison of tumor response in nude mice and in the patients. Behring. Inst. Mitt. 74 : 343-352. 1984.
6) Taguchi T. Fujita M. Usugane M. Heterotransplantation of a canine gastric cancer induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin into nude mice. Biken J. 18 : 175-177. 1975.
7) 中野陽典. 熊谷道彦. 藤田昌英. 早田敏. 田口鐵男. ヒトＬＤＨアイソザイムを用いたヌードマウス移植ヒト癌に対する化学療法の効果判定. 医学のあゆみ. 117 : 79-81. 1981.
8) 藤田史子. 藤田昌英. 木本安彦. 田口鐵男. ヒト癌ヌードマウス移植株の微細血管構築と抗癌剤感受性. 癌と化学療法. 12 : 1618-1624. 1985.
9) 下妻晃二朗. 藤田昌英. 阪本康夫. 藤田史子. 木本安彦. 石井泰介. 田口鐵男. 胃、大腸、膵、乳癌のヌードマウス移植株における細胞増殖動態の解析. 日癌治. 21 : 1249-1259. 1986.
10) Fujita F. Fujita M. Taguchi T. Shimozuma K. Sakamoto Y. Kimoto Y. Hirai T. Multifactorial analysis of parameters influencing chemosensitivity of human cancer xenografts in nude mice. Int. J. Cancer. 43 : 637-644. 1989.
11) 藤田昌英. 中野陽典. 薄金真雄. 早田敏. 田口鐵男. ヌードマウス移植ヒト消化器癌の制癌剤感受性ーとくに臨床成績との対比についてー. 癌と化学療法. 5 : 187-194. 1978.
12) 藤田昌英. 田口鐵男. ヒト癌移植ヌードマウスを用いた化学療法ー特に臨床との対比についてー. 日本外科会誌. 81 : 1073-1077. 1980.
13) 日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準. J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 21 : 929-942. 1986.
14) Povlsen CO. Rygaard J. Effect of cyclophosphamide (Endondoxan) on a Burkitt's lymphoma serially grown in nude mice. In Rygaard J. Povlsen CO. eds. Proceedings of the First Internati Workshop on Nude Mice. Stuttgart : Gustavisher Verlag. 1974 : 285-292.
15) Povlsen CO. Jacobson GK. Chemo-therapy of a human malignant mela-noma transplanted in the nude mouse. Cancer Res. 35 : 2790-2796. 1975.
16) Osieka R. Houchens DP. Goldin A. Johnson RK. Chemotherapy of human colon cancer xenografts in athymic nude mice. Cancer. 40 : 2640-2650. 1977. 18.
17) Kubota T. Shimosato Y. Nagai K. Experimental chemotherapy of carcinoma of the human stomach and colon serially transplanted in nude mice. Gann. 69 : 299−309. 1978.
18) Fujita M. Fujita F. Taguchi T. Chemosensitivity of human gastrointestinal and breast cancer xenografts in nude mice and predictability to clinical response of anticancer agents. In Sordat B. eds. Proceedings of the 4th International Workshop on Immune deficient Animals in Experimental Research. Karger AG. Basel. 1984 : 311-315.
19) Fodstad O. Aass N. Pihl A. Response to chemo-therapy of human, malignant melanoma xeno-grafts in a athymic, nude mice. Int. J. Cancer. 25 : 453-458. 1980.
20) Giovanella BC. Stehlin JS. Williams LJ. Lee S. Shepard RC. Heterotransplantation of human cancers into nude mice. A model system for human cancer chemotherapy. Cancer. 42 : 2269-2281. 1978.
21) Chahinian AP. Kirschner PA. Gordon RE. Szrajer L. Holland JF. Usefulness of the nude

mouse model in mesothelioma based on a direct patient-xengraft comparison. Cancer. 68 : 558-560. 1991.
22) Weisenthal LM. Lippman ME. Clonogenic and non clonogenic in vitro chemosensitivity assays. Cancer Treat. Res. 69 : 615-632. 1985.
23) 藤田昌英. ヒト癌－ヌードマウス系による抗癌剤感受性試験－前臨床２次スクリーニングとしての有用性. KARKINOS. 2 : 637-642. 1989.

抄録

ヌードマウス移植ヒト癌系が、原腫瘍の抗癌剤感受性を保持しているか否かの検討のために、ドナー患者における臨床治療とできるだけ類似させた薬剤、投与ルート、投与スケジュールで最大耐用量を用いたヌードマウスモデル治療実験を行い、臨床治療効果との直接対比を試みた。直接対比が可能であったのは、ヌードマウス可移植株77株の内の17株より行ない得た延べ21実験であり、その結果、有効一致率８３％（５/６例)、無効一致率１００％（１５/１５例）と極めて高い一致率を認めた。ヌードマウス移植ヒト癌系は、原腫瘍の抗癌剤感受性を忠実に保持しており、前臨床２次スクリーニング法として有用であると思われる。

Table 1.Heterotransplantation of Various Human Malignancies to Nude Mice

| Source | No.of inoculation | No.of takes | Percent take | No.of successful transfer |
|---|---|---|---|---|
| Stomach | 78 | 32 | 41.0% | 24 |
| (Primary | 28 | 7 | 25.0%) | |
| (Metastatic | 50 | 25 | 50.0%) | |
| Breast | 80 | 8 | 10.0% | 6 |
| (Primary | 64 | 4 | 6.3%) | |
| (Metastatic | 16 | 4 | 25.0%) | |
| Colon&Rectum | 16 | 13 | 81.3% | 11 |
| Lung | 11 | 4 | 36.4% | 3 |
| Liver | 6 | 1 | 16.7% | 1 |
| Esophagus | 4 | 4 | 100% | 4 |
| Pancreas | 3 | 3 | 100% | 3 |
| Thyroid | 3 | 1 | 33.3% | 0 |
| Malig.melanoma | 2 | 2 | 100% | 2 |
| Ovary | 2 | 1 | 50.0% | 0 |
| Genitourinary tract | 8 | 1 | 12.5% | 1 |
| Malig.lymphoma | 8 | 0 | 0% | 0 |
| Sarcoma | 19 | 5 | 26.3% | 5 |
| Others | 7 | 2 | 28.6% | 0 |
| Total | 247 | 77 | 31.2% | 60 |

Table 2. Comparison between Experimental Chemotherapy on Xenografts in Nude Mice and Clincal Responses in Donor Patients

A : chemosensitive groups of various human malignancies.

| donor patient | tumor line | tumor origin | clinically evaluable lesion | histology[1] | therapy | schedule | | effect | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | patient (mg/body) | nude mice (mg/kg) | patient[2] | nude mice [IR[3]] |
| gastric cancer | | | | | | | | | |
| 1 71yr M | H-177 | cervical lymph node | cervical lymph node | well | MMC(iv)<br>5-FU(iv) | 4mg×10<br>500mg×10 | 1.5mg×8<br>20mg×8 | PR | 89** |
| 2 71yr M | H-177 | cervical lymph node | axillar lymph node | well | 5'-DFUR(po) | 1200mg×73 | 123mg×25 | PR | 81** |
| 3 33yr F | H-176 | lymph node | primary (ascites) | por | M-83(iv) | 40mg×5 | 6mg×5 | NC (MR) | 96** |
| colorectal cancer | | | | | | | | | |
| 4 63yr F | H-202 | liver | liver | well | Epi-ADM(ia)<br>MMC(ia)<br>5-FU(ia) | 57mg×5<br>8mg×5<br>380mg×12 | 4mg×4<br>1mg×4<br>10mg×8 | PR | 59.8* |
| 5 26yr F | H-26 | primary | primary | well | FT-207(sup) | 750mg×84 | 100mg×50 | PR | 72** |
| malignant melanoma | | | | | | | | | |
| 6 51yr M | H-187 | lymph node | lung | melanotic | DTIC(iv) | 100mg×20 | 100mg×6 | PR | 85.4** |

(1) well : well differentiated (tubular) adenocarcinoma por : poorly differentiated adenocarcinoma

(2) PR : partial response MR : minor response NC : no change

(3) Inhibition Rate (IR)=(1-T/C) × 100% **P<0.01 *P<0.05

Table 3. Comparison between Experimental Chemotherapy on Xenografts in Nude Mice and Clincal Responses in Donor Patients
B : less chemosensitive groups of gastric cancers.

| donor patient | | tumor line | tumor origin | clinically evaluable lesion | histology[1] | therapy | schedule | | effect | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | patient (mg/body) | nude mice (mg/kg) | patient[2] | nude mice [IR[3]] |
| gastric cancer | | | | | | | | | | |
| 1 | 56yr M | H-08 | lymph node | primary | por | FT-207(sup) | 1000mg×30 | 100mg×30 | PD | 28 |
| 2 | 56yr M | H-08 | lymph node | primary | por | MMC(iv)<br>5-FU(iv)<br>Ara-C(iv) | 4mg×5<br>500mg×5<br>40mg×5 | 0.5mg×10<br>12.5mg×10<br>5mg×10 | NC | 5 |
| 3 | 60yr M | H-22 | primary | primary | mod | FT-207(sup) | 750mg×68 | 100mg×52 | NC | 9 |
| 4 | 69yr M | H-55 | liver | liver | well | FT-207(po) | 600mg×42 | 100mg×30 | NC | 41 |
| 5 | 57yr M | H-178 | lymph node | primary | mod | 5-FU(ia) | 250mg×63 | FT-207<br>100mg×25 | PD | 32 |
| 6 | 73yr M | H-209 | primary | para-aortic lymph node | por | CDDP(ip,iv)<br>ADM(iv)<br>MMC(iv)<br>5-FU(iv) | 50mg×1<br>100mg×2<br>30mg×3<br>10mg×1<br>350mg×5 | 5mg×2<br>4mg×2<br>1mg<br>10mg×4 | PD | 55.6 |
| 7 | 73yr M | H-220 | lymph node | primary | por | CDDP(iv)<br>5-FU(iv) | 160mg×2<br>500mg×10 | 3mg×4<br>10mg×12 | PD | 35.6 |

(1) well : well differentiated (tubular) adenocarcinoma mod : moderately differentiated (tubular) adenocarcinoma
por : poorly differentiated adenocarcinoma
(2) PD : progressive disease NC : no change
(3) Inhibition Rate (IR)=(1-T/C) × 100%

Table 4. Comparison between Experimental Chemotherapy on Xenografts in Nude Mice and Clincal Responses in Donor Patients
C : less chemosensitive groups of various human malignancies.

| donor patient | tumor line | tumor origin | clinically evaluable lesion | histology[1] | therapy | schedule | | effect | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | patient (mg/body) | nude mice (mg/kg) | patient[2] | nude mice [IR[3]] |
| breast cancer | | | | | | | | | |
| 1 35yr F | H-62 | local recurrence | local recurrence | sol-tub | FT-207(po) | 600mg×63<br>800mg×49 | 100mg×30 | PD | 9 |
| 2 35yr F | H-62 | local recurrence | local recurrence | sol-tub | CPA(iv) | 500mg×1<br>700mg×7 | 10mg×18 | PD | 17 |
| | | | | | 5-FU(iv) | 500mg×1<br>750mg×7 | 20mg×5 | | |
| | | | | | ADM(iv) | 30mg×1<br>60mg×2 | 2mg×5 | | |
| 3 50yr F | H-71 | cervical lymph node | cervical lymph node | pap-tub | UFT(po) | 600mg×42<br>400mg×28 | 17.5mg×30 | PD | 50 |
| 4 50yr F | H-71 | cervical lymph node | cervical lymph node | pap-tub | CPA(po) | 100mg×142 | 75mg×5 | NC | 18 |
| colorectal cancer | | | | | | | | | |
| 5 72yr F | H-221 | primary | liver | por | UFT(po) | 400mg×98 | 17.5mg×24 | PD | 47.8 |
| pancreas cancer | | | | | | | | | |
| 6 45yr M | H-48 | Virchow lymph node | Virchow lymph node | well | 5-FU(ia) | 250mg×26 | FT-207<br>100mg×30 | NC | 42 |
| 7 54yr F | H-171 | peritoneum | primary | well | M-83(iv) | 40mg×4 | 6mg×5 | NC | 11 |
| esophageal cancer | | | | | | | | | |
| 8 55yr M | H-204 | primary | local recurrence | sq | CDDP(iv)<br>5-FU(iv) | 140mg×2<br>500mg×10 | 6mg×2<br>10mg×10 | NC | 30.3 |

(1) well : well differerentiated (tubular) adenocarcinoma por : poorly differentiated adenocarcinoma sol-tub : solid tubular carcinoma
pap-tub : papillo tubular carcinoma sq : squamous cell carcinoma
(2) PD : progressive disease NC : no change
(3) Inhibition Rate (IR)=(1-T/C) × 100%

Table 5. Correspondence of in vivo Chemosensitivity Test to Clinical Response

| | evaluable rate | responsive/responsive (clinic/mouse) | resistant/resistant (clinic/mouse) | correct prediction rate |
|---|---|---|---|---|
| the human tumor-nude mouse system | | | | |
| Fiebig[5] | 45% | 92% | 97% | 96% |
| | (126/280) | (12/13) | (36/37) | (48/50) |
| our data | 31% | 83% | 100% | 95% |
| | (77/247) | (5/6) | (15/15) | (20/21) |

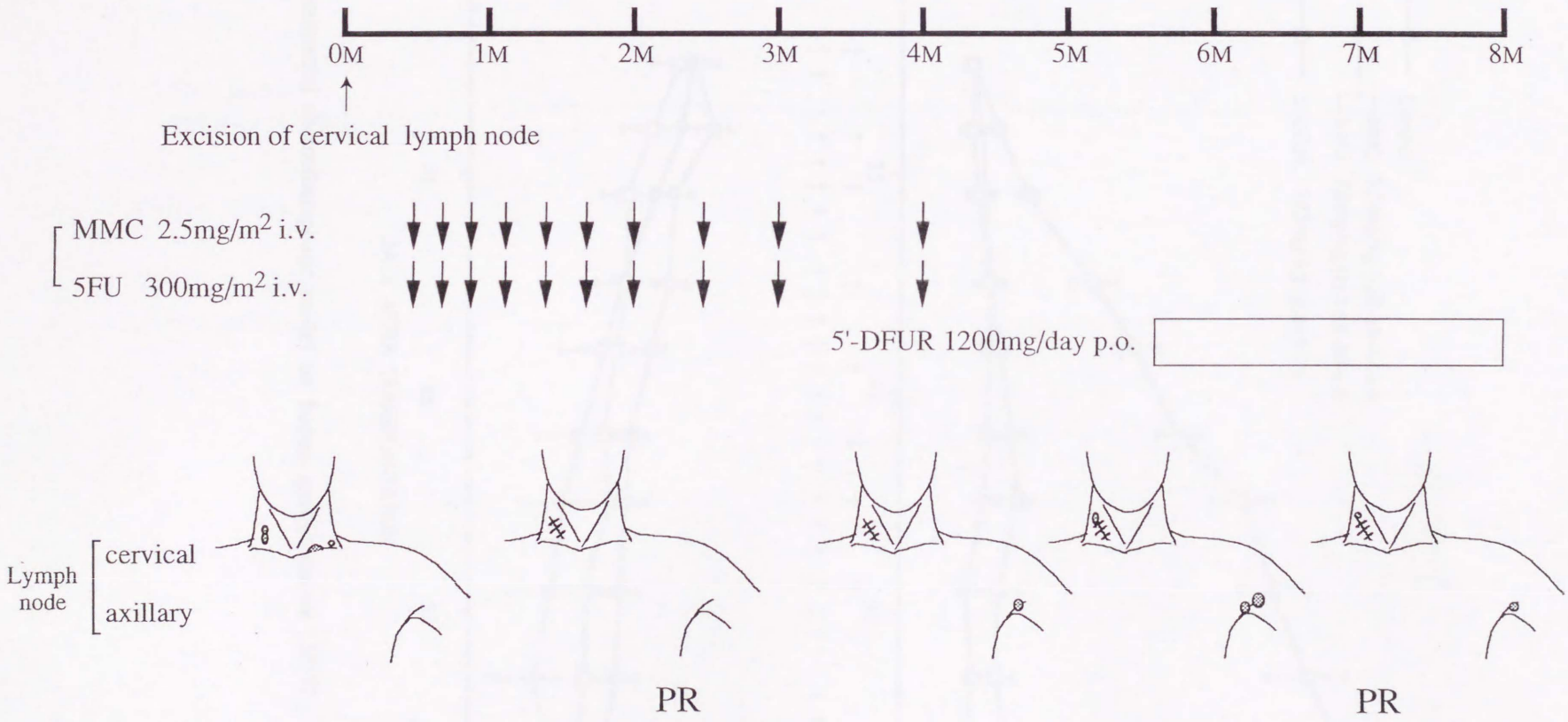



Figure 1. Clinical course of a patient of the gastric cancer xenografts (H-177).
This patient correspond to the Case 1&2 in Table 2.

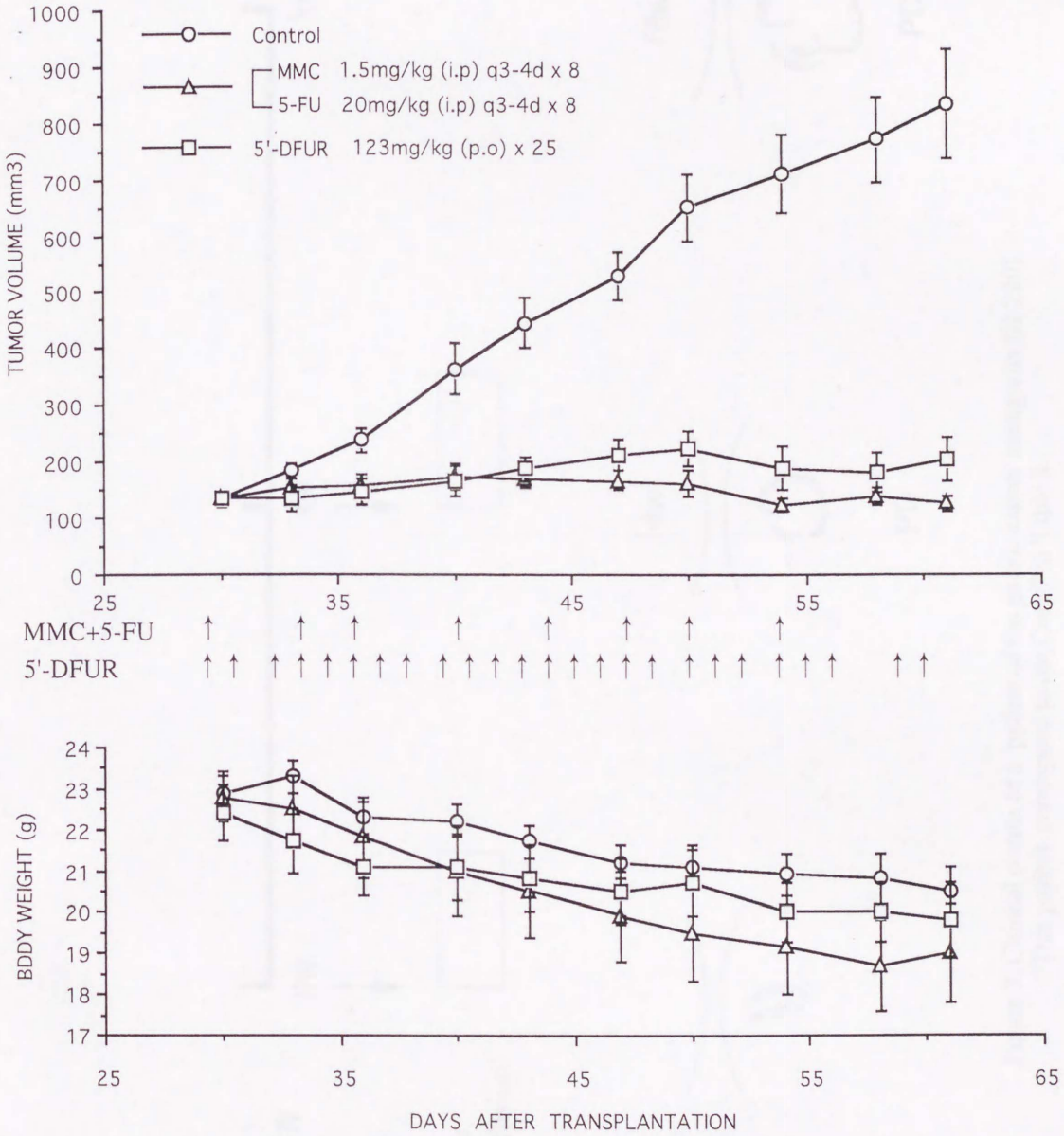



Figure 2. Experimental chemotherapeutic model on human gastric cancer ( H177 ) xenografts in nude mice.

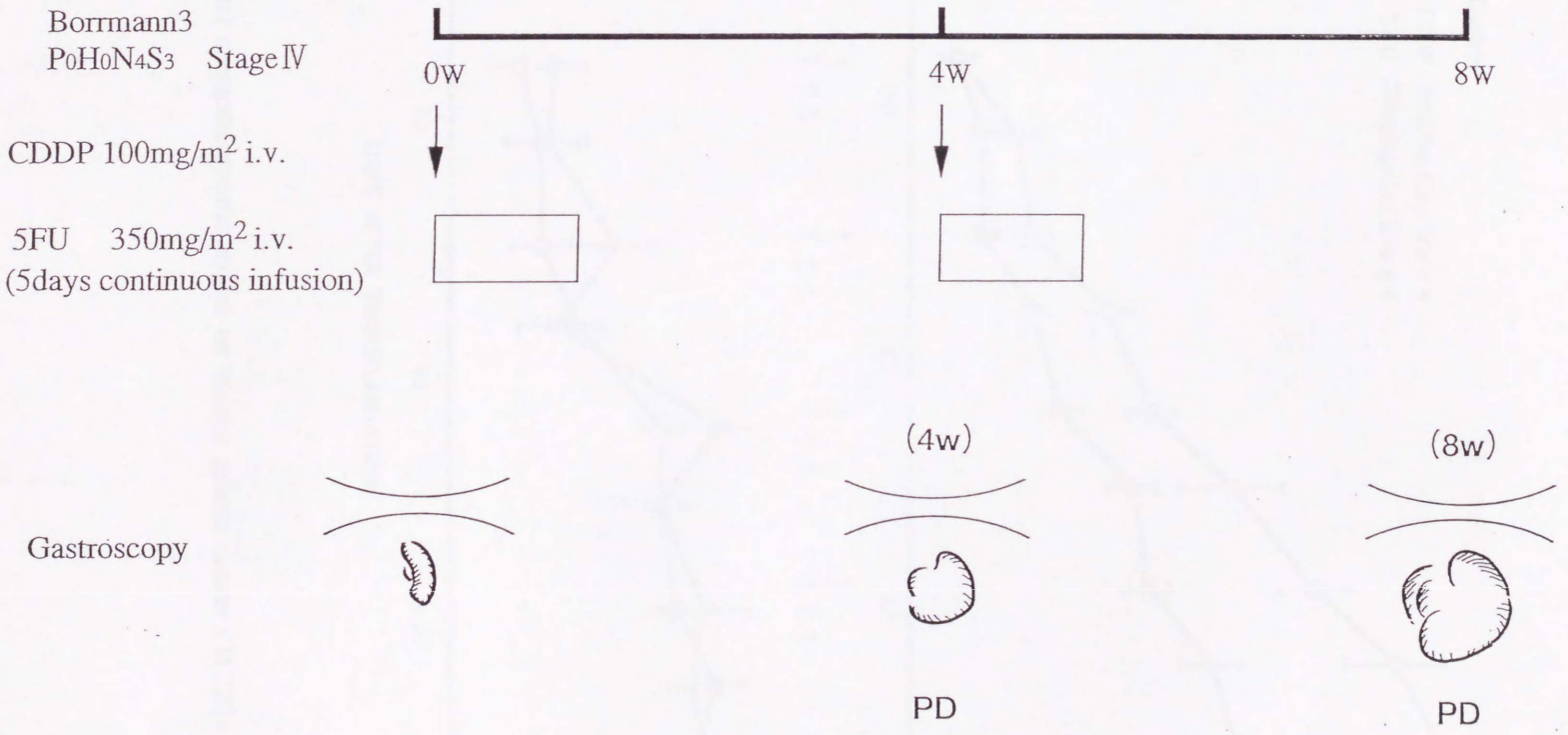



Figure 3. Clinical course of a patient of the gastric cancer xenografts (H-220).
This patient correspond to the Case 7 in Table 3.

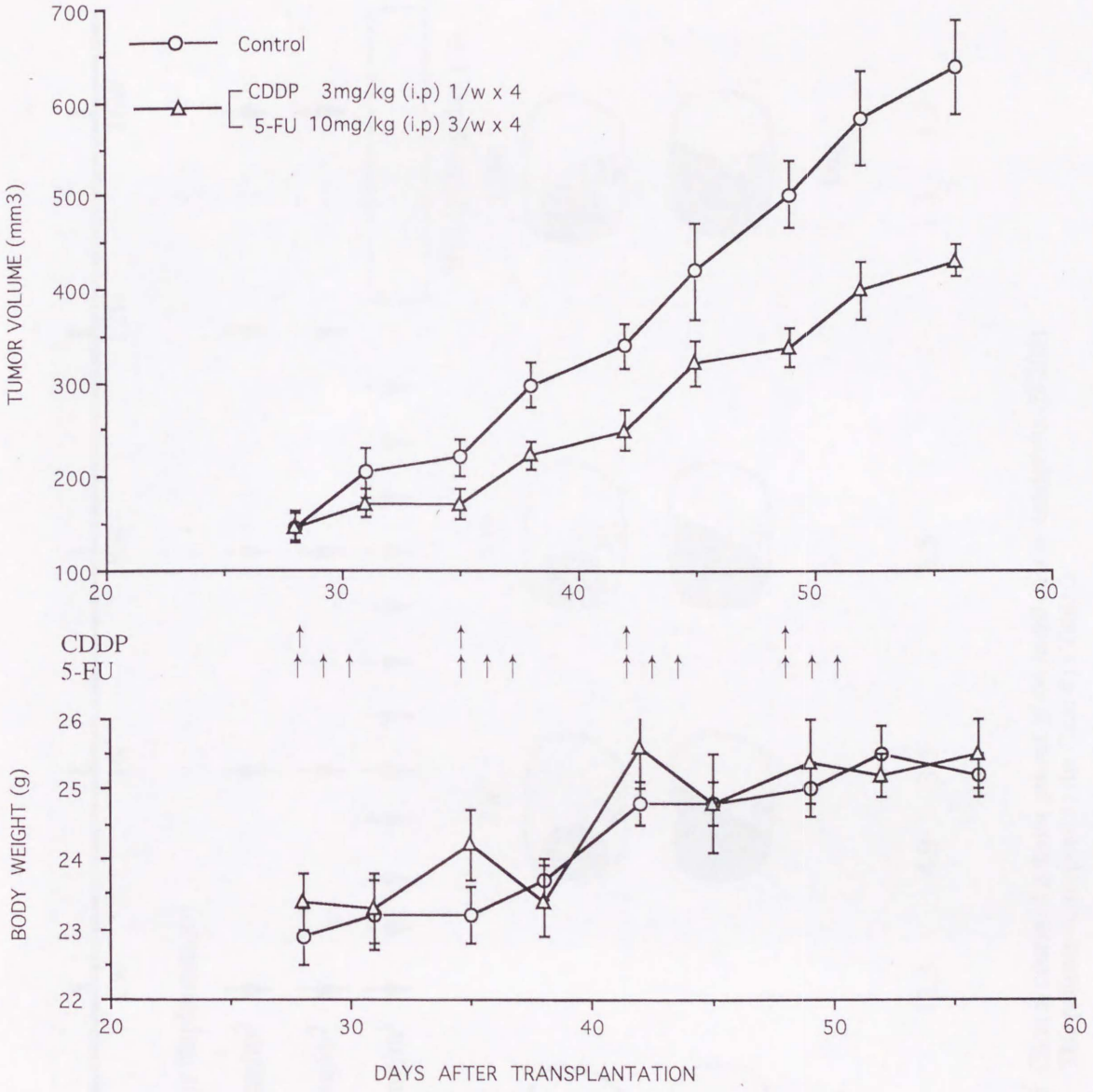



Figure 4. Experimental chemotherapeutic model on human gastric cancer ( H 220 ) xenografts in nude mice.

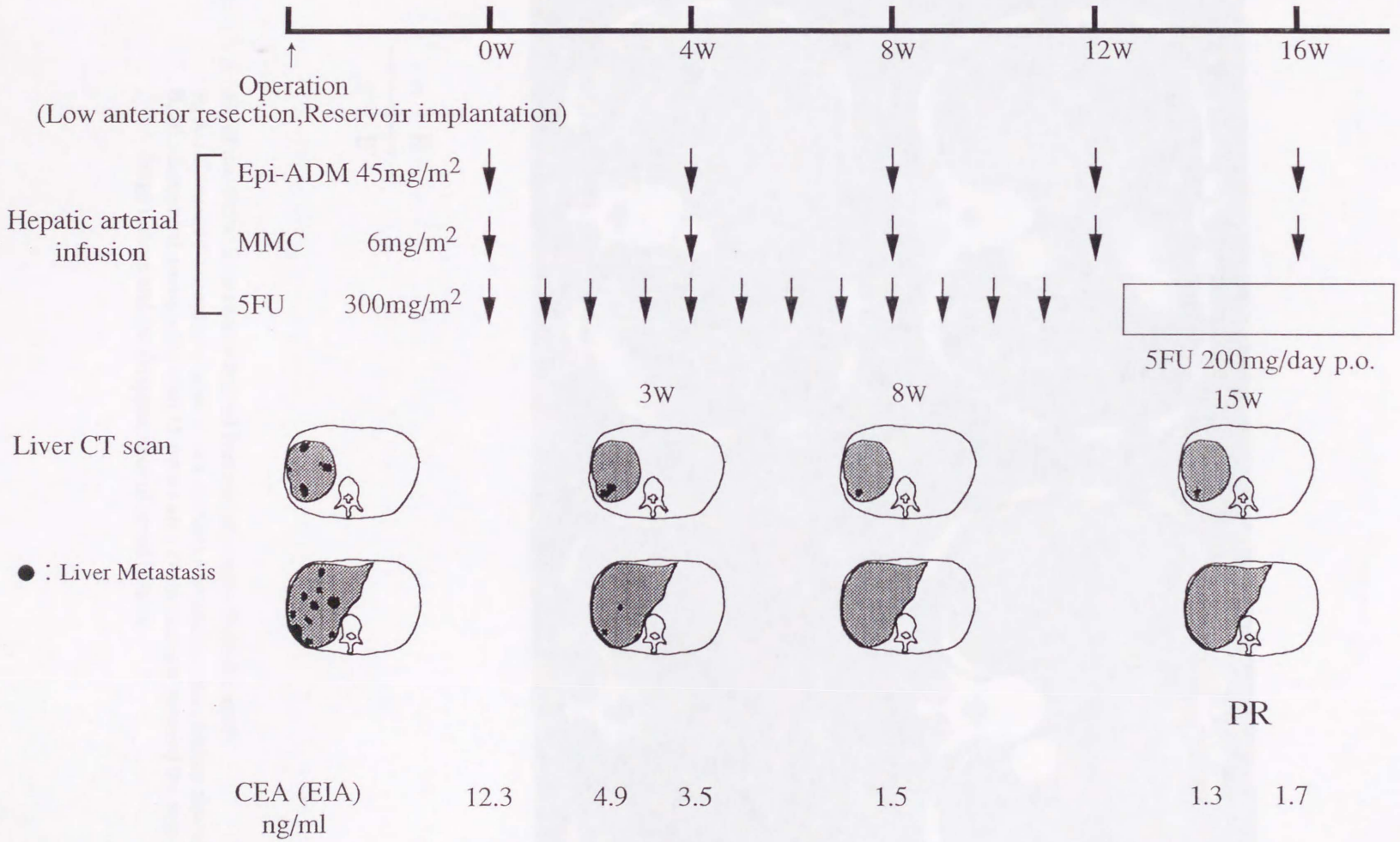
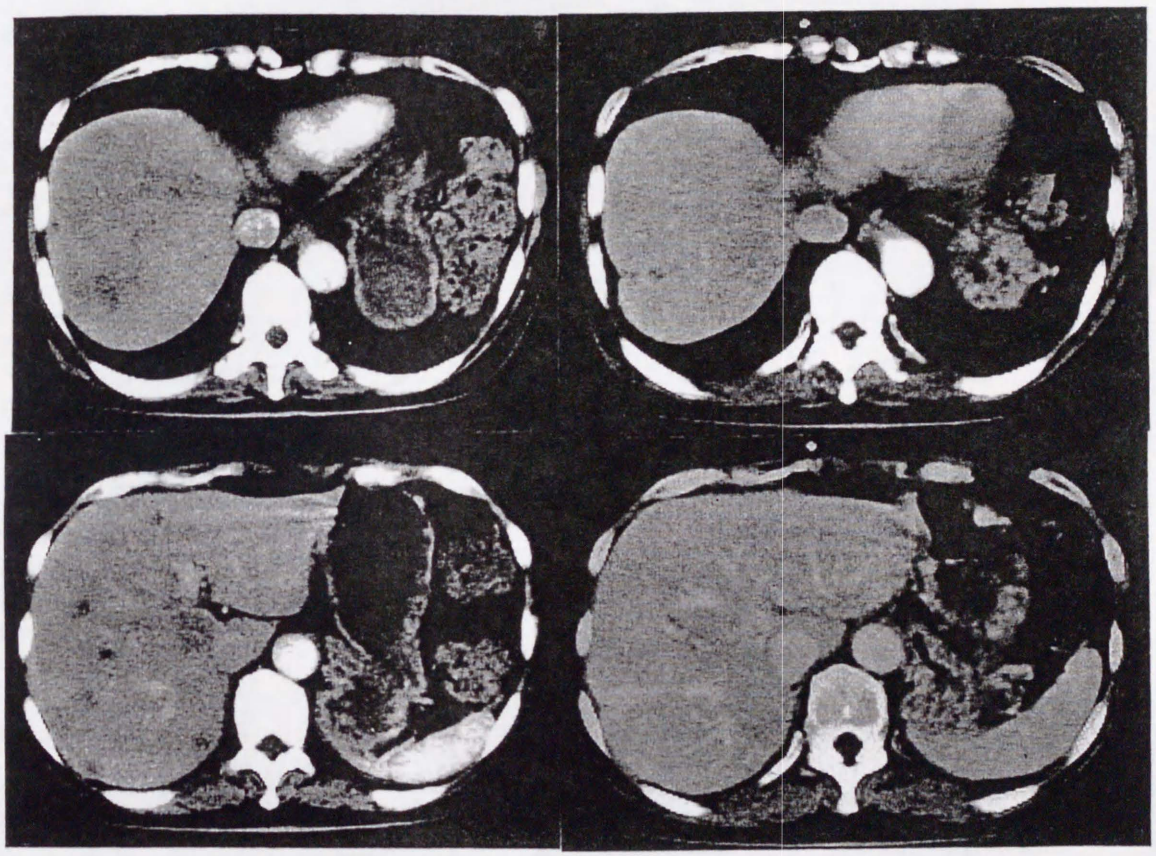



Figure 5. Clinical course of a donor patient of the rectal cancer xenografts (H-202).
This patients correspond to the Case 4 in Table 2.



| A | B |
|---|---|
| A' | B' |

Figure 6. A case of metastatic liver cancer derived from rectal cancer (Table4,Case4).

A, A' : Computed tomography scan shows multiple metastatic tumors before chemotherapy.

B, B' : Computed tomography scan 15 weeks after chemotherapy revealed the reduction of large tumors and the disappearance of small tumors.

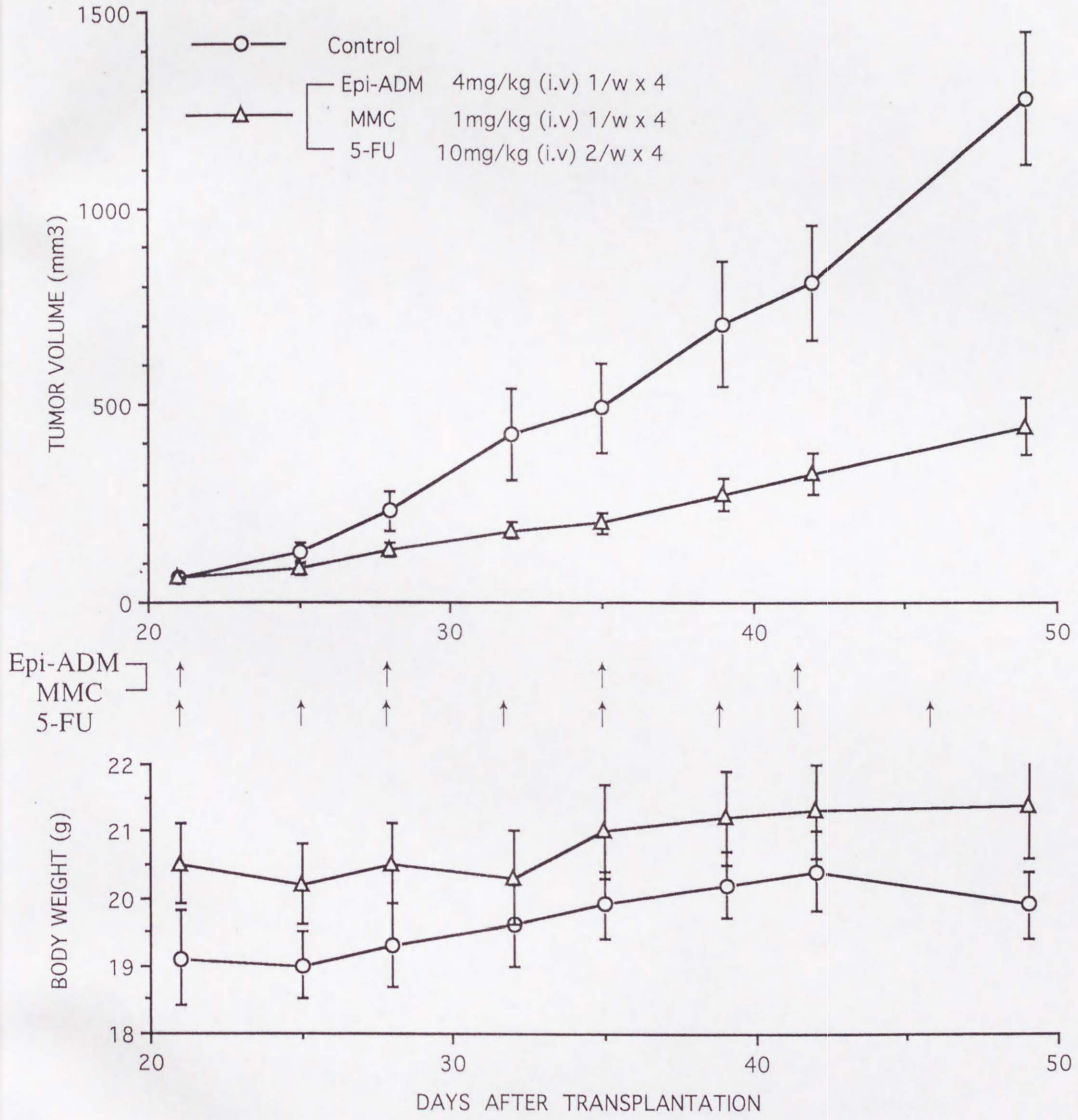



Figure 7. Experimental chemotherapeutic model on human rectal cancer ( H 202 ) xenografts in nude mice.