

Title	ヌードマウス移植各種ヒト癌におけるLDHアイソザイムの特徴, ならびにその実験化学療法効果判定法への応用に関する研究
Author(s)	早田, 敏
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/33409
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

[16]

氏名・(本籍)	早 田 敏
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5745 号
学位授与の日付	昭和57年6月30日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	ヌードマウス移植各種ヒト癌における LDH アイソザイムの特徴、ならびにその実験化学療法効果判定法への応用に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 田口 鐵男 (副査) 教授 和田 博 教授 山之内孝尚

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

近年、ヒト癌ヌードマウス移植系は従来の異種移植系に較べ種々の長所を持ち、組織構築のみならずその生物学的特性も原腫瘍の性質を維持している優れた腫瘍実験系であることが明らかにされた。そして、制癌剤感受性試験など種々の実験化学療法に広く用いられている。これらの研究において、化学療法の効果判定は腫瘍の縮小や組織像の変化、延命効果などで行なわれているが、一長一短があり、より優れた効果判定法の開発が望まれている。乳酸脱水素酵素 (LDH) はヒト組織に普遍的に存在するが、特に癌組織内に大量に含まれている。

本研究ではヌードマウスに増殖中の各種ヒト癌 LDH アイソザイムの特徴、および各腫瘍とマウス血中に出現するヒト由来 LDH の関係を明らかにしようとした。さらに担癌ヌードマウス血中ヒト LDH アイソザイム活性を実験化学療法の効果判定に応用することを試み、その意義について検討した。

〔方法ならびに成績〕

1) ヌードマウス移植ヒト癌および担癌マウス血中 LDH アイソザイムの特徴。 実験には S. P. F 条件下で自家生産した BALB/c-nu/nu ヌードマウスを用いた。実験ヒト癌は外科的材料からヌードマウスに移植確立された胃癌、乳癌その他の固形癌12株と、組織培養株由来の腹水型乳癌1株である。LDH アイソザイムの分離は寒天電気泳動法で行ない、その活性はデンシトメトリーにより標準血清と比較して求めた。ヒトの血清と癌、ヌードマウスの血清、肝、心筋のアイソザイム分画の比較検討で、マウスおよびヒト LDH はともに5分画され、易動度が異なることが確かめられた。ヌードマウ

スに増殖中の各種ヒト癌組織のLDHアイソザイムは、それぞれ異なる固有のパターンを示した。すべてのヒト癌移植ヌードマウス血中にはヒト由来LDHが出現し、移植腫瘍に類似のアイソザイムパターンを示した。胃癌2株で行なった継代株間の比較では、血中、腫瘍ともヒト由来LDHアイソザイムパターンは変化しなかった。

2) 担癌マウス血中ヒト由来LDH活性と腫瘍増殖の関係。 以後の実験には、LDHアイソザイムのうちマウスLDHとは明らかに分離し、定量可能なヒトLDH-5を用いた。胃癌株(H-55)、乳癌株(H-62)で腫瘍重量とマウス血中ヒトLDH-5活性との相関を検討した結果、両者はそれぞれ相関係数0.803($P < 0.001$)、0.686($P < 0.001$)で相関し、腹水型乳癌株でもマウス腹腔内腫瘍細胞数と血中ヒトLDH-5活性との間には0.922($P < 0.001$)で強い正の相関関係が認められた。

3) ヌードマウス移植固型癌の化学療法効果判定へのLDHアイソザイムの応用。 増殖の安定した胃癌3株、乳癌1株を用いて実験を行なった。径2mm大の腫瘍をマウス背部皮下に移植後、腫瘍径が5~8mmに達した時、無作為に群分けし、薬剤投与を開始した。実験終了時の平均腫瘍重量およびLDH-5活性の群間比較から増殖抑制率(I.R.)を $(1 - T/C) \times 100\%$ で計算し効果を判定した。H-55胃癌に対するFT、UFT投与実験において腫瘍重量でみたI.R.はFT群64%、UFT群77%であった。同じ実験でマウス血中ヒトLDH-5活性でI.R.をみるとFT群84%、UFT群95%となり、腫瘍重量法よりいずれも高値を示した。同様に胃癌株(H-23、H-55)、乳癌株(H-62)に対するMMC、M-83投与実験、H-62乳癌に対するCPA、ADR、5FU併用療法(CAF療法)実験、H-81胃癌に対するTA-077投与実験のいずれにおいてもマウス血中ヒトLDH-5活性を用いた効果判定は腫瘍重量法より鋭敏であった。

4) ヌードマウス移植腹水癌の化学療法効果判定へのLDHアイソザイムの応用。 腫瘍移植後血中にヒトLDHが検出可能となった時期を腫瘍着床と判断し、薬剤を腹腔内一回投与した。CAF療法を行なった治療群では無処置対照群の約200%の延命効果を認め、同時に追跡したマウス血中ヒトLDH-5活性は治療効果と一致した推移を示した。またCAF療法、ADR、5FU単独療法などの有効薬剤投与直後に、マウス血中ヒトLDH-5活性の一過性上昇が認められた。このLDH-5活性の一過性上昇程度は、形態学的にみた腫瘍細胞の障害程度、およびその後のマウス延命効果と平行した現象であった。

[総括]

1) 教室で確立し継代中のヌードマウス移植ヒト固型癌12株、腹水癌1株について、腫瘍と血中のLDHアイソザイムの特徴を検索した。さらに担癌ヌードマウス血中ヒトLDHアイソザイム活性を実験化学療法効果の新判定法として応用することを試み、この判定法の意義を従来用いられている効果判定法との比較により検討した。

2) ニューマウスに移植中の各種ヒト癌組織のLDHアイソザイムパターンは継代を重ねても変化せず、それぞれの腫瘍株が異なる特有のパターンを保持していた。また各種担癌ヌードマウス血中ヒトLDHはそれぞれの腫瘍株と類似のアイソザイムパターンを示した。

3) ヒト癌移植ヌードマウス血中には恒常的にヒト由来LDHが現われ、アイソザイム分画測定によ

り、ヒト LDH-5 はマウス由来の LDH から常に分離可能で、定量的に取り扱い得た。

4) 各種担癌ヌードマウス血中ヒト LDH-5 活性は固型腫瘍では腫瘍重量と、腹水腫瘍では腫瘍細胞数と強い正の相関を示した。

5) マウス血中ヒト LDH-5 活性を用いるこの新しい実験化学療法効果判定法は、すべての人癌株に使用でき、従来の方法よりも鋭敏であり、ことに腹水癌においては従来の方法では不可能であった実験の途中経過における効果判定を可能にするものであり、有用な方法である。

論文の審査結果の要旨

ヌードマウス移植ヒト癌を用いて各種腫瘍の LDH アイソザイムの特徴および担癌ヌードマウス血中に出現するヒト由来 LDH の実験化学療法効果判定への応用について検討したものである。

各種癌組織は継代を重ねても変化しない固有のアイソザイムパターンを有し、そのままの形でマウス血中に反映されることが明らかにされた。マウス血中ヒト LDH を用いた実験化学療法の効果判定法は従来の方法よりも鋭敏であり、早期に効果を判定出来ることが確められた。

本研究はヌードマウス移植ヒト癌の LDH 産生能に関する新しい知見を明らかにし、また実験化学療法の新効果判定法を確立した価値ある研究であるといえる。