

Title	ヌードマウス移植ヒト胃、腸、膵、乳癌株の細胞増殖動態
Author(s)	下妻, 晃二郎
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34639">https://hdl.handle.net/11094/34639</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 【19】

氏名・（本籍）	しも づま こう じ ろう 下 妻 晃 二 郎
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 6 8 1 3 号
学位授与の日付	昭 和 6 0 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	医学研究科 外科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	ヌードマウス移植ヒト胃、腸、膵、乳癌株の細胞増殖動態
論文審査委員	(主査) 教 授 田口 鐵男 (副査) 教 授 木谷 照夫 教 授 山之内孝尚

## 論 文 内 容 の 要 旨

## (目 的)

癌化学療法を施行するに際し、制癌剤に対する腫瘍の感受性を決定することは最も大切であるが、さらに治療効果の向上を追求する手段としては、その腫瘍に感受性のある複数薬剤の併用や、最適な投与スケジュールの設定が必要とされる。その際、腫瘍の細胞増殖動態を知ることは基本的に重要であり、これを詳しく解析することは治療計画に大きな意義を持つ。

本研究では、教室で確立し継代維持中のヌードマウス移植ヒト消化器癌および乳癌15株に対して、 $^3\text{H}$ -thymidine ( $^3\text{H}$ -TdR)によるオートラジオグラフィを用いて、Labeling index (LI), Mitotic index (MI), Growth fraction (GF) を明らかにし、そのうち増殖速度からみた代表的な4株に対しては、Cell cycle time (Tc) およびその構成時間 ( $T_{G_1}$ ,  $T_s$ ,  $T_{G_2}$ ,  $T_M$ ), Cell loss factor ( $\phi$ )の解析を行った。そして、これらの諸因子と原発臓器、組織型、分化度、Volume doubling time ( $T_D$ ) との関連性を検討し、さらに、ヌードマウス移植ヒト癌の細胞増殖動態と、ヒト生体内ヒト癌および動物癌のそれとを比較することにより、ヌードマウス移植ヒト癌系の生物学的位置づけを試み、実験的化学療法における意義を検討した。

## (方 法)

## 1. 動物と腫瘍

動物は5-8週齢のBALB/c-nu/nu マウスを使用した。用いた腫瘍は、手術材料より確立しヌードマウスに移植し継代維持中の、胃癌7株、乳癌3株、大腸癌3株、膵癌2株の計15株である。

## 2. 細胞増殖動態

- (1) LI:  $^3\text{H}-\text{TdR}$  100  $\mu\text{Ci}/\text{body}$  s. c. pulse labeling 法を用いた。
- (2) MI: LI と同一スライドにて算定した。
- (3) GF:  $^3\text{H}-\text{TdR}$  20  $\mu\text{Ci}/\text{body}$  4時間毎 i. p. cumulative labeling 法を用いた。
- (4) Tc およびその構成時間:  $^3\text{H}-\text{TdR}$  100  $\mu\text{Ci}/\text{body}$  s. c. pulse labeling により Fraction of labeled mitoses (FLM) curve を作製, Takahashi-Hogg-Mendelsohn の自動解析法にて解析を行った。

(5)  $\phi$ : Steelの方法により算出した。

## (結 果)

### 1. 基礎的検討

#### (1) 腫瘍移植後の時間経過による細胞増殖動態の変動

対数増殖期を過ぎて定常期に近くなると, LI, MI, GFともに無視できない低下を示した。

#### (2) 継代による細胞増殖動態の変動

対数増殖期についてみると, 同一腫瘍の継代間でLI値の変動は小さかった。以下, 条件を対数増殖期に限定して実験した。

### 2. ヌードマウス移植ヒト癌15株のLI, MI, GF

LIは23.8-54.3%, MIは1.4-4.3%, GFは49.2-100%に分布し, 腫瘍株間に比較的大きな差が見られた。胃の腺癌に限ってみると, 分化度が高いほどGFが高値を示す傾向が見られた。各因子の関連性では,  $T_b$ とLIの間に高い相関が見られ,  $T_b$ とGFの間には有意の相関はなかった。

### 3. 増殖速度から見た代表的な4株におけるTcとその構成時間および $\phi$

FLM curveの第2ピークの出現様式から, いずれの株でもTcの分散は比較的大きいと推測された。Tcの平均値は30.2-67.8時間に分布し,  $T_{G_1}$ の長さの差がTcの長さに最も影響を及ぼしていた。 $\phi$ は49-74%に分布し, 比較的低い値をとった。GFとTcの間に相関が見られたが,  $T_b$ とTcの間には有意の相関はなかった。

## (総 括)

1. ヌードマウス移植ヒト消化器癌および乳癌15株の細胞増殖動態を検討した。

2. 対数増殖期における15株のLIは23.8-54.3%, MIは1.4-4.3%, GFは49.2-100%に分布していた。一方, 定常増殖期に近くなるといずれの値も低下をみた。

3. 15株中代表的な4株のTcは30.2-67.8時間に分布していたが,  $T_s$ ,  $T_{G_2}$ ,  $T_M$ の値に変動は少なく,  $T_{G_1}$ の長短がTcに最も影響を及ぼしていた。Cell loss factorは49-74%に分布していた。

4. 基本的には各腫瘍株固有の細胞増殖動態を示し, 原発臓器, 組織型, 分化度別の特徴は明らかでなかった。

5. ヒト生体内ヒト癌および動物癌の細胞増殖動態と比較することにより, ヌードマウス移植ヒト癌系の生物学的位置づけを試みると, LI, Tcにおいてはヒト生体内の性質を良く保持している一方, GFとCell loss factorは動物癌との中間的な性質を示した。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は、ヌードマウス移植ヒト癌系を用いて、従来困難であったヒト固型癌の *in vivo* における細胞増殖動態解析を詳細に行なったものである。これらの解析は、癌化学療法における治療効果向上の試みに、理論的根拠を与えるものであり、高く評価される。また、最近同移植系は、制癌剤スクリーニングや実験的化学療法に応用されつつあるが、ヒト生体内ヒト癌および動物癌との生物学的相違を明らかにしたことは、同移植系の今後の応用にあたり、一つの重要な方向を提示するものである。