The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	腎被膜下移植法による抗癌剤感受性試験の基礎的検討
Author(s)	楠山, 剛紹
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36011
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【46】

氏名・(本籍)	楠(くす) 山(やま) 剛(たか) 紹(つぐ)
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 8123 号
学位授与の日付	昭和63年3月25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	**腎被膜下移植法による抗癌剤感受性試験の基礎的検討**
論文審査委員	(主査) 教 授 田口 鐵男 (副査) 教 授 山之内孝尚 教 授 森 武貞

論文内容の要旨

［目　的］

癌化学療法を施行するにあたり，その腫瘍に対する抗癌剤の感受性を事前に把握することの意義は明らかであり，その意味において種々の抗癌剤感受性試験法が開発され施行されてきたが，いまだに実用的な方法がないのが現況である。Bogdenらにより開発された腎被膜下移植法（Subrenal capsule assay法，以下ＳＲＣ法）は，immunocompetentなマウスを用い移植前後の腫瘍片の大きさの差（ΔＴＳ）をもって判定でき，その簡便さ，迅速性，評価可能率が高いこと（原法では対照群で平均ΔＴＳ＞−0.05㎜でassay評価可能，抗癌剤投与群でΔＴＳ＜0なら有効と判定），および臨床相関が期待できること等により，大いに注目され，追試されてきた。しかし，多くの研究や教室での臨床例の検討の結果，ＳＲＣ法移植後6日目の腫瘍片は宿主反応の影響が強く，その有益性を疑問視する報告も多い。そこで本研究ではＳＲＣ法が真に臨床実用性があるかどうかを，元の人癌の特性をよく保持し，抗癌剤に対するスペクトラムが皮下法にて判明しているヌードマウス移植人癌株（胃癌，大腸癌，乳癌，膵臓癌）を用いて基礎的に検討した。

［方　法］

宿主としてimmunocompetentなマウス（ＢＡＬＢ／ｃ−＋／＋，ＢＡＬＢ／ｃ−nu／＋，ＣＤＦ$_1$各マウス）およびimmunodeficientなＢＡＬＢ／ｃ−nu／nuマウス5〜10週齢を用い，腎被膜下にヌードマウス皮下腫瘍を1㎜角に細切したものを移植し，実体顕微鏡下に2方向サイズを測定し移植時サイズ（To）とした。実験により，対照群，抗癌剤投与群（5−ＦＵ，ＭＭＣ，ＡＤＲ，ＣＤＤＰ，ＣＰＡ），免疫抑制剤投与群（cyclosporin A，mizoribine）などにマウスを群分けし，一定期間それぞれの薬剤

を投与した。一定日後にマウスを処分し，腫瘍片サイズ（T）を測定し，その差ΔTS（T－To）を以て肉眼判定の指標とし，あわせて組織学的検索を全標本に対して行い，対比検討した。

［成　　績］

1）Immunocompetentなマウスの腎被膜下における移植腫瘍片の経日的検討において，肉眼的には移植後6日目頃に最大となり以後退縮した。組織学的には移植後4日目までは腫瘍組織はかなりの割合で保持されていたが，4日目には宿主免疫反応による炎症細胞浸潤が認められ，6日目には腫瘍組織の残存度は低く，宿主の反応性組織にほとんど置き換わっていた。腫瘍細胞標識率の経日的検討にても腫瘍細胞が増殖していると判断できなかった。

2）BALB／c－＋／＋，BALB／c－nu／＋，CDF_1の各immunocompetentなマウスの移植後6日目の宿主反応の起こり方には差異はなかった。宿主反応の程度や移植腫瘍組織の残存度は移植原腫瘍の性質により異なった。

3）Immunocompetentなマウスを用いてのSRC6日法における抗癌剤感受性の検討において，5－FU，CPA投与群は肉眼的評価と組織学的効果とは比較的一致したが，MMC，ADR，CDDP各投与群においては，腫瘍細胞個々に対して抗腫瘍効果が見られるものの移植片周囲の炎症細胞浸潤が強く見られ，そのために肉眼的には縮小せず，肉眼的評価と組織学的効果とは一致しなかった。

4）ImmunodeficientなBALB／c－nu／nuマウスを用いるSRC12日法，15日法では，抗癌剤感受性を移植腫瘍増殖の場で判定することが可能であった。抗癌剤早期投与（5－FU，25mg／kg，day 1～5，s.c.：MMC，3mg／kg，day 1，i.v.）と中期投与（5－FU，25mg／kg，day 6～10，s.c.：MMC，3mg／kg，day 6，i.v.）による感受性の影響をみたが，肉眼的評価でも組織学的効果においてもほぼ同等の治療効果が得られた。

5）ImmunocompetentCDF_1マウスに対して腫瘍移植後免疫抑制処置を施した結果，cyclosporin A（CsA）60mg／kg以上の連日投与にて宿主反応は抑制され，腫瘍組織は移植後15日目まで生着増殖を示した。Mizoribine 100mg／kg連日，200mg／kg隔日投与では移植腫瘍に対して十分な免疫抑制作用を示さなかった。

6）CsA60mg／kg連日処置マウスに対して，MMC（3mg／kg，day 1，i.v.），5－FU（25mg／kg，day 1～5，s.c.），ADR（5mg／kg，day 1，i.v.），CDDP（25mg／kg，day 1，s.c.），CPA（200mg／kg，day 1，s.c.）の各実験化学療法を施行した結果，移植後6，9日目ともにヌードマウスの各投与群と肉眼的，組織学的に同等の効果を示し，CsA処置マウスの腎被膜下もヌードマウスと同様に移植腫瘍の生着増殖がみられ，抗癌剤の感受性の判定の場に適していることが示唆された。

［総　　括］

1）ヌードマウス移植人癌株を用いて，SRC法を基礎的に検討した。

2）Bogden原法の6日法では対照群，抗癌剤投与群の多くで宿主の免疫反応の影響が大きく，移植後6日目の腎被膜下は移植腫瘍の変性退縮する過程をみているにすぎないことが判明した。

3）CsA処置マウスやヌードマウスの腎被膜下においては移植腫瘍が生着増殖を示し，抗癌剤感受性判定の場に適しており，臨床材料での応用が期待できる。

論文の審査結果の要旨

癌化学療法の理念より，抗癌剤の感受性を事前に把握することの意義は明らかであるが，本研究はin vivo抗癌剤感受性試験法の一つである腎被膜下移植法について，系統立てて基礎的に検討したものである。原法のimmunocompetentなマウスを用いる6日判定では，対照群・抗癌剤投与群の多くで宿主の免疫反応の影響が大きく，移植片は腫瘍組織を反映せず，sizeの測定による判定には問題があることを証明した。宿主としてimmunodeficientなヌードマウスを用いるか，immunocompetentなマウスに対してcyclosporin Aによる免疫抑制処置を加えると，移植腫瘍組織は生着増殖を示し，抗癌剤感受性の判定が可能であることを実証した。本研究により，腎被膜下移植法をin vivo抗癌剤感受性試験法として確立させることができ，臨床応用が可能となる。

本論文は博士論文として値することを認める。