



Title	ヌードマウス移植ヒト消化器癌および乳癌株の抗癌剤感受性に関する因子の解析
Author(s)	藤田, 史子
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36505
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 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

【15】

氏名・(本籍)	藤 田 史 子
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 8 2 5 0 号
学位授与の日付	昭 和 63 年 5 月 23 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	ヌードマウス移植ヒト消化器癌および乳癌株の抗癌剤感受性に関する因子の解析
論文審査委員	(主査) 教 授 田 口 鐵 男 (副査) 教 授 北 村 幸 彦 教 授 山之内孝尚

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

ヌードマウス移植ヒト癌株は、形態面や機能面、殊に、抗癌剤感受性の面でも元の腫瘍の性質をよく保っている事から、従来の動物癌に代り、今日広く実験化学療法に用いられている。教室で確立し、安定した増殖を示す15の人癌株につき、種々の抗癌剤による単剤実験化学療法を行った結果、たとえ同一臓器でかつ組織型も同じ癌であっても株毎に異なる薬剤感受性スペクトラムを示す事が明らかになった。この薬剤感受性が各腫瘍の或る性質と密接に関連する事が判れば、予めその因子を調べる事により癌患者に適切な薬剤を選択し得る可能性が出てくる。これまで、感受性に関与するであろう因子として細胞増殖動態についての検討はあるが、これのみでは充分でなく、腫瘍の持つ様々な因子が複雑に関与しているものと推察される。

そこで、癌の増殖動態に関連するもの、血管密度や酵素活性など腫瘍組織から判るもの、腫瘍の産生物質など9因子を取り上げ、各薬剤の感受性との関連性を単相関および重回帰分析を用い、これらの因子の適当な組み合わせにより各薬剤に対する感受性を推定し得るか否かを検討した。

〔方法ならびに結果〕

1. 動物は当感染動物実験施設のアイソレーター内でSPF条件下で自家生産したBALB/c雌雄ヌードマウスを用いた。腫瘍は1株を除いて教室の手術材料から確立し継代を重ねて安定した増殖と高い着床率を示すヌードマウス継代移植株20株(胃癌12, 大腸癌3, 膵癌3, 乳癌3株)を用いた。薬剤はFT-207, UFT, 5'-DFUR, ACNU, TA-077, MMC, M-83, ADR, Mitoxantrone, CPA, SOAzの計11種の抗癌剤で、いずれも単剤で実験化学療法を行った。その結果、各腫瘍株はこれ

らの薬剤に対して再現性をもって異なる固有の感受性スペクトラムを示す事が明らかになった。

2. この薬剤感受性に関与するであろう因子として、癌の組織分化度、血管密度、壊死の程度、体積倍加時間、標識指数 (L I)、腫瘍内LDH活性、腫瘍内と血中のLDH-5 活性比 (LDH ratio)、腫瘍内Thymidine phosphorylase 活性、担癌血中CEAの計9個を取り上げたが、これらは株毎に固有の値を保持していた。

3. これら9因子と各薬剤に対する感受性との関連を検討した。15株における11薬剤の検討で99の組み合わせ中22 (22%) において有意の相関が認められた。薬剤によっては、相関する因子の見られないものや、単一因子のみと相関するものも見られたが、多くの薬剤では例えば、5'-DFURはCEA, Vascularity, MMCは組織分化度, LDH ratioのごとくそれぞれ異なる複数の因子との相関が認められた。

4. 薬剤の感受性に関与する因子の種類や重みなど総合的な判断を行うため、腫瘍増殖抑制率 (I R) を目的変数、9因子すべてを説明変数とし、変数減少法により重回帰分析を行った。その結果、15株における分析でM-83, ACNU, ADRは3~4個の因子で寄与率80%以上と非常に高く、5'-DFUR, MMC, FT-207, CPAも寄与率70%以上、有意の単相関因子を持たないMXTも7個の因子の組み合わせで寄与率83%と高く、それらの回帰推定式から十分に薬剤効果を推定できた。また、近縁薬剤間の選択された因子の種類や重みから、薬剤の生体内での作用機作を窺える一面もあった。

5. 胃癌5株を加えた20株でも同じ9因子と6薬剤を選んで重回帰分析を行った結果、15株に比べ、因子寄与率は低下するものの、M-83は5個以上の因子で寄与率80%以上、MMC, ACNU, ADRも70%以上の因子寄与率を示し、それぞれの薬剤の感受性に関与する因子の種類は同じか、ほぼ似た傾向を示した。また、I R58%以上を有効とした時の実験化学療法で得られたI R値と重回帰分析による推定I R値との有効同志、無効同志の一致率は15株で87~93%、20株で85~95%と高かった。

〔総括〕

1. ノードマウス移植ヒト癌株は、各種抗癌剤に対し、再現性をもって異なる固有の感受性スペクトラムを示した。この薬剤感受性に関与するであろう腫瘍の特徴として腫瘍の体積倍加時間、標識指数、癌の組織分化度、血管密度、LDH活性などと、担癌血中CEAの計9因子を測定したが、これらは株毎に固有の値を保持していた。

2. 各薬剤に対する感受性とこれら9因子との関連をみると、多くの薬剤では、それぞれ異なる複数の因子との相関が認められた。

3. これら9因子を薬剤の種類により、それぞれ複数の組み合わせた重回帰推定式により、各腫瘍株に対する各薬剤の感受性を十分推定できる事が明らかになった。

論文の審査結果の要旨

抗癌化学療法の実施に当り、適応抗癌剤を選択し使用する事は重要であり、種々の感受性試験が試み

られているが、今だ確立された方法はない。本論文ではまず、抗癌剤感受性の面でも、元の腫瘍の性質をよく保っているヌードマウス移植ヒト癌株を用い、種々の単剤化学療法実験を行った結果、たとえ同一臓器、組織型の癌であっても再現性をもって株毎に異なる薬剤感受性スペクトラムを示す事を明らかにした。この薬剤感受性が各腫瘍の或る性質と密接に関連する事が判れば、予めその因子を調べる事により癌患者に適切な薬剤を選択し得る可能性が出てくる。これまで、抗癌剤の感受性に関与するであろう複数の因子を総合的に取り上げ評価した成績は見当らない。本論文では、株の持つ特徴として、癌の組織分化度、血管密度、壊死の程度、体積倍加時間、標識指数、腫瘍内LDH活性、腫瘍内と血中のLDH-5活性比、腫瘍内Thymidine phosphorylase活性、担癌血中CEA値の9因子を取り上げ薬剤感受性との関連を単相関及び重回帰分析により検索した。その結果、因子を複数に組み合わせた重回帰推定式により、各腫瘍株に対する各薬剤の感受性を十分推定できる事を明らかにした。従って、本論文は、長年に亘り集積された膨大な実験資料に基づく独創的な研究であり学位論文として価値あるものと認められる。