

論文内容要旨

食道癌の治療は、手術療法、放射線療法が中心になっておこなわれているが、これらはいわば局所療法であり、遠隔転移のあるような進行癌に対してはほとんど、その効果を期待できないのが現状である。しかし、化学療法は、全身療法であり、癌に感受性のある薬剤を投与することにより、延命効果を得たという報告も散見されるようになってきた。この点で、癌治療において、それぞれの癌に対する抗癌剤スクリーニングの確立が急務であるとされている。ヌードマウスには、ヒト癌は比較的容易に生着し、かつ原腫瘍と同じ組織構築を保つので、in vivo での良い実験系になるものと考えられ、広く使用されるようになってきた。我々は癌の生物学的特性の解析、癌化学療法スクリーニングへの応用などを目的として、ヒト食道癌のヌードマウスへの移植実験を行った。

49例の食道癌患者より、腫瘍片を採取し、ヌードマウスへ初代移植をおこなった。初代移植の成立は23例(47%)にみられ、分化度別では、中分化型扁平上皮癌の成績がよく、低分化型扁平上皮癌が悪かった。初代移植においては、移植腫瘍片を主病巣よりも転移巣より採取したものが成績よく、移植腫瘍片中の癌組織占拠率では、移植成功例は不成功例に比べ、有意に癌組織占拠率が高かった。また担癌患者の年齢も若いもののほうが生着率はよかった。長期継代ヒト食道癌株は、高分化型扁平上皮癌4例、中分化型扁平上皮癌1例、低分化型扁平上皮癌1例、低分化型腺癌1例の7例においてなされた。いずれも安定した増殖を示したが、1例のみ継代を重ねて、13代目頃より低分化型扁平上皮癌から、腺表皮癌様構造をとるものがあった。その他は、いずれも原腫瘍組織の形態を維持しつつ、安定した増殖を示している。

この樹立されたヒト食道癌7株中5株、TEN-1(高分化型扁平上皮癌)、TEN-2(低分化型扁平上皮癌より腺表皮癌に移行)、TEN-4(低分化型腺癌)、TEN-5(高分化型扁平上皮癌)、TEN-6(高分化型扁平上皮癌)を用い、更に上顎癌由来の低分化型扁平上皮癌株Sq_Mを加えて、MMC及びBLMによる、抗癌剤スクリーニングテストをおこなった。すなわち、MMC 2mg/kg、BLM 25mg/kgを週2回、4週間計8回をヌードマウス腹腔内に投与し、その腫瘍の増殖曲線、相対腫瘍体積比(RV)、腫瘍増殖抑制率(IR)を求めて、増殖抑制効果を判定し、同時にHE染色標本を作製して、組織学的検索をおこなった。MMC 2mg/kg投与群は、TEN-2に対して有効であり、組織学的効果でも、食道癌取扱い規約による治療効果の組織学的判定基準では、Ef-2を示した。BLM 25mg/kg投与群は、TEN-6に対して著明な腫瘍縮小効果を認め、有効と判定したが、組織学的効果はEf-1にとどまった。上記6種の可移植株は、MMCとBLMに対して、それぞれ、組織型あるいは分化度の違いにより、異った薬剤感受性を示した。また、高分化

型扁平上皮癌で同じ分化度をしめす、TEN-1、TEN-5、TEN-6であっても、BLMはTEN-1、TEN-5、に対して無効であるが、TEN-6に対しては有効であるという異った薬剤感受性を示した。

以上の結果により、同じ組織型で、分化度を示す腫瘍においても、抗癌剤に対する薬剤感受性は同一のものではないことが示され、実際の臨床の場における、個々の癌のスクリーニング方法の確立が必要であると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

須 田 誠

食道癌の治療は、現在、手術療法、放射線療法が中心となり、化学療法、免疫療法は補助的におこなわれている。しかし手術療法や放射線療法は、いわば、局所療法であり、遠隔転移のある進行癌に対しては、これらの効果はほとんど期待できない。他方、化学療法は、全身療法であり、有効な薬剤を選択して投与することにより、その効果が発現され、延命効果が得られたとの報告も散見されるようになってきている。一方、現在まで、種々の癌に対して有効な薬剤を選択する数多くのスクリーニング法が開発されているが、必ずしも臨床効果を良く予言しうるには至っていない現状である。

この研究では、ヒト食道癌を用いて、ヌードマウスへの移植性実験、及びヌードマウス継代移植株の作製、これを用いての実験的化学療法を行ない、以下の結果を得ている。

1) 49例の食道癌患者より腫瘍片を無菌的に採取し、ヌードマウスに移植して、初代移植成功率47% (23/49) の成績を得ているが、移植腫瘍片を転移巣より採取したものが、主病巣より採取したものより成績がよく、移植片の癌組織占拠率の高いものが成績が良かったという。

2) 長期継代培養株は、高分化型扁平上皮癌4例、中分化型扁平上皮癌1例、低分化型扁平上皮癌1例、低分化型腺癌1例、の計7例に樹立された。1例のみ低分化型扁平上皮癌より腺表皮癌に移行したが、他は、母腫瘍と継代腫瘍の組織像は類似しており、安定した増殖を示し、癌化学療法実験の良いモデルになり得るとしている。

3) MMC、BLMを使用した実験化学療法においては、分化度或いは組織型の違いにより異なった抗癌剤感受性を認めた。

4) 同じ組織型、同じ分化度の腫瘍でも、抗癌剤感受性は異なることから、早期の癌スクリーニング系の確立の必要性を強調している。

ヒト食道癌のヌードマウス可移植腫瘍の報告はこれまでにないが、著者はこれを実現し樹立した細胞株を用いて抗癌剤のスクリーニングテストを行なった結果、食道癌ではその分化度や組織型によって抗癌剤感受性が異なるとともに、同一分化度、同一組織でも感受性の異なるものがあることを明らかにし、食道癌化学療法における個々の症例についてのスクリーニングの必要性を明らかにしたものである。今後の食道癌治療に大きな示唆を示したもので学位授与に値するものと認める。