

宿題報告 2

ヌードマウスを用いたヒト胃癌の研究

奈良県立医科大学第1外科
中谷 勝紀

RESEARCH OF GASTRIC CANCER USING NUDE MICE

Katsunori NAKATANI

First Department of Surgery, Nara Medical University

ヌードマウスに移植された腫瘍は、継代を重ねても原腫瘍の形態や機能をよく保持し、染色体も変化しないことより、ヒト癌研究の優れた実験系とされている。

今回、種々の胃癌組織をヌードマウスに移植し、①生物学的特性としての生着、増殖と転移、②AFPとCEA産生胃癌および印環細胞癌の特性、③ヌードマウスの脾摘や抗アシアロGM1抗血清投与の増殖に及ぼす影響、④患者の予後と発育態度、すなわち生着および発育速度と患者の生存率との関係、⑤制癌剤感受性試験、⑥胃癌の癌遺伝子などの点に言及し、ヒト胃癌の研究に有用であることを報告した。

索引用語：ヌードマウス、胃癌、移植

はじめに

ヌードマウスに移植された腫瘍は、継代を重ねても原腫瘍の形態や機能をよく保持し、染色体も変化しないことより、ヒト癌研究の優れた実験系とされている^{1)~9)}。

われわれは、この移植系に注目し、胃癌の浸潤・転移の生物学的特性や制癌剤感受性などを研究する目的で、1975年以来、ヌードマウスに種々のヒト胃癌を移植し、その成果を報告してきた^{10)~30)}。今回、われわれは、最近の知見を含め、これまで行ってきた実験成績にていて報告する。

I. 生物学的特性

1. 生着率について

ヒト胃癌組織をBALB/cAJcl-nu, 4~8週齢、雄ヌードマウスの背部皮下へ移植し、生着の判定は、光学顕微鏡下に癌細胞を認めるものを生着、認めないものを非生着とした。

現在まで、移植に用いたヒト胃癌症例は140例で、70例(50%)に生着がみられた。

腫瘍の採取部位別に生着をみると、原発巣は61/119

例(51%)であり、転移巣ではリンパ節は16/67例(24%)と低率で、逆に肝臓は4/5例(80%)と高率であった。また腹膜の9例では生着はみられなかった。

性、年齢と生着率をみると、表1のごとく、男性では年齢が高くなるに従って生着率は高くなり、女性では逆に年齢とともに生着率が低くなり、このため、40歳以下および71歳以上の男女の生着率に大きな差がみられるという興味ある結果が得られた。

肉眼型および組織型と生着率をみると、肉眼型では早期癌である0型の4例では生着はみられず、進行癌では1型3/4例(75%)、2型14/26例(54%)、3型35/64例(55%)、4型17/40例(43%)であり4型が最も低率であった。組織型では生着率の高いのはmucinous adenocarcinoma (mucと略す)の7/9例(78%)、次いでpapillary adenocarcinoma (papと略

表1 性、年齢と生着率

性	~40	41~50	51~60	61~70	71~	計
男性	1/8例 (13%)	4/9 (44)	7/21 (33)	11/22 (50)	17/23 (74)	40/83 (48)
女性	7/11例 (64%)	4/6 (67)	8/15 (53)	8/15 (53)	3/10 (30)	30/57 (53)
計	8/19例 (42%)	8/15 (53)	15/36 (42)	19/37 (51)	20/33 (61)	70/140 (50)

※第27回日消外会総会

<1986年6月16日受理>別刷請求先：中谷 勝紀

〒634 橿原市四条町840 奈良県立医科大学第1外科

す)の9/16例(56%), tubular adenocarcinoma (tubと略す)の19/34例(56%)であり,低いのは poorly differentiated adenocarcinoma (porと略す)の31/70例(44%), signet-ring cell carcinoma (sigと略す)の4/11例(36%)であった。

2. 腫瘍重量倍加時間について

皮下腫瘍の重量は,長径と短径を週1回計測し, $W=(a^2 \times b)/2$ (W :重量(mg), a :短径(mm), b :長径(mm))の式より概算された。倍加時間は,腫瘍重量が対数的に増大するものとして,最小二乗法による推定回帰直線からその傾きを求めて, $\ln 2/(\text{傾き})$ で算出した。腫瘍重量倍加時間を算出し得た33症例,37病変について検討した。

採取部位別に倍加時間をみると,原発巣25病変では 13.2 ± 4.8 日,リンパ節転移巣8病変では 13.9 ± 5.3 日,肝転移巣4病変では 10.4 ± 2.7 日と肝転移巣が短く,早い発育を示した。

性別の倍加時間をみると,男性19例では 13.4 ± 4.1 日,女性14例では 12.4 ± 6.0 日と差はなく,年齢別では40歳以下と71歳以上の倍加時間がやや短かった。

肉眼型別の倍加時間には,あまり差はみられないが,組織型別では図1のごとく,papは 8.5 ± 2.7 日と最も短かく,次いでpor 12.3 ± 3.3 日であり,papは他の組織型に比べて有意に短かく,またporはtubに比べ有意に短かく,発育が早かった。

次に,10代以上継代移植された13例について,初代と継代10代目の倍加時間を比較すると,初代の 13.1 ± 2.9 日に対し,継代10代目には 9.4 ± 2.5 日となり,有意に倍加時間の短縮がみられた。

胃癌と食道癌および大腸癌の倍加時間を比較すると,図2のごとく,胃癌 13.2 ± 4.9 日,食道癌 20.7 ± 6.2 日,大腸癌 16.7 ± 6.6 日であり,胃癌の発育が食道癌に比べ有意に早かった。大腸癌はその中間の値を示した。

3. 原発巣と転移巣の増殖態度。

原発巣と転移巣の増殖に差があるかどうか調べるために,同一症例から同時に採取した原発巣と転移巣を移植し,その増殖態度について検討した。

原発巣および転移巣(主としてリンパ節)を同時に移植した症例は19例で,その生着率は原発巣63%,転移巣53%とあまり差は認めなかった。

原発巣,転移巣ともに生着し倍加時間の算出できた5例の倍加時間は,原発巣 11.3 ± 2.8 日,転移巣 11.9 ± 2.6 日と差はみられなかった。

これらのうち,NS-19株は原発巣,リンパ節転移巣と

図1 組織型別にみた倍加時間

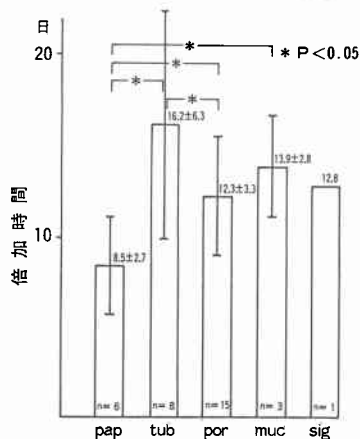
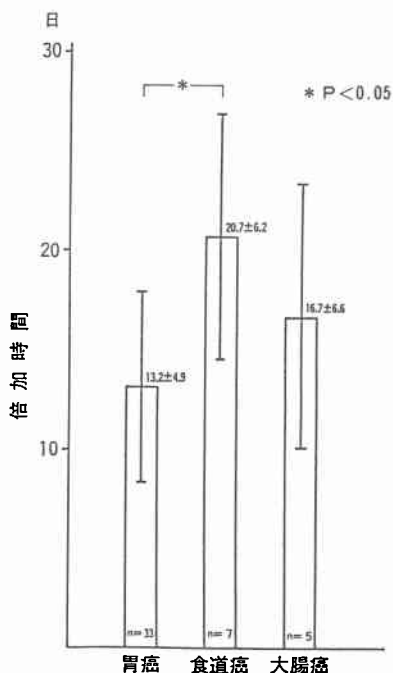


図2 胃癌,食道癌,大腸癌の倍加時間



もに長期継代が可能であった。各継代世代別に倍加時間をみると,原発巣では,初代11.9日,2代 6.3 ± 1.4 日,3代 9.4 ± 1.4 日,4代 7.0 ± 0.7 日,5代 10.5 ± 1.4 日,6代 10.0 ± 1.3 日であり,転移巣では,初代11.2日,2代 7.7 ± 0.7 日,3代4.9日,4代 8.4 ± 1.4 日,5代 4.9 ± 0.7 日,6代 4.9 ± 1.4 日であり,5代目以後,原発巣に比べ転移巣の倍加時間が短くなった。

これら継代による倍加時間の差を, Mitotic Index, DNA量分布パターンより検討した。Mitotic Indexは

倍加時間に差のみられた5代目以降において、リンパ節転移率が原発巣に比べ高かった。しかしDNA量分布パターンよりみると、両者とも low ploidy で、5代目以降においても、あまり差はみられなかった。

4. 浸潤、転移について

ヌードマウス皮下へのヒト胃癌組織の移植においては、浸潤、転移はほとんどみられないが、皮下継代移植腫瘍の細胞浮遊液を、ヌードマウスの腹腔内や脾臓内に移植することにより、癌本来の性質である悪性増殖能を発現することができた。

腹腔内および脾臓内移植方法は、ヌードマウス皮下腫瘍を摘出し、培養液内で細切した後、トリプシン処理を行い、サイトソープを通し、 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 個の細胞を腹腔内および脾臓内に移植した。脾臓内への移植は、開腹により直接注射した。

1) 細胞浮遊液の腹腔内移植

細胞浮遊液腹腔内移植に用いた皮下継代移植腫瘍11株 (pap 2株, tub 1株, por 7株, sig 1株) の腫瘍生着臓器と生着頻度をみると、肝臓には6株 (pap 1株, tub 1株, por 4株), 55%, 肺には2株 (いずれも por), 18%, 腹膜には7株 (tub 1株, por 6株), 64%に生着した。また腹水の貯溜は3株 (いずれも por), 27%にみられ、腹水型変換には2株 (いずれも por), 18%に成功し腹水から腹水への継代が可能であった。

2) 細胞浮遊液の脾臓内移植

細胞浮遊液脾臓内移植に用いた皮下継代移植腫瘍11株について、組織型別に腫瘍生着臓器をみると、表2のごとくで、脾臓には4株 (pap 1株, tub 1株, por 2株), 36%, 肝臓には5株 (pap 1株, tub 1株, por 3株), 45%, 肺には1株 (por), 9%に生着した。

また、肝転移の頻度を向上させる目的で、クローニ

表2 組織型別にみた細胞浮遊液脾臓内移植による腫瘍生着臓器

組織型	移植株	腫瘍生着臓器
pap	NS-13	—
	NS-14	脾、肝
tub	NS-7	脾、肝
	NS-3	脾、肝、肺
	NS-4	—
	NS-5	肝
por	NS-6	—
	NS-8	—
	NS-9	—
	NS-10	脾、肝
sig	NS-2	—

表3 NS-3株細胞浮遊液の脾臓内移植による肝転移のクローニングの効果

クローニング回数	細胞数	動物数	観察期間 (日)	腫瘍生着臓器		
				肝	脾	肺
0	5.0×10^5	4	57	2/4	0/4	0/4
1	NC	4	80	2/4	1/4	0/4
2	1.5×10^6	4	65	1/4	1/4	0/4
3	1.0×10^6	4	83	3/4	1/4	0/4
4	5.0×10^5	3	71	3/3	3/3	0/3

ングを試みた。すなわち、NS-3株の脾臓内移植によって生じた肝転移巣を皮下へ移植し、その細胞浮遊液を再び脾臓内へ移植する操作をくり返し行ったところ、表3のごとく、クローニングを重ねるに従い、肝への生着が高くなる傾向がみられた。

以上、細胞浮遊液の腹腔内移植や脾臓内移植により、腹水型変換や肝転移などがみられるようになり、人におけるのと同様の悪性増殖能を発揮した。また、脾臓内移植による肝転移のクローニングにより、転移の頻度が高まり、肝転移のモデルとしての可能性が示された。

5. 組織像に変化のみられた移植株

組織像に変化のみられた3例は、いずれも muc で、継代により粘液産生能が低下し、それにつれて組織像が変化したもので、NS-6株、17株は tub に、NS-10株は por の像を呈するようになった。この3株の各種粘液染色 (PAS, ABat PH2.5, ABat PH1.0, HID-AB) の継代による変化をみると、NS-6株では継代5代目で、NS-10株では4代目で、各種粘液染色は陰性となり、NS-17株では5代目に弱陽性となった。

以上、muc の長期継代株3例全例において、粘液の産生能は低下し、組織像に変化がみられた。

II. AFP と CEA 産生胃癌および印環細胞癌の特性

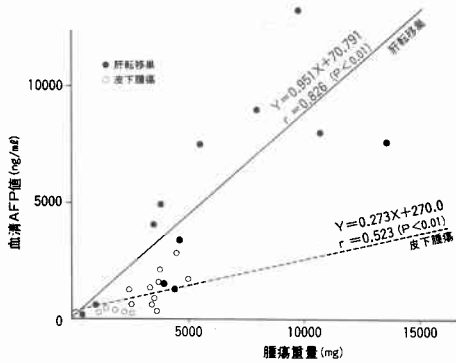
1. AFP (α -fetoprotein) と CEA (carcinoembryonic antigen) 産生胃癌の特性

AFP 産生胃癌3株、CEA 産生胃癌2株の組織型および移植株の由来を表4に示した。患者の血清 AFP

表4 AFP および CEA 産生胃癌株

移植株	腫瘍マーカー	組織型	移植株の由来					血清AFP又はCEA値 (ng/ml)
			年齢	性	stage	肉眼型	組織型	
NS-3	AFP	por	72	♂	III	2	por	136
NS-20	AFP	por	79	♂	IV	3	por	16300
NS-21	AFP	tub	74	♂	II	5	tub	379
NS-4	CEA	por	61	♀	III	2	por	41.7
NS-5	CEA	por	45	♀	IV	3	por	27.0

図3 NS-3株の腫瘍重量と血清 AFP 値の相関



および CEA 値は、いずれも高値を示していた。

AFP 産生胃癌である NS-3 株の皮下腫瘍および細胞浮遊液の脾臓内移植による肝転移巣の腫瘍重量と、血清 AFP 値の相関をみると、図 3 のごとくで、いずれも有意の相関がみられた。また、肝転移巣では、皮下腫瘍に比べ腫瘍重量あたりの血清 AFP 値は 3 倍以上の高値を示した。

CEA 産生胃癌である NS-4 株、5 株の皮下腫瘍の重量と血清 CEA 値との相関をみても、いずれも、腫瘍重量と血清 CEA 値の間に有意の相関がみられた。

また、AFP や CEA の産生能は、継代によっても変化しなかった。

2. 印環細胞癌の特性

ヌードマウスにおける印環細胞癌の移植系の樹立に関する報告はほとんどない。われわれが樹立した移植系における原腫瘍の組織像は、大半は印環細胞の形態を呈していたが、細胞の中心に円形の核をもつ細胞や核の不明瞭な大型の細胞もみられた。移植腫瘍の組織像では、原腫瘍に比べ髄様増殖を示したが、長期継代によって組織像は変化しなかった。また粘液産生能にも変化はみられなかった。

印環細胞癌の細胞動態を検索する目的で、³H-thymidine によるオートラジオグラフィを 2 匹のヌードマウスに行った。その Labeling Index は 2.9% と 16.1% であった。印環細胞癌を A 型、小型の円形の核をもつもの、B 型、半月状の核をもつもの、C 型、大型の細胞で、核は三日月状を呈するものに分けて検討したところ、標識細胞の多くは A 型で、C 型はほとんど認められなかった。

印環細胞癌 (NS-2 株) の DNA 量分布パターンの継代による変化は図 4 に示した。分布パターンは low ploidy で、継代によりこのパターンに変化はみられなかった。

以上、印環細胞癌の分裂能を有する主な細胞は A 型であり、粘液産生能や DNA 量分布パターンは継代によっても変化しなかった。

III. 増殖に影響を及ぼす因子

増殖に影響を及ぼす因子として、ヌードマウス脾摘および抗アシアロ GM1 抗血清投与の効果を検討した。脾臓の摘出は、皮下移植の 1 週間前に行った。

26 症例の脾摘群の生着率は 54%、脾摘をしていない対照群は 58% と差はみられなかった。

脾摘の倍加時間におよぼす影響をみると、表 5 のごとく、対照群、脾摘群ともに倍加時間の算出できた 5 例では、いずれも脾摘群の倍加時間が短かく、発育が早く、また継代移植腫瘍 3 株に対する、脾摘の倍加時間に及ぼす影響をみても、いずれも対照群に比べ、脾

表 5 ヌードマウス脾摘の倍加時間におよぼす影響

症例	組織型	倍加時間(日)	
		対照群	脾摘群
1	pap	12.4	8.1
2	por	26.6	23.0
3	tub	14.9	9.1
4	tub	23.8	21.8
5	muc	40.7	33.9

図 4 印環細胞癌 (NS-2 株) の DNA 量分布パターンの変化

NS-2 (継代 3 代目)

NS-2 (継代 45 代目)

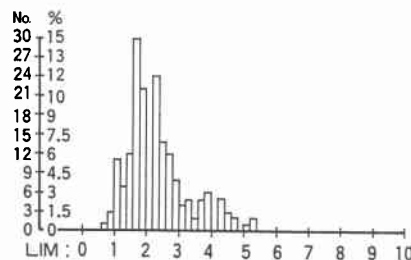
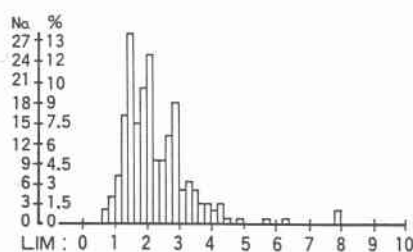
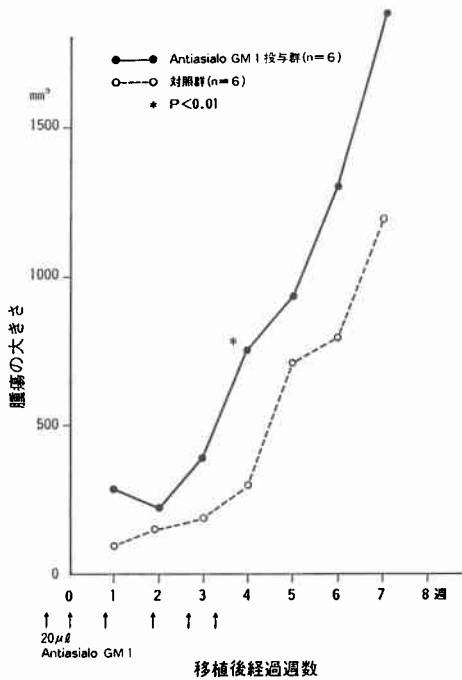


図5 NS-8株に対する Antiasialo GM1投与の影響



摘群の倍加時間は短かった。

そこで、脾摘群の血中の natural killer 活性を測定したところ、対照群に比べ natural killer 活性の低下がみられた。また、NS-8株に natural killer 活性を抑制する、抗アシアロ GM1抗血清20µlを移植3日目より週2回、計6回静脈内投与したところ、図5のごとく、対照群に比べ投与群の発育の促進がみられた。

以上より、脾摘により natural killer 活性が低下し、腫瘍の増殖が促進されると考えられた。

IV. 患者の予後と発育態度

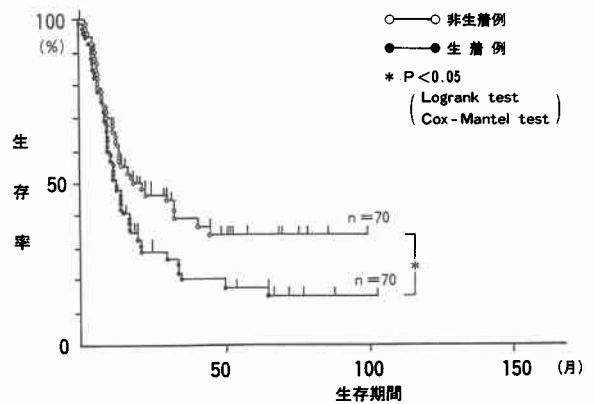
ヌードマウス皮下での腫瘍の生着および発育速度と、患者の予後との関係を Kaplan-Meier 法による生存率により検討した

まず、生着と患者の予後との関係について検討した。ヌードマウス皮下に移植した140例について、生着例と非生着率にわけ、その生存率を図6に示した。非生着例は生着例に比べ、有意に高い生存率を示した。

手術根治度別に検討すると、治癒切除例71例、非治癒切除例50例についても、両者とも非生着例の予後は生着例に比べ有意に良好であった。しかし、非胃切除例19例については差はみられなかった。

次に、発育速度と患者の予後との関係について検討した。従来の倍加時間の算出方法では、生着がみられ

図6 生着例および非生着例の生存率 (全例)



ても発育速度が遅い場合には、倍加時間が算出できないものが多いため、発育速度を3つの型、すなわち、ヌードマウス皮下の腫瘍が10週未満で長径×短径が100mm²以上に発育するものを急速発育型、10週以上で100mm²以上に発育するものを遅速発育型、10週以上経過しても100mm²未満のものを非発育型として患者の予後との関係を検討した。

生着した70例について、発育速度と生存率の関係をみると、図7のごとくで、非発育型の生存率が最も良く、次いで遅速発育型で、急性発育型の予後が最も悪く、非発育型と急速発育型の間には有意差がみられた。

手術根治度別に検討しても、非治癒切除例30例では、同様に非発育型と急速発育型との間に有意差がみられた。なお、治癒切除例、非治癒切除例では有意差はみられなかった。

以上より、ヌードマウス皮下に生着するかしないか、また、発育が早い遅いかは、ヒト胃癌の悪性度の指標になることが判明した。

図7 発育速度と生存率 (全例)

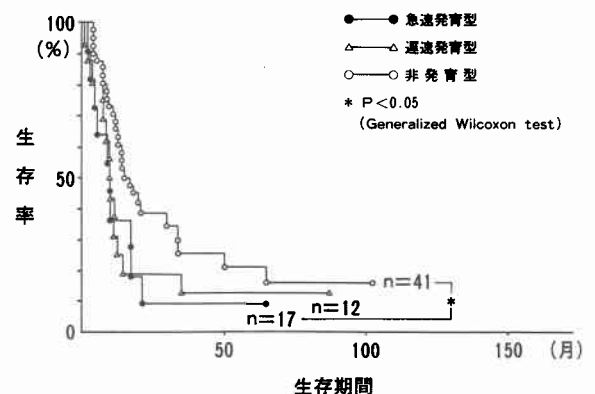
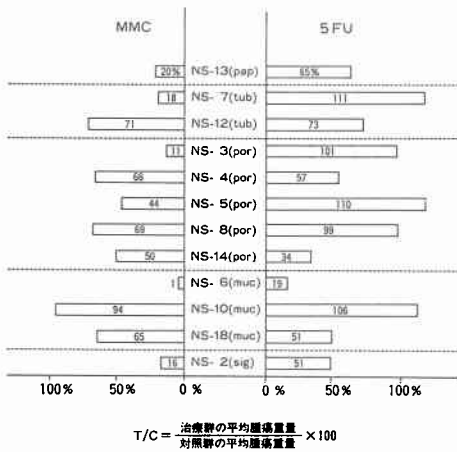


図8 制癌剤投与移植腫瘍の屠殺時 T/C 比



V. 制癌剤感受性試験

MMC, 5FUを用いた制癌剤感受性について検討した。

皮下継代移植腫瘍12株に対する制癌剤の投与量, 投与方法は, MMCは1mg/kg, 5FUは20mg/kgを全量が0.2ccとなるように生理食塩水に溶解し, 対照群は生理食塩水0.2ccをそれぞれ, 移植24時間後より週2回, 計8回腹腔内投与した。

図8は, 制癌剤投与の効果に対照群に対するMMCや5FU治療群の腫瘍重量比, すなわちT/C比であらわしたもので, MMCや5FUに対する感受性は, それぞれの株で異なっており, また同じ組織型においても感受性は異なっていた。

次にAFPやCEA産生株の制癌剤感受性を, 血清AFPおよびCEAの面より検討したところ, これらの

成長曲線と血清AFPやCEA値は同様のパターンで推移しており, AFPやCEA産生胃癌においては, 血清AFPやCEAの測定は, 制癌剤の効果判定に有用であった。

腹水型腫瘍(NS-8株)を用いて, 今まで述べた制癌剤感受性試験とは異なり, ヌードマウスの生存期間より, その効果を検討した。

制癌剤の投与量, 投与方法は, MMCは0.5mg/kg, 1.0mg/kg, 2.0mg/kgを5FUは20mg/kgを全量が0.2ccとなるように生理食塩水に溶解し, 対照群としては生理食塩水0.2ccを, 腹水0.5cc (2×10⁶cells)を腹腔内移植後14日目より, 週2回, 計8回腹腔内投与し, その生存期間より効果を判定した。

腹水型腫瘍に対するMMCの効果を見ると図9のごとくで, 対照群の生存期間は80.3±18.7日, MMC 0.5mg/kgでは72.0±13.2日, 1mg/kgでは94.5±9.5日で, すべて癌性腹膜炎で死亡した。MMC 2mg/kgでは全例120日以上生存した。以上より, MMC 0.5mg/kgでは効果はないが, 1mg/kgでは生存期間の延長が, 2mg/kgでは明らかな効果がみられた。

次に, 5FUの効果を見ると, 対照群では78.8±36.9日, 5FU群では87.3±15.1日で, すべて癌性腹膜炎で死亡し, 効果はなかった。

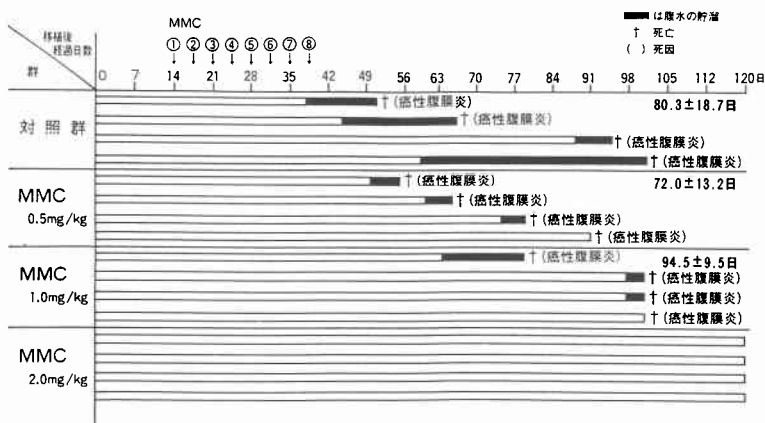
以上より, 腫水型腫瘍では, 治療による効果を, ヌードマウスの生存期間で検定できる点で有用であった。

VI. 胃癌の癌遺伝子

ヌードマウスに継代移植したヒト胃癌7株におけるOncogeneの発現について検索した。

まず第1に, 移植腫瘍におけるOncogeneのamplification, すなわち増幅の有無について検索した

図9 腹水型腫瘍(NS-8株)に対するMMCの効果



ところ、NS-3株においてc-myc遺伝子に約10~15倍の増巾、またNS-8株においてN-ras遺伝子の約30倍の増巾がみられた。

次に、移植腫瘍のDNA中に正常細胞に近いとされているマウスNIH3T3細胞をがん化する能力を持つ遺伝子が存在するかをを検索した。その結果、NS-4株のDNAのみにtransforming活性が認められた。c-myc、N-ras遺伝子の増巾が認められたNS-3株、8株のDNAには、transforming活性は認められなかった。

さらに、NS-4株におけるtransforming活性を有する遺伝子の同定を試みた。しかし、少なくともSouthern blot法にて検索した限り、これまでNIH3T3細胞に対しtransforming活性を有する遺伝子として報告されている、c-H-ras、c-K-ras、N-ras、c-raf、c-erbB-2、metおよびhstのいずれとも異なる遺伝子である事が判明した。

以上、ヌードマウスを用いたヒト胃癌の研究は、研究資料としてヒト胃癌組織を選択していることが特色で、直接胃癌、臨床に貢献し得る情報が得られると考えられ、今回、現在までの成果とその有用性について報告した。

稿を終るにあたり、この機会を与えていただいた、第27回日本消化器外科学会会長古賀成昌教授、また座長の労をとっていただいた慶応大学外科阿部令彦教授と、以下の共同研究者諸兄に深甚なる感謝の意を表します。(本研究は、がん特別研究I菅野班の援助によったことを附記する)

共同研究者

奈良県立医科大学第1外科：白鳥常男、宮城信行、江崎友通、酒本和則、杉崎俊照、渡辺明彦、藤岡忠慶、同がんセンター腫瘍病理：小西陽一、高橋精一、国立がんセンター：杉村隆、寺田雅昭、中里富美子、九州大学第2外科：岡村健、原口勝

文 献

- 1) Povlsen CO, Rygaard J: Heterotransplantation of human adenocarcinomas of the colon and rectum to the mouse mutant nude. A study of nine consecutive transplantation. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 79: 159-169, 1971
- 2) Visfeldt J, Povlsen CO, Rygaard J: Chromosome analysis of human tumors following heterotransplantation to the mouse mutant nude. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 80: 169-176, 1972
- 3) Giovanella BC, Yim SO, Stehlin JS et al: Development of invasive tumors in the "nude" mouse after injection of cultured human melanoma cells. *J Natl Cancer Inst* 48: 1531-1533, 1972
- 4) Shimosato Y, Kameya T, Nagai K et al: Transplantation of human tumors in nude mice. *J Natl Cancer Inst* 56: 1251-1260, 1976
- 5) Povlsen CO, Rygaard J: Heterotransplantation of human epidermoid carcinomas to the mouse mutant nude. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 80: 713-717, 1972
- 6) Kuga N, Yoshida K, Seido T et al: Heterotransplantation of cultured human cancer cells and human cancer tissues into nude mice. *Gann* 66: 547-548, 1975
- 7) Giovanella BC, Yim SO, Morgan AC et al: Metastasis of human melanomas transplanted in "nude" mice. *J Natl Cancer Inst* 50: 1051-1053, 1973
- 8) Giovanella BC, Stehlin JS, Williams LJ Jr: Heterotransplantation of human malignant tumors in "nude" thymusless mice. II. malignant tumors induced by injection of cell cultures derived from human solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 52: 921-930, 1974
- 9) Kyriazis AP, DiPerrio L, Michael GJ et al: Growth patterns and metastatic behavior of human tumors growing in athymic mice. *Cancer Res* 38: 3186-3190, 1978
- 10) 高橋精一、中谷勝紀、白鳥常男ほか：ヒト胃癌組織のヌードマウスへの移植。I. 生着率と発育能度および組織像。日消病会誌 74: 421-431, 1977
- 11) Takahashi S, Konishi Y, Nakatani K et al: Conversion of a poorly differentiated human adenocarcinoma to ascites form with invasion and metastasis in nude mice. *J Natl Cancer Inst* 60: 925-929, 1978
- 12) Nakatani K, Takahashi S, Shiratori T et al: Heterotransplantation of human gastric carcinomas into nude mice. *World J Surg* 3: 641-650, 1979
- 13) 中谷勝紀、小西陽一、宮城信行ほか：ヒト胃癌のヌードマウスへの移植。2. 移植胃癌の発育能度と予後について。日消病会誌 77: 173-178, 1980
- 14) 中谷勝紀：ヒト胃癌のヌードマウスへの移植。日外会誌 81: 1083-1085, 1980
- 15) 中谷勝紀、江崎友通、宮城信行ほか：ヌードマウスにおける α -fetoprotein産生胃癌の継代。医のあゆみ 116: 87-89, 1981
- 16) 中谷勝紀、宮城信行、江崎友通ほか：ヌードマウスにおけるCEA産生胃癌の継代。日消病会誌 78: 1673, 1981
- 17) 中谷勝紀、宮城信行、江崎友通ほか：ヒト胃癌の

- ヌードマウスへの移植. 3. ヌードマウス可移植性胃癌7株に対するMMCと5FUの効果. 日癌治学会誌 17:1023-1028, 1982
- 18) 宮城信行, 小西陽一, 中谷勝紀ほか: ヒト胃癌のヌードマウスへの移植. 4. 可移植性ヒト胃印環細胞癌の組織学的並びに粘液組織化学的検討. 日消病会誌 79:1911-1917, 1982
- 19) 中谷勝紀, 宮城信行, 江崎友通ほか: ヌードマウスでのヒト胃癌腹水型変換とこれを用いた制癌剤感受性試験. 最新医 37:1450-1452, 1982
- 20) 江崎友通, 小西陽一, 中谷勝紀ほか: ヒト胃癌のヌードマウスへの移植. 5. AFP産生ヒト低分化腺癌のヌードマウスへの移植継代について. 日消病会誌 79:2199-2206, 1982
- 21) 中谷勝紀: ヌードマウスのヒト癌の増殖と転移. *Oncologia* 3:77-82, 1982
- 22) 江崎友通, 中谷勝紀, 小西陽一ほか: CEA産生ヒト低分化腺癌2株のヌードマウスへの移植継代について. 日消病会誌 80:1118-1125, 1983
- 23) Ezaki T, Nakatani K, Miyagi N et al: Establishment of an α -fetoprotein producing human gastric carcinoma in nude mice. *Gann* 74:870-877, 1983
- 24) 宮城信行, 中谷勝紀, 江崎友通ほか: ヒト胃癌のヌードマウスへの移植—ヌードマウス移植100症例の移植成績および腫瘍重量倍加時間の検討. 日消病会誌 80:2112-2519, 1983
- 25) 中谷勝紀, 江崎友通, 酒本和則ほか: ヌードマウス可移植性ヒト胃・結腸癌の制癌剤感受性—臨床効果との対比—. 最新医 39:1733-1735, 1984
- 26) Nakasato F, Sakamoto H, Mori M et al: Amplification of the c-myc oncogene in human stomach cancers. *Gann* 75:737-742, 1984
- 27) 中谷勝紀, 江崎友通, 酒本和則ほか: ヌードマウス可移植性ヒト胃癌に対する制癌剤カルモフルとCa²⁺拮抗剤ニカルジピンの併用効果の検討. 癌と化療 12:969-971, 1985
- 28) 中谷勝紀, 宮城信行, 酒本和則ほか: ヒト胃癌組織のヌードマウス継代移植によるDNA量分布パターンの変化. 医のあゆみ 135:921-922, 1985
- 29) 渡辺明彦, 中谷勝紀, 宮城信行ほか: ヌードマウス可移植性ヒト胃癌における原発巣と移植巣の制癌剤感受性. 癌と化療 13:150-152, 1986
- 30) 中谷勝紀, 宮城信行, 杉崎俊照ほか: ヌードマウスへのヒト胃癌の移植—同一症例の原発巣および転移巣の倍加時間の比較—. 医のあゆみ 136:299-300, 1986