日消外会誌　19（10）：2027～2029，1986年

ヌードマウス移植ヒト胃癌に対するInterferon-βとMitomycin Cの併用効果

金沢大学がん研究所外科
高橋　豊　上野　雅資　磨伊　正義　荻野　知己
上田　博　北村　徳治　沢口　潔　浅井　透
太田　孝仁　菅　敏彦
浅の川総合病院外科
秋本　龍一

EFFECT OF COMBINATION THERAPY WITH IFN-β AND MMC ON HUMAN GASTRIC CANCER XENOTRANSPLANTED IN NUDE MICE

Yutaka TAKAHASHI, Masashi UENO, Masayoshi MAI, Tomomi OGINO, Hiroshi UEDA, Tokugi KITAMURA, Kiyoshi SAWAGUCHI, Touru ASAI, Takahita OHTA, Toshihiko SUGA & Ryuichi AKIMOTO*
Department of Surgery, Cancer Research Institute, Kanazawa University
*Department of Surgery, Asanogawa Hospital

Interferon（以下IFN）の新しい抗腫瘍効果として，ヌードマウス移植ヒト胃癌株OSSを用い，IFN-βとMitomycin C（MMC）の併用効果を検討したところ，有意の腫瘍増殖抑制効果を得ることができた．これにより，これまで胃癌に無効とされていたIFNも，今後臨床面において制癌剤との併用療法として期待されるものと考えられた．またIFN-βの投与方法として，連日投与から3日に一度投与に変更した結果，まったく抗腫瘍効果を得ることができなかった．これは制癌剤の抗腫瘍効果の増強作用における，IFN-βの作用機序を解明する上で注目された．

索引用語：胃癌，Interferon，ヌードマウス

I. 緒　言

Interferon（以下IFN）は，当初期待された強力な抗腫瘍効果は得ることができず，特に消化器癌ではほとんど無効とされている．しかし最近制癌剤との併用による抗腫瘍効果の増強が報告されるようになり[1)~3)]，IFNの新たな期待が高まっている．そこで今回著者らは，ヌードマウス移植ヒト胃癌株を用い，IFN-βと制癌剤との併用治療実験を行うとともに，IFN-βの投与方法についても検討したので報告する．

＜1986年2月12日受理＞別刷請求先：高橋　豊
〒921　金沢市米泉町4―86　金沢大学がん研究所附属病院外科

II. 対象と方法

1. 実験動物，腫瘍

ヌードマウスはBALB/c nu/nu 4～6週齢を使用し，飼育はspecific-pathogen-freeの状態で管理した．腫瘍はヒト胃癌株OSSを使用した．本腫瘍は，転移リンパ節より樹立したものであり，組織型は中分化型腺癌である．また今回使用したのは，17代の継代を経た腫瘍であるが，継代による組織学的変化はほとんど見られていない．

2. 薬剤および投与方法

制癌剤として，OSSに対し濃度依存性の抗腫瘍効果を持つMitomycin C（MMC）を用いた．IFNはβ型のHu IFN-β（東レ（株）より提供）を用いた．また

IFN-βの対照としては，基剤成分であるHSA・ラクトースを使用した．

ヌードマウス移植腫瘍が100～200mgに達した時期に薬剤の投与を開始した．投与群は，1．対照群，2．IFN-β，3．MMC，4．IFN-β＋MMC，5．IFN-β（q3d）＋MMCとし，IFN-βは60万U/head　0～12日連日，および5群のみ180万U/headを0，3，6，9，12日の5回腹腔内投与とし，MMCは30μg/headを0，3，6，9，12日の5回腹腔内投与とした（図1）．

3．効果判定

移植腫瘍の長径（mm）と短径（mm）を測定し，長径×短径^2÷2で求められる近似重量値（mg）を0，3，6，9，12，15日の6回にわたってその推移を見た．効果判定は，各治療群の対照群に対する差を，t検定により有意差をみるとともに，Battelle Columbus Laboratories Protocolに従い対照群に対する各治療群の相対的平均腫瘍重量比を同時に検討し，42%以下を効果ありと判定した．

III．成　績

治療実験中マウスの死亡例はなく，IFN-β，MMC投与による体重の減少も認められなかった．

図1　各薬剤の投与スケジュール

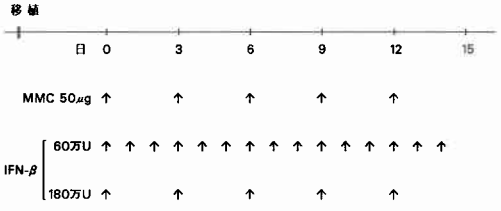

図2　各治療群の腫瘍増殖曲線

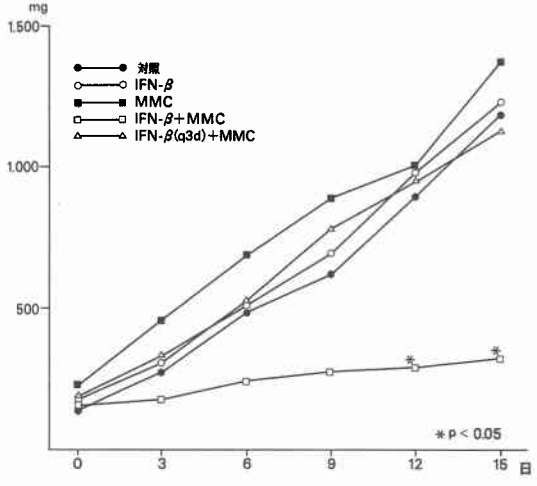

表1　各治療群の相対的平均腫瘍重量比

日	3	6	9	12	15
IFN-β	95	82	88	86	81
MMC	107	90	91	71	74
IFN-β + MMC	60	46	42	31	25
IFN-β(q3d) + MMC	90	86	91	85	80

○：効果あり

OSS株に対する各投与群の腫瘍増殖曲線を図2に示すが，IFN-β，MMC単独投与群ではいずれも対照群に比べ有意な腫瘍増殖抑制効果は見られなかったのに対し，IFN-β，MMC併用群では投与開始時より抑制効果が見られ，12，15日目には対照群に比べ有意の差が見られた．またIFN-βの投与方法を3日ごとにした併用群では，まったく有意差は認められなかった．

次に表1に相対的平均腫瘍重量比を示すが，やはりIFN-β，MMC併用群のみが，9日目より有効と判定される42%以下となり，腫瘍増殖の抑制効果が確認された．

IV．考　察

IFNは生体に作用し，マクロファージ，NK細胞の活性化などの腫瘍免疫を高めるとともに，腫瘍細胞に直接作用し増殖抑制を示す2つの作用を持つことから，新しい制癌剤として大きな期待がなされていたが，多くの臨床試験により脳腫瘍[4]やメラノーマ[5]などの一部の腫瘍を除いて，ほとんど効果がないとされてきた．特に胃癌では，これまでに効果の得られた症例は報告されていない．一方難波ら[1]は，HeLa細胞を用いIFN-β併用による制癌剤の抗腫瘍効果を検討した結果，増強効果が見られたと報告し，抗腫瘍剤としてのIFNの新しい局面を示した．また吉田ら[2]は脳腫瘍細胞株を用い，IFN-βとACNUの併用による相乗的な抗腫瘍効果の増強作用を示すとともに，Flow cytometryによる解析により，その機序として両者を併用した場合，高濃度の薬剤を投与した場合と同様にG_1S期への著明な蓄積によるためと報告した．

今回のヌードマウス移植ヒト胃癌株を用いた実験でも，IFN-βとMMC併用による有意の抗腫瘍効果の増強作用を認められた．また注目されるのは，IFN-βの投与方法を連日から3日ごとに変更した結果，まったく抗腫瘍効果が得られなかったことである．このことより，G_1S期への制癌剤の蓄積には，IFN-βの継続的

存在が大きく関与しているのではないかと推察された.

今後今回の検討に基づき,臨床面においてIFN-βとMMCの併用効果を検討するとともに,Adriamycinなどの他の薬剤についても検討してゆきたい.

V. 結　語

ヌードマウス移植ヒト胃癌株を用い,IFN-βとMMC併用による抗腫瘍効果を検討したところ,有意の増強作用が得られた.またIFN-βの投与方法を連日から,3日に一度に変更したところ,抗腫瘍効果は得ることができなかった.

文　献

1) 難波正義,山本省一,田中啓幹ほか:培養ヒト悪性腫瘍細胞に対する各種抗癌剤の細胞増殖抑制作用のインターフェロンによる増強効果の検討.癌と化療 10:1308—1312, 1983
2) 吉田 純,若林俊彦,井上 達ほか:悪性脳腫瘍に対するHuIFN-βとACNU併用療法の有効性.癌と化療 12:9—104, 1985
3) 野宗義博,山口昌宏,谷 忠憲ほか:インターフェロンによる各種剤がん剤のヒト悪性腫瘍に対する抗腫瘍効果の増強.第1報,癌と化療 11:1623—1628, 1984
4) 永井正勝,新井綜元,河野晴也ほか:悪性脳腫瘍に対するインターフェロン治療の現況.癌の臨 29:608—615, 1983
5) 石原和之,早坂健一,山本明史:悪性黒色腫に対するHU-IFN-βの腫瘍内投与における臨床効果および病理学的観察.癌の臨 29:603—607, 1983