

薬剤抵抗性絨毛癌継代ヌードマウスを用いた実験化学療法

千葉大学医学部産科婦人科学教室

加藤孝子 石毛英男

小林治 高見沢裕吉

千葉がんセンター研

田中昇 時田尚志

Experimental Chemotherapy with Drug-Resistant Choriocarcinoma Transplanted to Nude Mice

Takao KATO, Hideo ISHIGE, Osamu KOBAYASHI and Hiroyoshi TAKAMIZAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Chiba University School of Medicine, Chiba

Noboru TANAKA and Hisashi TOKITA

Chiba Cancer Center Research Institute, Chiba

概要 薬剤抵抗性絨毛癌の予後改善を目的として人絨毛癌組織をヌードマウスに継代移植し、これによる実験的化学療法を試みた。実験腫瘍は、CC-I-JCK (JCK) と CC-HM-I (HM) の2系列である。これに methotrexate (MTX), actinomycin D (ACD), cyclophosphamide (CPM), vincristine (VCR) の単剤および併用投与について検討した。

1. 単剤投与による効果：JCK では CPM, VCR 投与群に有意に腫瘍増殖抑制効果が得られ、組織学的にも核の融合、膨化、崩壊等が著明に見られた。HM では腫瘍増殖抑制効果はほとんど見られなかったが、CPM, VCR 投与群では組織学的に軽度核の融合、膨化等が見られた。

2. 併用投与による効果：JCK では無処置群<MTX+ACD<MTX+CPM<MTX+ACD+CPM<ACD+CPM<ACD+CPM+VCR の順に腫瘍増殖抑制効果が得られ、ACD と CPM を併用した群においては腫瘍の完全消失が見られた。ACD+CPM では100%の生存率が得られたが、ACD+CPM+VCR では腫瘍抑制効果は最も大であったが、生存率は約30%であった。

HM では、無処置群<MTX+ACD<ACD+CPM<MTX+ACD+CPM<MTX+CPM<MTX+CPM+VCR の順に腫瘍増殖抑制効果が得られたが、腫瘍完全消失には至らなかった。

3. 腫瘍提供患者における化学療法の効果を retrospective に検討すると本実験化学療法の結果 とほぼ合致している事が判明した。

以上、本実験モデルを用いた化学療法の検討は薬剤抵抗性絨毛癌に対する合理的化学療法の確立に有用な事が示唆された。

Synopsis Serial transplantation in nude mice of human choriocarcinoma showed the drug resistance in clinic was succeeded and experimental chemotherapy has been studied to improve the prognosis of the patients with choriocarcinoma. The experimental tumors were two lines, CC-I-JCK (JCK) and CC-HM-I (HM). In this paper, single and/or combination chemotherapy with methotrexate (MTX), actinomycin D (ACD), cyclophosphamide (CPM), and vincristine (VCR) were discussed.

1) Effects of the single agent: In JCK, the suppressive effects against tumor growth under administration of CPM or VCR, and some responses in histological finding were obtained. While, in HM, few suppressive effects against tumor growth and some responses in histological findings were obtained.

2) Effects of the combined agents: In JCK, the suppressive effects against tumor growth were as follows; nontreatment group <MTX + ACD<MTX + CPM<MTX + ACD + CPM<ACD + CPM<ACD + CPM + VCR. The complete disappearance of tumors were gained under administration of the combination therapy with ACD and CPM. While in HM, the effects were as follows; nontreatment group <MTX + ACD<ACD + CPM<MTX + ACD + CPM<MTX + CPM<MTX + CPM + VCR. But no complete disappearance of tumor was obtained.

3) The good relationship between the results of experimental chemotherapy and the response of clinical patients

who provided the tissues could be seen.

It has been defined that the experimental chemotherapy with the tumors transplanted to nude mice is useful model for the establishment of rational chemotherapy for drug resistant choriocarcinoma.

Key words: Experimental chemotherapy • Nude mice • Choriocarcinoma • Drug-resistant

緒 言

絨毛性疾患は化学療法に奏効する代表的な疾患であり、その予後は画期的に改善されて来た²⁾¹²⁾。しかし、転移性絨毛癌の予後は今なお悪く、その寛解率は約50%に過ぎない²⁾¹²⁾²¹⁾。

薬剤抵抗性を示す絨毛癌に対して Bagshawe 等の CHAMOMA 療法¹⁴⁾、cis-platinum³⁾²⁴⁾、VP、16—213等²⁴⁾の併用療法、cis-platinum+vinblastine+bleomycin 療法²⁷⁾、等が報告されているが、その効果について必ずしも一致していない。

合理的化学療法の検討には動物実験モデル等を用いた基礎的研究が必要であるが、今まで絨毛癌においては動物に移植あるいは誘発する事が困難であり実験モデルは得難く、Hertz¹⁸⁾、Hayashi et al.¹⁷⁾らの報告が見られるのみであった。

我々は薬剤抵抗性人絨毛癌のヌードマウス移植継代に成功したので、その characterization と共に、これを用いて各種薬剤の効果を基礎的に検討し、薬剤抵抗性絨毛癌に対する合理的化学療法の検討を試みている。

今回は、現在絨毛性疾患に使用されている methotrexate (MTX), actinomycin D (ACD), cyclophosphamide (CPM), vincristine (VCR) の4剤の単独および併用投与を試み、その効果について比較検討したので報告する。

実験材料と実験方法

1. 実験動物

日本クレアより購入した BALB/cA ヌードマウスの6～7週齢雌を用い Barrier system 内にて飼育、実験した。

2. 実験腫瘍および移植方法

実験腫瘍はすでに報告した如く⁵⁾⁶⁾、各種治療法に抵抗性を示し摘出した肺転移巣組織をヌードマウスに移植、7代11カ月を経て継代移植系確立後、CC-HM-I (HM) と命名したもの、及び実験動物中央研究所 (実中研) より恵与を受けた

CC-I-JCK (JCK) である¹²⁾¹⁹⁾。患者の臨床経過については後述する。腫瘍組織をハサミで1～2mm 角四方に細切し、トラカール針を用いて10～15匹のヌードマウスのソケイ部に移植継代した。腫瘍の長径が7～10mm に達した時点から薬剤の投与を開始した。

3. 制癌剤および投与方法

制癌剤として、現在絨毛性疾患に使用されている methotrexate (MTX), actinomycin D (ACD), cyclophosphamide (CPM), vincristine (VCR) の4剤を選択し、まず単剤投与として各々週1回ずつ2週、あるいは8週投与、次に2剤の組合わせ、すなわち、MTX+ACD, MTX+CPM, ACD+CPM と3剤併用 MTX+ACD+CPM, MTX+CPM+VCR, ACD+CPM+VCR の併用投与は週1回ずつ8週投与して、最終投与3日後に剖検した。投与量は単剤、併用投与ともに、各々マウスにおける $1/3 LD_{50}$ 量、すなわち MTX 30mg/kg, ACD 0.032mg/kg, CPM 100mg/kg, VCR 1mg/kg を週1回腹腔内投与した。各実験群は3～4匹を使用、毎回無処置群を作製し継代による変化の相違を検討した。

4. 効果判定方法

週1回、ヌードマウスの外観による状態観察後、体重と腫瘍の大きさを測定した。腫瘍の長径 (L) と短径 (W) を測定し腫瘍重量を Houchens et al.¹⁹⁾ の方式に従い $\frac{W^2 \times L}{2}$ として腫瘍増殖曲線を求めた。マウスの体重は担癌ヌードマウスの体重から腫瘍重量を引いた値を真の体重とした。マウスは一定治療期間後、心穿刺により採血、次いで屠殺剖検した。ホルマリン固定後必要により各種染色を行い、組織学的検索を行つた。効果判定には腫瘍増殖抑制効果、生存率を主とし、組織学的所見も参考とした。

副作用については外観上の状態と体重の減少から判定した。

5. 臨床経過と実験的化学療法との対比

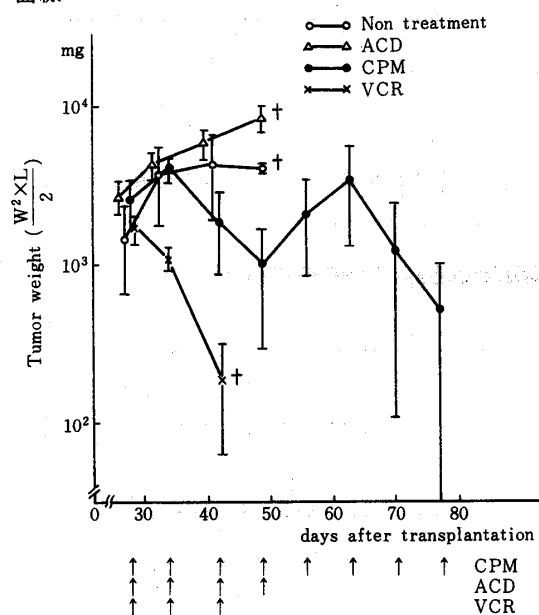
原腫瘍担癌患者の臨床経過とくに化学療法に対する反応，副作用と，今回の実験的化学療法の結果を対比検討した。

結 果

1. 単剤投与による効果

JCK: JCK の無処置群では腫瘍増殖速度が速く，継代50日後にほとんどすべて腫瘍死する程である。JCK における単剤投与による腫瘍増殖抑制効果は短期実験では明らかではなかつたが，長期実験では図1に示した如く，ACD では無処置群よりもむしろ腫瘍増殖が促進されており，CPM ではバラツキが大なるも腫瘍増殖抑制効果が著明

図1 単剤投与時における CC-I-JCK の腫瘍増殖曲線



に得られた。VCR ではさらに腫瘍の減衰速度は速く，3回投与後，腫瘍重量は1/10に減少した。しかし，ヌードマウスは2週間後にはすべて死亡した。組織学的所見は，単剤2回投与後で CPM, VCR 投与時には写真1，写真2の如く核の融合，膨化，崩壊等が著明に見られた。

HM: HM の無処置群の腫瘍増殖曲線は JCK に比し緩慢であり，実験期間中に腫瘍死したものはなく，さらに薬物投与時にも死亡したものはなかつた。HM における単剤2回投与時には腫瘍

写真1 CC-I-JCK における CPM 2回投与後の組織像：核の融合，膨化，崩壊，細胞質の空胞化等が見られる。(HE × 400)

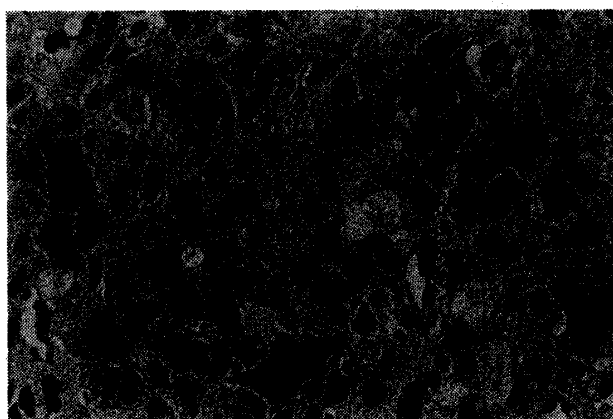


写真2 CC-I-JCK における VCR 2回投与後の組織像：核の膨化，濃縮等の変性像が見られる。(HE × 400)

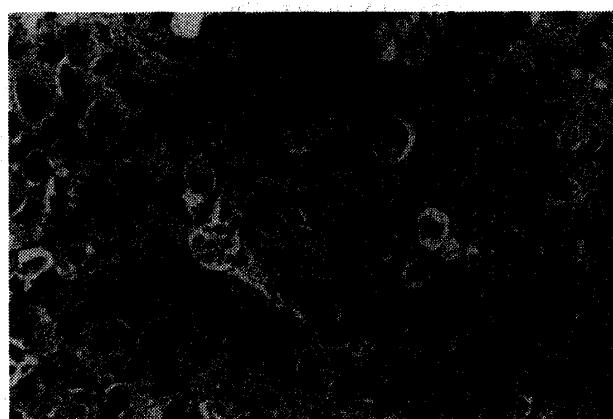


図2 CC-HM-I における単剤2回投与時の腫瘍増殖曲線

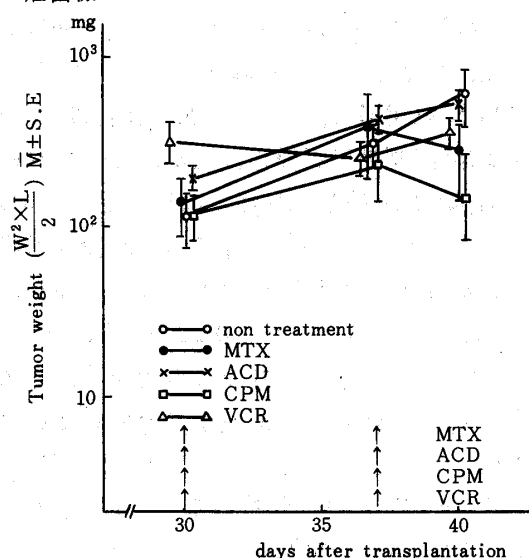
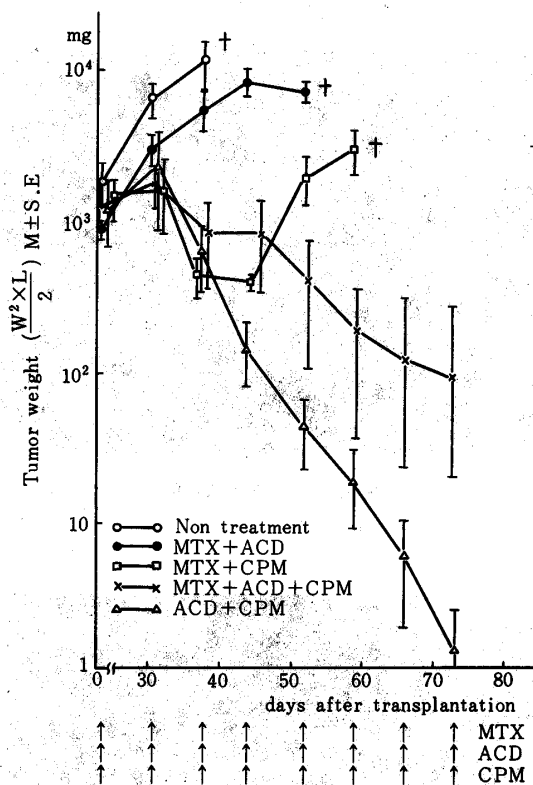


図3 CC-I-JCK における併用投与時の腫瘍増殖曲線



増殖抑制効果は CPM においてやや抑制効果を見るのみで、他の群では無処置群と差がなかった(図2)。

2. 併用投与による効果

JCK: JCK における各併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を図3, 4に、又その生存率を図5に示した。MTX+ACD 投与群ではほとんど腫瘍増殖抑制効果は見られず、約60日後にすべて死亡した。MTX+CPM 投与群では30~45日後に有意に腫瘍増殖抑制効果が得られたが、4回投与後には再び腫瘍は増殖し66日後には死亡した。MTX+ACD+CPM の三剤併用群では4回投与以後は有意に腫瘍増殖抑制効果が得られ、約30%に腫瘍の完全消失が見られた。次に MTX を除いた ACD+CPM の2剤併用群では著明な腫瘍増殖抑制効果が得られ腫瘍完全消失までの期間は短縮され、100%の生存率が得られた。次に VCR を加えた ACD+CPM+VCR 投与群(図6)では、さらに著明な腫瘍増殖抑制効果が得られた。しか

図4 CC-I-JCK における併用投与時の腫瘍増殖曲線

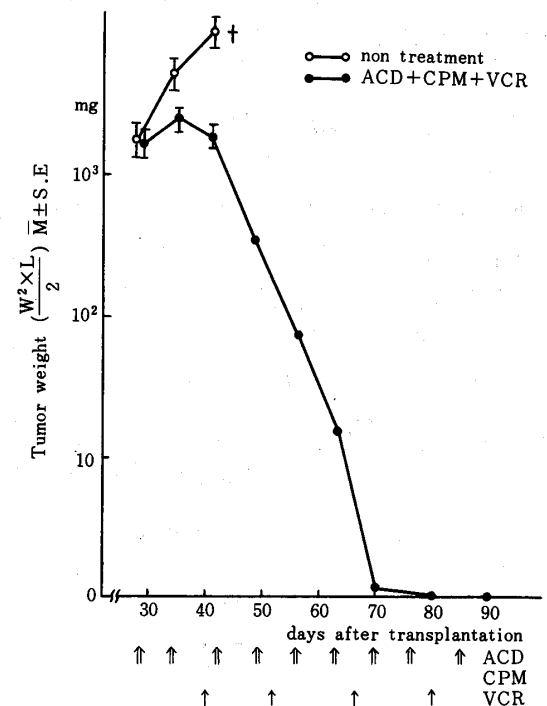
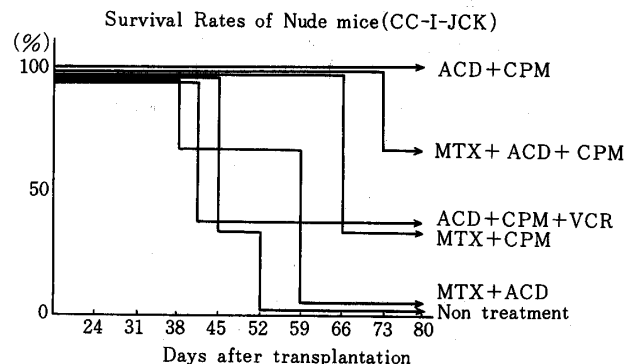


図5 CC-I-JCK における併用投与時の生存率



し、生存率は約30%であった。

組織学的検索は、JCK では実験期間中に無処置群、MTX+ACD 群はすべて死亡し、その他の群においても死亡例が多く、又、ACD, CPM の併用群では腫瘍の完全消失を来し、組織検索例は少ない。MTX+ACD+CPM 群の腫瘍残存例においては、単剤投与時にみられたよりさらに強度の核の膨化、融合、崩壊と、細胞質の空胞化等の変性壊死所見が見られ(写真3)、さらに、腫瘍完全消失が得られた症例の腫瘍が存在した場所の標本では trophoblast はまったく見られず、多

写真3 CC-I-JCK の MTX+ACD+CPM 三剤投与時の残存腫瘍の組織像：変性細胞と島状に活性ある細胞が残存している。(HE × 100)

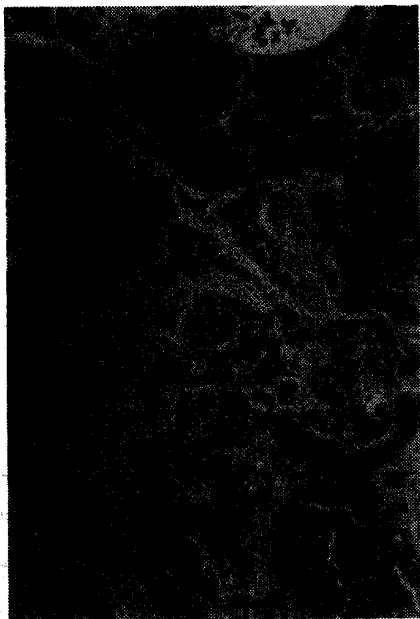
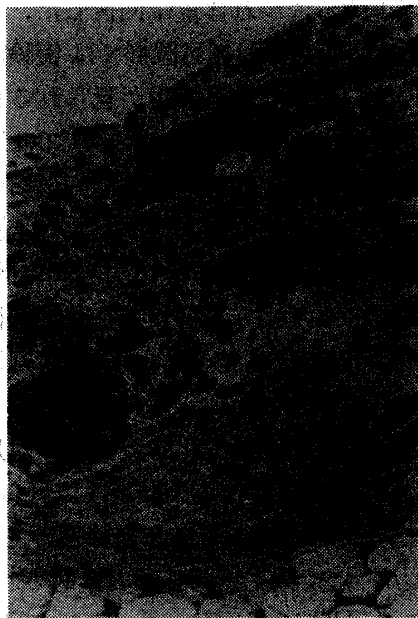


写真4 CC-I-JCK の MTX+ACD+CPM 三剤投与時の腫瘍が存在していた部位の組織像：多数の組織球とヘモジデリン沈着がみられる。(HE × 100)



数の組織球とヘモジデリン沈着が見られるのみであつた(写真4)。

HM: HM では併用投与でも腫瘍増殖抑制効果が得難く, MTX+ACD, ACD+CPM 投与群では腫瘍増殖抑制効果はほとんど見られなかつた(図

図6 CC-HM-I における併用投与時の腫瘍増殖曲線

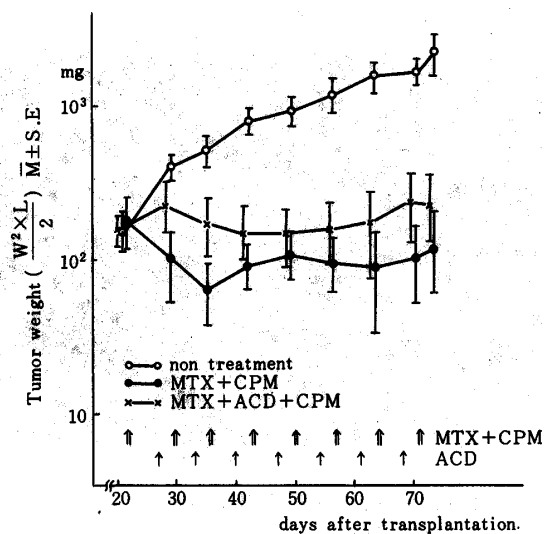
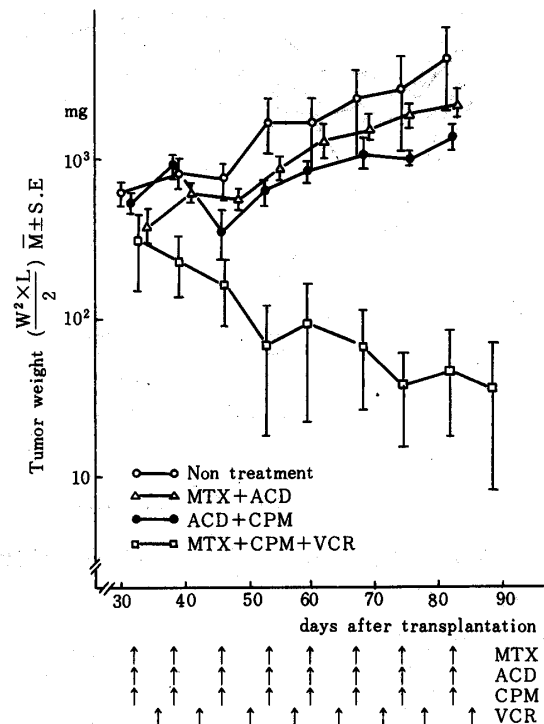


図7 CC-HM-I における併用投与時の腫瘍増殖曲線



7). MTX+ACD+CPM の三剤投与群では腫瘍増殖は平衡状態であり, MTX+CPM 投与群で若干有効な腫瘍抑制効果が得られた(図6). さらに MTX+CPM+VCR では最も著明な効果が得られた(図7).

組織学的所見は, MTX+CPM 投与時にはかなり強く変性像が見られた. しかし, 変性細胞の

写真5 CC-HM-I の MTX+CPM 投与時の組織像：かなり細胞の変性像がみられるが活性ある細胞の残存もみられる。

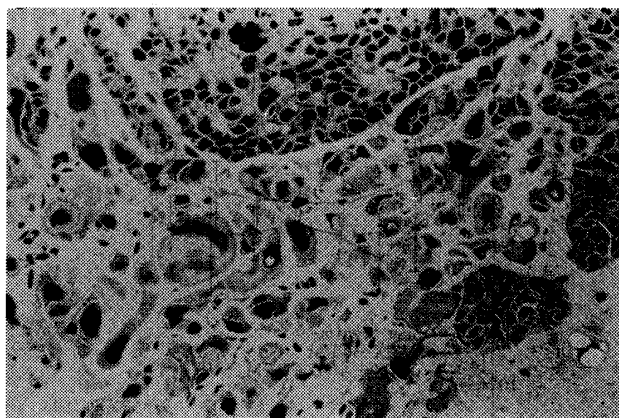
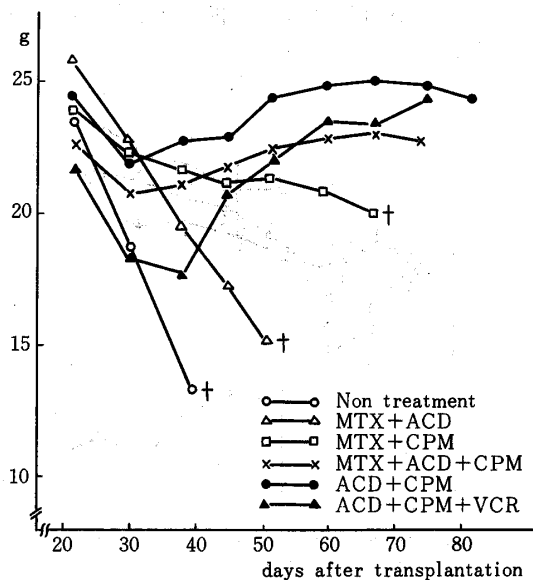


図8 併用療法時の CC-I-JCK 継代ヌードマウスの平均体重の推移

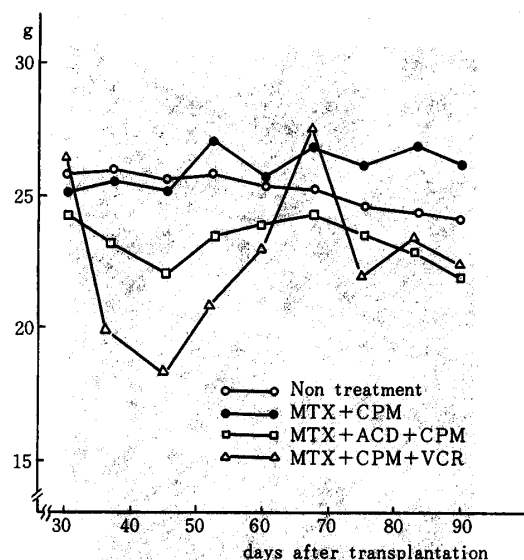


中に活性ある細胞が島状に残存し、細胞分裂像も見られた(写真5)。

3. 各化学療法におけるヌードマウスの体重推移

各実験群ごとにヌードマウスの平均体重の推移を経時的に示した。JCKの無処置群では(図8)、実験開始前約25gの体重が、3週間過ぎには15g以下となり衰弱して死亡した。MTX+ACD投与群では5週後に同様に死亡し、MTX+CPM投与群では7週後20g前後まで下降した。MTX+ACD+CPM, ACD+CPM投与群では一度体重の減少が見られたが、3, 4回治療後腫瘍の縮小

図9 併用療法時の CC-HM-I 継代ヌードマウスの平均体重の推移



が得られる頃より体重の回復が見られた。特にACD+CPM 5回投与以後では治療前より体重増加が得られ、活動性、皮膚の状態等良好であった。VCR併用群では体重減少著明、衰弱してほとんど死亡したが、生存し得たコードマウスでは腫瘍が縮小するにつれ体重は回復した。

HMでは(図9)、無処置群では実験開始前より約60日後に約2g体重減少が見られる程度であるが、MTX+ACD+CPM投与群では3週後体重減少が見られ、その後一時体重回復傾向が見られるが、再び体重減少を来した。最も腫瘍増殖抑制効果が得られたMTX+CPM+VCR群では体重の減少はさらに著明であり、3週後には約7g減少し、6週後に元の体重にまで回復するもその後さらに減少した。

4. 臨床経過と実験的化学療法との対比

JCKの原腫瘍患者の臨床経過は広野ら¹⁾の報告によると、奇胎娩出3年後多発肺陰影、HCG値65万IU/Lにて絨毛癌肺転移と診断され、MTX投与するもHCG値下降せず、さらにACDの併用によりHCG値は急速に下降するも7カ月後には喀血頻繁となり、vinblastine (VLB)追加するもHCG値上昇、肺転移巣摘出した症例である。本症例は術後MTX+ACD+VLBの三剤併用施行するも3カ月後に全身転移、脳出血にて死亡し

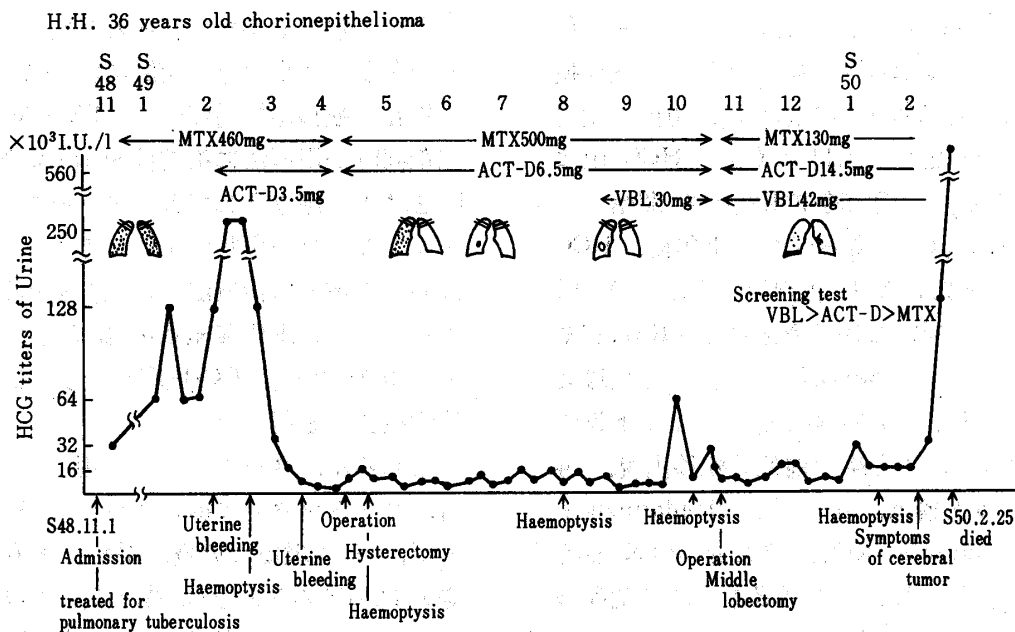
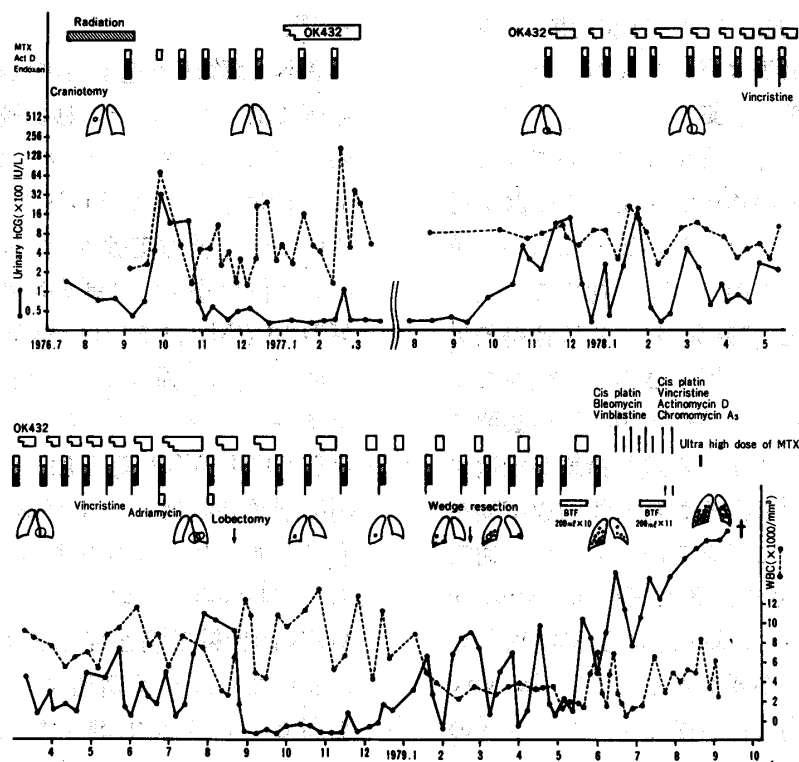
図10 CC-I-JCK 由来患者の臨床経過 (広野ら, 1978)¹⁾

図11 CC-HM-I 由来患者の臨床経過

H.M. 33Y 2G 1P (H.Mole 1969)



た。死亡直前の HCG 値は 51,200IU/L であった (図10に臨床経過を示す)。

実験的化学療法の結果は症例と同様、MTX、ACD の単独、併用には殆んど効果なくむしろ

CPM, VCR 単独でやや効果を、ACD+CPM を含む併用療法に有効性を示した。

HM の原腫瘍患者は33歳、昭和43年満期産、昭和44年奇胎娩出、多量子宮出血、卵巣のう腫の

ため子宮全摘術+両側卵巣摘出術施行, 昭和51年7月, 突然, 頭痛, 嘔吐, 意識不明となり脳外科にて開頭術施行, 脳腫瘍の診断のもとに腫瘍摘出, その組織所見は絨毛癌であつた. 術後, 放射線治療 5,000rad 施行し当科に転科, HCG 値は 160IU/L であり, 三剤同時併用療法を開始, 7コース後に一応寛解が得られた. 半年後, HCG 値再上昇, 左下肺に転移巣出現, 増大, VCR, adriamycin, OK 432 の併用療法にて HCG 値やや下降するも再度 1,760IU/L に上昇し肺転移巣摘出施行した. 術後 HCG 値は感度以下に下降するも3カ月後には再上昇, 他側肺転移出現, 再度肺転移巣8カ所摘出, その後, cis-platinum+bleomycin+vinblastine 使用, 超大量 MTX 療法施行するも多発肺転移による呼吸不全にて昭和54年9月10日死亡した(図11に臨床経過を示した).

実験化学療法では, 症例と同様, MTX+ACD+CPM の三剤同時併用療法にて腫瘍増殖は平衡状態であり, VCR を加えてやや抑制効果が得られたが, 腫瘍の完全消失は得られなかつた.

考 案

従来, 制癌剤の有効性, 安全性についてはまずマウスあるいはラットの移植癌を用いて検討が行われ, 一定の保証が得られてから臨床において第I~II相試験に入り, この時点より初めて, 人の安全性とともに特定の腫瘍に対する抗腫瘍効果が判定され始めるのである¹³⁾. さらに, 現在では寛解導入化学療法としては多剤併用療法が必要であり, その薬剤組合せに多くの試行錯誤が繰返されている. 人癌の治療であるから人体治療実験が必須である事はもちろんであるが, その前に通常のスクリーニングに加え, 各人癌を in vitro, in vivo の実験モデルとして基礎的に詳細に検討した後, 臨床応用される必要がある⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾. In vivo の実験モデルには人癌移植可能なヌードマウスの出現により²⁵⁾²⁶⁾, これを用いた研究が最近進み動物癌では得られなかつた貴重な結果が得られつつある¹³⁾¹⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾.

婦人科悪性腫瘍のヌードマウス移植継代, さらにそれをモデルとした実験化学療法も試みられて

いるが⁹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²⁸⁾²⁹⁾, 絨毛癌においては CC-I-JCK を用いた報告しかなく, それも臨床において使用した薬剤の効果の追試実験に終っている¹⁷⁾²⁰⁾.

現在, 転移性絨毛癌で, MTX+ACD+CPM の三剤同時併用療法に抵抗性を示す症例に対する治療法は未だ確立されておらず, そのための実験モデルもないのが現状である. そこで, 我々は臨床において種々の治療法に抵抗性を示した絨毛癌のヌードマウス継代移植系¹⁾を確立し⁵⁾⁶⁾, それとすでに報告のある CC-I-JCK と比較しつつ実験的化学療法を施行した.

もちろん, ヌードマウスを用いて実験する場合, ヌードマウスに移植された人癌は人由来であるが, その環境は免疫, 増殖, 転移, 間質組織等人におけるそれとは異なる点を有しているので, その事を充分考慮に入れて検討する必要がある⁷⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾²²⁾. この実験に用いた人癌の性状に関しては病理学的, 生化学的に充分検討を加えている⁵⁾⁶⁾.

JCK は臨床経過も急峻な転帰を取つた絨毛癌症例であつたが, その移植腫瘍は無処置群では約50日ですべてヌードマウスは腫瘍死する. 臨床上, 治療としては MTX+ACD+VLB を投与しているが, 治療実験では MTX, ACD の単独あるいは併用療法では腫瘍増殖抑制効果は示さず, ACD+CPM, あるいは ACD+CPM+VCR 等の治療により, 腫瘍は完全消失に至り, 特に前者ではヌードマウスは快活に生存した. MTX を除き CPM, VCR 等を加えた併用投与方法の方が, 腫瘍増殖抑制効果, 生存率, 副作用の点からも有効であつた. この事は, Ueyama et al.³⁰⁾, 広野ら¹⁾, Hayashi et al.¹⁷⁾ らが報告している如く, MTX 耐性絨毛癌と言える事, さらに我々が臨床においてしばしば遭遇する MTX, ACD 耐性絨毛癌でアルキル化剤を加える事によつて寛解が得られる type と言えよう.

この JCK に対しては, ACD の単独投与の効果はむしろ腫瘍増殖促進が見られたが, CPM あるいは VCR との併用投与により, 各々単独よりも良い結果が得られた. ACD の作用機作および併

用投与の意義を解明する必要がある、これには *in vivo* の実験モデルは有用と言えよう。出血壊死巣の強い腫瘍が、VCR 等の有効薬剤により激的に縮小する時、ヌードマウスの死亡が著明であつた。これが VCR の薬剤の毒性だけでない事は非担瘤マウスへの投与実験、および今回の HM に VCR 投与実験でもヌードマウスは死亡しない事より明らかである。恐らく血中に多量放出された壊死物質、あるいはトキソホルモン²³⁾様物質による中毒死等も考えられ、この時 ACD 等の薬剤が解毒あるいは効果減少等、何かの機序により有効的に働いていると考えられ今後の課題として残されている。

一方、HM においては ACD+CPM より、MTX+CPM 投与群の方が、腫瘍増殖抑制効果は強く、これは MTX+ACD+CPM の三剤投与群よりやや有効であつた事から、ACD がむしろ効果削減に働く事が示唆された。最近では5剤～8剤に及ぶ多剤併用療法が重視されている¹⁴⁾が、我々の結果より無効である薬剤を含むむやみな多剤併用の場合は、時に薬物の拮抗作用を示す事が示唆され、その場合は副作用が加算されるであろう事より、必要以上の多剤併用には再考が必要と思われる。

HM において VCR を加えた事により臨床では延命効果が得られ、実験結果でも最も腫瘍増殖抑制効果が得られた事と合致する。HM は JCK に比して増殖速度緩慢であるが、増殖抑制効果は得難く、今回のすべての実験群において腫瘍の完全消失は得られなかつた。

以上、ヌードマウス継代絨毛癌を用いた実験的化学療法において得られた結果と臨床における化学療法の効果との間には良い相関性が得られており、JCK は CPM, VCR の単独あるいは併用投与により初めて効果が得られた絨毛癌の type であり、一方、HM は MTX, ACD, CPM, VCR 等の薬剤では腫瘍の完全消失（臨床では寛解）が得られなかつた絨毛癌の type と言えよう。臨床における絨毛癌の中には化学療法に対する感受性の異なる上記2系列の絨毛癌が含まれている事を示

唆しており、特に HM は今後、上記薬剤耐性絨毛癌に対する新しい化学療法を検討する上で有用な実験モデルとなる事が推定された。

この2系列の絨毛癌において、MTX, ACD の効果が若干異なっており、それが何に由来するのか、現在、組織形態（組織化学、電顕的）核 DNA 量、細胞周期、酵素活性等の特性の相違について検討中であり、一部報告済みであるが⁹⁾、更に関連づけて解明して行きたい。

本実験の効果判定には主として腫瘍重量による腫瘍増殖曲線を用いたが、臨床においては尿中、血中 HCG 値が専ら腫瘍マーカーとして用いられている事より、現在各々の HCG、及び subunits の動態について検討し、興味ある結果が得られている。腫瘍重量と血中 HCG 値は、HM, JCK とともに良い相関性を示す事、HM と JCK では HCG, subunits において異なつた構成をしている事等一部報告したが⁴⁾、さらに検討中である。

又、薬剤の量、投与方法の検討、治療開始時の腫瘍大の問題、転移巣の治療等と検討する必要もあるが、現在までの検索により本実験モデルを用いての実験的化学療法の結果は臨床に应用可能と推察された。現在、cis-platinum, bleomycin, vinblastine, VP 16—213, carboquone 等の抗癌剤及び OK432, SSM 等のいわゆる免疫賦活剤の薬効について検討中であり、近い将来薬剤難治性絨毛癌に対する新しい合理的化学療法が確立する事が期待される。

稿を終るに臨み、病理標本作製、統計処理に御協力をいただいた千葉県がんセンター 研上野哲夫氏、森田光氏、千葉大産婦人科佐藤尚美嬢に感謝する。なお、本研究の一部は第32回日本産科婦人科学会、第39回日本癌治療学会にて発表した。本研究の一部は文部省科学研究費補助金によつた。

文 献

1. 広野正啓, 上山義人, 馬場 孝, 高井秀方, 小出保爾, 佐藤和雄: 肺転移絨毛上皮腫のヌードマウス移植。癌と化学療法, 5:1243, 1978.
2. 加藤孝子, 工藤純孝, 高見沢裕吉: 絨毛性腫瘍に対する治療基準設定に関する研究。日産婦誌, 31:1921, 1979.

3. 加藤孝子, 遠藤信夫, 小林 治, 高見沢裕吉: 難治性絨毛癌に対する Cis-platinum の使用経験. 産婦治療, 41: 614, 1980.
4. 加藤孝子, 石毛英男, 小林 治, 高見沢裕吉, 時田尚志, 田中 昇: Nude mice 移植人絨毛癌組織の characterization. 第39回日本癌学会抄録集, 288, 東京, 1980.
5. 加藤孝子, 小林 治, 石毛英男, 遠藤信夫, 高見沢裕吉, 田中 昇, 時田尚志: 薬剤耐性絨毛癌移植 Nude mouse を用いた 実験的化学療法の検討, 日産婦誌, 32: 2098, 1980.
6. 加藤孝子, 石毛英男, 小林 治, 高見沢裕吉, 時田尚志, 田中 昇: ヌードマウス 継代人絨毛癌組織の特性について, 日産婦誌, 33: 1655, 1981.
7. 松田 明, 吉岡 修, 岡田享子, 海老原和雄, 青柳祥子, 高橋克俊, 倉持 浩, 梅澤浜夫: 人癌移植ヌードマウスを用いる化学療法の研究, 癌と化学療法, 6 Suppl I: 77, 1979.
8. 大沢仲昭, 上山義人: ヌードマウスに移植されたヒト悪性腫瘍を用いる制癌研究について. 医学のあゆみ, 96: 278, 1976.
9. 澤田益臣, 早川謙一, 松井義明, 西浦治彦: ヌードマウス 移植系を用いた 卵巣胎児性癌の化学療法. 日産婦誌, 32: 1596, 1980.
10. 下里幸雄: ヌードマウスその 癌研究への応用. 蛋白質, 核酸, 酵素, 23: 719, 1978.
11. 鈴木 潔, 須藤カツ子, 小林理造: ヌードマウスの繁殖, 生産 ならびにヒト胃癌の異種移植と継代胃癌に対する制癌剤の影響. 医学のあゆみ, 96: 288, 1976.
12. 高見沢裕吉, 加藤孝子, 遠藤信夫: 絨毛性疾患の化学療法, 卵巣腫瘍, 卵管癌と絨毛性疾患. 産婦人科 Mook, 滝一郎 編, 258, 金原出版, 東京, 1980.
13. 時田尚志, 田中 昇, 岡本嘉六, 藤村真示: がん治療開発および効果判定のための実験病理学—ヌードマウス移植ヒトがんの導入—. 薬局, 30: 847, 1979.
14. Bagshawe, K.D.: Treatment of trophoblastic tumors. Ann. Acad. Med., 5: 273, 1976.
15. Davy, M., Mossige, J. and Johannessen, V.: Heterologous growth of human cancer. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 56: 55, 1977.
16. Hata, J., Ueyama, Y., Tamaoki, N., Akatuka, A., Yoshimura, S., Shimizu, K., Morikawa, Y. and Furukawa, T.: Human yolk sac tumor serially transplanted in nude mice. Cancer, 46: 2446, 1980.
17. Hayashi, H., Kameya, T., Shimosato, Y. and Mukojima, T.: Chemotherapy of human chorionic carcinoma transplanted to nude mice. Am. J. Obstet. Gynecol., 131: 548, 1978.
18. Hertz, R.: Choriocarcinoma of women maintained in serial passage in hamster and rat. Exp. Biol. Med., 102: 77, 1959.
19. Houchens, D.P., Ovejera, A. and Baker, A.D.: The therapy of human tumors in athymic (nude) mice. In proceeding of the symposium on the use of athymic (nude) mice in cancer research. 267, Gustav Fisher, New York, 1978.
20. Kameya, T., Shimosato, Y., Hayashi, H. and Tsumuraya, M.: Growth and differentiation of hormone producing human tumors in nude mice. Proc. II. International workshop on nude mice. Gustav Fisher Verlag, Stuttgart, 405, 1977.
21. Katoh, T. and Takamizawa, H.: Treatment of high risk trophoblastic disease. Int. Congr. Series No.512 Gynecol. Obstet., 579, Excerpta Medica, 1980.
22. Kim, W., Takahashi, T., Nisselbaum, J. and Lewis, J.L.: Heterotransplantation of human chorionic carcinoma in nude mice. I. Morphologic and biologic characteristics. Gynecol. Oncol., 6: 165, 1978.
23. Nakahara, W. and Fukuoka, F.: Toxohormone. A characteristic toxic substance produced by cancer tissue. Gan, 40: 45, 1949.
24. Newlands, E.S.: Preliminary experience with high dose cis-platinum and the epipodophyllin derivative VP16-213 in resistant malignant teratomas and choriocarcinoma. Curr. Chemother., 2: 1315, 1978.
25. Poulsen, C.O., Fialkow, P.J., Klein, E., Klein, G., Rygaard, J. and Wiener, F.: Growth and antigenic properties of biopsy-derived Burkitt's lymphoma in thymus-less (nude) mice. Int. J. Cancer, 11: 30, 1973.
26. Rygaard, J. and Poulsen, C.D.: Heterotransplantation of a human malignant tumor to "nude" mice. Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A), 77: 758, 1969.
27. Schlaerth, J.B., Morrow, C.P. and Depetrillo, A.D.: Sustained remission of choriocarcinoma with cis-platinum, vinblastine, and bleomycin after failure of conventional combination drug therapy. Am. J. Obstet. Gynecol., 146: 983, 1980.
28. Tokita, H., Tanaka, N., Sekimoto, K., Ueno, T., Okamoto, K. and Fujimura, S.: Experimental model for combination chemotherapy with metronidazole using human uterine cervical carcinomas transplanted in nude mice. Cancer Res., 40: 4287, 1980.
29. Xynos, F.P., Benjamin, I., Sapiente, R., Rana, W. and Nalesnik, W.J.: Adriamycin and hydroxyurea as radiopotentiators in the treatment of squamous cell carcinoma of the cervix implanted in nude mice: A preliminary report. Gynecol. Oncol., 9: 170, 1980.
30. Ueyama, Y., Ohsawa, N., Tamaoki N. and Nomura, T.: Heterotransplantation of human neoplasms in nude mice. Keio J. Med., 24: 415, 1975.

(No. 4915 昭56・6・18受付)