

## 序論

### 1 はじめに

肺癌の増加は著しく欧米(1, 2)と同様に日本においても胃癌にかわり悪性新生物死亡率の第1位となった。肺癌の早期発見のための診断的技術の発達や外科的、内科的、放射線学的治療の進歩にもかかわらず、早期発見の肺癌患者であっても他の悪性新生物の患者にくらべ、生存率はいまだに低い。肺癌は病理組織学的にみると扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌、小細胞癌の4組織型が大半をしめるが、近年肺癌のなかで腺癌の占める割合が増加してきている(3)。原らの報告では腺癌は1970年代では42%を占めていたが1990年代には57%を占めるようになり、特に女性では腺癌が81%を占めている(4)。この腺癌の増加の原因としては喫煙率の低下による扁平上皮癌の相対的な減少の関与も考えられるが絶対的な腺癌患者の増加には別の要因が関係していると考えられている(4)。肺腺癌が増加傾向にある1つの要因に、近年のHelical CTなどの画像診断の進歩により直径2 cm以下の小型の肺腺癌がより多数発見されるようになってきている点も考えられる。発見されるのは小型のより早期の癌であるが、たとえ2 cm以下の小型の腺癌であっても組織形態像によっては生命予後の悪い場合の存在することはNoguchiらにより明らかとされており(5)、早期発見が肺癌の予後向上にどれだけ役立っているかは明らかでなく、今後の予後調査を待つ必要がある。

一方肺腺癌に対する治療法を向上させるための研究は現在までにも多数の報告があるが、いまだに有効な治療法の開発がなされない背景には肺腺癌の発生母地である末梢肺が多彩な細胞で構成されているために癌細胞自身についてその発癌過程やそこで生じる遺伝子変化、間質、脈管への浸潤機構の解明が進んでいないことにあると思われる。

## 2 肺癌研究における動物実験モデル

癌研究には大別してヒト手術材料や解剖検体を用いた形態学的研究から分子生物学的研究にわたる *in vitro* の研究とともに、癌細胞が生体内でいかに発生し、増殖、浸潤、転移していくか、また薬物等の治療が効果を発揮していくかを時間経過を含めて *in vivo* で研究していく動物を用いたモデル実験系がある。動物実験モデルとしては発癌物質を動物に投与し、動物の癌を作成し、その動物の癌の発癌・増殖を検討するモデル実験系（6-12）と動物にヒトの癌細胞を移植してそのヒト癌細胞の動態を検討するモデル実験系がある。この移植法についてもヒト癌の由来臓器と関係なく動物の皮下や静脈内に注入する方法（異所性移植法）と、由来した臓器（たとえば肺癌なら動物の肺）に移植する方法（同所性移植法）があり、その研究目的に応じた移植法が行われている。特に同所性移植法は臓器特異性を考慮してヒト生体内での癌細胞の動態（由来臓器での腫瘍増殖や浸潤など）を経時的に解明することのできる手法である。

## 3 本研究の目的および概要

肺腺癌細胞自身の動態機構（増殖、浸潤、転移）を解明し肺腺癌の治療法の進歩に寄与することを将来の目標として、本研究ではヒト肺腺癌由来の培養細胞をヌードマウスの肺内に同所性移植を行い、その細胞生物学的特性を解明することを目的とした。

そこで本研究は第1章では肺癌培養細胞株のマウス肺内への簡便な同所性移植法を検討し従来から報告されている方法を改良した。第2章ではこの改良した同所性移植法を用いてさまざまな種類のヒト肺腺癌培養細胞株（9株）をマウス肺内に同所性移植し、肺内での腫瘍形成率、組織形態像、転移率

について検討を行い肺内腫瘍形成率により3つの群に細胞株を分けられることを示した。第3章では第2章で9株の細胞株が3群に分かれた理由の1つとして癌細胞が肺胞壁に浸潤していく過程に関与するマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の癌細胞での発現に注目しMMP-2、uPAの発現に関連が認められることを示した。