



Title	3H-Methotrexateのマウス脳腫瘍内とりこみに関する研究：とくに全身および髄腔内投与法の比較
Author(s)	生塩，之敬
Citation	大阪大学，1973，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30917
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【16】

氏名・(本籍)	生	塩	之	敬
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	2930	号	
学位授与の日付	昭和48年10月5日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	³ H-Methotrexateのマウス脳腫瘍内とりこみに関する研究 —とくに全身および髄腔内投与法の比較—			
論文審査委員	(主査) 教授	最上平太郎		
	(副査) 教授	陣内傳之助	教授	芝 茂

論文内容の要旨

〔目 的〕

最近の著しい脳神経外科技術の進歩にもかかわらず、いまだ悪性脳腫瘍とくに悪性gliomaの予後はきわめて不良であり、画期的な非手術的治療か、手術療法に対する有効な補助療法の早急な開発がのぞまれている。その一つとして化学療法が有望視されてきたが、現在なおその治療成績は決して良いとはいえない。その一つの大きな理由として、制癌剤の効果的投与法の研究が十分なされていないことがあげられる。とくに脳には薬剤のとりこみに影響を与えていると考えられる血液脳関門や血液髄液関門の存在などの特殊性があり、制癌剤の投与法およびその腫瘍内とりこみの検討は、脳腫瘍の化学療法の効果をあげるためにきわめて重要である。そこで実験対象として、従来用いられてきた実験癌腫、肉腫などの脳内移植腫瘍と異なり、より人脳腫瘍に近い腫瘍として、化学発癌剤により脳腫瘍を誘発させたマウスを用いて、制癌剤の静脈内または髄腔内投与をおこない、その腫瘍内とりこみを検索することにより、脳腫瘍に対する化学療法の有用性、さらに両投与法の差異を追求した。

〔方 法〕

1. 脳腫瘍は、生後約5週、体重15g前後の雄ddNマウスの右頭頂部に20-methylcholanthrene pelletを挿入し誘発した。これらのマウスを観察飼育し、頭蓋骨の膨隆、神経症状の出現、全身衰弱などにより腫瘍の発生を察知し、逐次実験に用いた。
2. 制癌剤はtritiumで標識されたMethotrexate-3', 5'-³H, sodium salt(以後³H-MTXと略記)で比放射能が0.55mCi/mg、44mCi/mgおよび23mCi/mgのものを使用した。
3. 投与法は尾静脈よりの静脈内投与(以後IVと略記)と、Lindberg法による髄腔内投与(以後ITと略記)で、投与量はマウス体重g当りIVで1.80μg、ITではその1/10量の0.18μgとした。
4. ³H-MTX投与後主に1時間および24時間でマウスを心臓穿刺により脱血屠殺し、腫瘍、各臓器な

らびに血漿内 ^3H -MTX 濃度を、Dulcinoらおよび Meadeらの方法にもとづき液体 scintillation counter で測定し、組織重量当りの放射活性値 (dpm/g) で比較検討した。

5. さらに、腫瘍および各臓器内 ^3H -MTX 分布を、Wilskeらの凍結乾燥エポソ包埋法による radioautography により観察した。

〔結 果〕

1. 脳腫瘍の発生が疑われた100匹の ddN マウスに、 ^3H -MTX を静脈内 (46匹)、または髄腔内 (54匹) に投与した。これらのマウスのうち腫瘍の発生が認められたのは83匹で、誘発された腫瘍は glioma 41例、脳内 sarcoma 6例、脳内 squamous cell carcinoma 1例、meningeal sarcoma 9例、頭皮の sarcoma 31例および頭皮の squamous cell carcinoma 1例であった。このうち6例は、頭蓋内と外に別個に発生した重複腫瘍であった。腫瘍の発生が認められなかったのは17匹で、うち2匹には脳膿瘍があった。
2. Glioma 内の ^3H -MTX とりこみ量は、投与後24時間値で比較すると、IV は $9.81 \pm 3.62 \times 10^4 \text{dpm/g}$ IT はその1/10の投与量で $15.18 \pm 5.38 \times 10^4 \text{dpm/g}$ であった。
3. Glioma 内とりこみは正常脳組織内とりこみに比して IV・IT とともに明らかに高く ($p < 0.01$)、そのとりこみ比は、投与後24時間値の比較で、IV 2.36 ± 0.22 、IT 6.10 ± 2.83 であった。
4. Meningeal sarcoma 内とりこみ量ならびに正常脳組織に対するとりこみ比は、投与後24時間値の比較で、それぞれ IV $6.27 \pm 1.41 \times 10^4 \text{dpm/g}$; 2.37 ± 0.42 、また IT $4.62 \pm 2.44 \times 10^4 \text{dpm/g}$; 2.32 ± 0.82 であり、両投与法の間に明らかな差はなかった。
5. IV 24時間後の glioma および meningeal sarcoma 内とりこみは、頭皮 sarcoma 内とりこみ ($10.23 \pm 2.41 \times 10^4 \text{dpm/g}$) と比較し有意の差はなかった。
6. 投与1時間ならびに24時間後の、正常脳組織内とりこみは、IV と IT の間に著しい差は認められなかった。
7. Radioautography の観察によると、髄腔内に投与された ^3H -MTX は、1時間後すでに髄液腔に接した glioma の深部までとりこまれ、腫瘍細胞内および細胞外腔に分布していた。

〔総 括〕

ddN マウス脳内に 20-methylcholanthrene pellet を挿入し誘発した悪性脳腫瘍、とくに glioma を用いて、静脈内または髄腔内に投与された ^3H -Methotrexate の腫瘍内とりこみを、組織放射活性の測定と radioautography により観察した。その結果、静脈内・髄腔内投与ともに、投与された ^3H -Methotrexate が正常脳組織に比して高濃度に脳腫瘍内にとりこまれること、また髄液腔に接した glioma に対しては、少量の髄腔内投与により静脈内投与にまさる腫瘍内とりこみが得られることを明らかにした。このような実験結果は、脳腫瘍の化学療法に際して、制癌剤の髄腔内投与法が有用であることを示すものである。

論文の審査結果の要旨

本研究は化学発癌剤により誘発した脳腫瘍とくに glioma を用いて、全身または髄腔内に投与された ^3H -Methotrexate の腫瘍内とりこみを検討したものである。

その結果、全身または髄腔内に投与された Methotrexate が正常脳に比して明らかに選択的に glioma にとりこまれること、また髄液腔に接した glioma に対しては少量の髄腔内投与により静脈内投与にまさる腫瘍内とりこみが得られることを明らかにした。

人脳腫瘍に近い腫瘍モデルを用いてなされたこれらの実験的研究の結果は、脳腫瘍の化学療法に際しての重要な指標となりうるものである。