



Title	Bleomycinの脳腫瘍内とりこみに関する研究
Author(s)	堀端, 謙吉
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32996">https://hdl.handle.net/11094/32996</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	堺	端	謙	吉
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	5367	号	
学位授与の日付	昭和	56年	6月	12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	<b>Bleomycinの脳腫瘍内とりこみに関する研究</b>			
論文審査委員	(主査) 教授	最上平太郎		
	(副査) 教授	重松 康	教授	神前 五郎

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

脳腫瘍に対する化学療法にあたって抗癌剤を選ぶ場合、まずその腫瘍感受性とともに脳腫瘍内へのとりこみが大きな問題となる。それは脳には血脳関門があり薬物の脳への移行を制約しているためである。従来、脳腫瘍内への抗癌剤とりこみの観察には主に脳内に腫瘍を移植することにより作成された実験モデルが用いられてきたが、これらモデルの病態、特に血脳関門の状態は原発性神経膠腫とかなり異なったものと考えられ、これらモデルを用いた研究結果を臨床に当てはめるには問題があった。

本研究は、本邦で開発された抗癌剤bleomycinの脳腫瘍内とりこみを、より臨床に近い実験モデルである発癌剤により中枢神経系に誘発したautochthonousなマウスおよびラットの神経膠腫で観察した。また臨床脳腫瘍例についてもbleomycinのとりこみを検索し、これらとりこみの結果より脳腫瘍に対するbleomycinによる化学療法の可能性を解明することを目的とした。

#### 〔方法〕

1. マウス神経膠腫は5週齢・体重15g前後の雄性ddNマウスの右頭頂部に約1mgの20-methylcholanthrene pelletを挿入することにより、またラット神経膠腫は生後3日以内のS-D系ラット腹部皮下に体重kg当り50mgの1-ethyl-1-nitrosoureaを投与することにより誘発した。処置後これらの動物を餌育観察し、全身衰弱や神経症状の出現などにより腫瘍の発生を推察し、順次以下の実験に用いた。

2. 抗癌剤はbleomycin(以下BLMと略記)および<sup>14</sup>Cで標識されたbleomycin-A<sub>2</sub>(bleomycinの主成分、2mCi/g; 以下<sup>14</sup>C-BLM-A<sub>2</sub>と略記)を使用した。

3. マウスおよびラットでは体重kg 当り 0.1g の BLM または  $^{14}\text{C}$ -BLM-A<sub>2</sub> を尾静脈より、ヒトに対しては体重kg 当り 1 mg の BLM を手術時、肘静脈より腫瘍摘出 2 時間前を目標に投与した。
4. BLM の脳腫瘍ならびに臓器組織内濃度は枯草菌を被検菌とした microbioassay (抗菌活性を有するいわゆる活性型 BLM として表現) で、  $^{14}\text{C}$ -BLM-A<sub>2</sub> の分布は microbioassay とともに Dulcino らおよび Meade らの方法に準じた radioassay (とりこまれた BLM 総量として表現) ならびに Wilske らの凍結乾燥エポン包埋法による radioautography により観察した。

[成 績]

1. 20-methylcholanthrene で誘発したマウス神経膠腫および 1-ethyl-1-nitrosourea で誘発したラット神経膠腫はともに組織学的にヒト神経膠腫に類似していた。
2. BLM 静脈内投与後、マウス、ラットおよびヒトとともに正常脳組織内には活性型 BLM が検出されなかったが、神経膠腫組織内には検出された。静注 2 時間後の血漿に対する腫瘍内活性型 BLM 濃度比はマウス神経膠腫 0.68 ± 0.11 (n=5)、ラット脳神経膠腫 0.13 ± 0.05 (n=11)、ラット脊髄神経膠腫 0.27 ± 0.12 (n=11)、ヒト神経膠腫 0.43 ± 0.09 (n=11) であった。
3. Radioautography による観察では、静脈内に投与された  $^{14}\text{C}$ -BLM-A<sub>2</sub> は 30 分後にマウス神経膠腫細胞内に分布した。
4.  $^{14}\text{C}$ -BLM-A<sub>2</sub> 静脈内投与 2 時間後、マウス神経膠腫内ではとりこまれた BLM-A<sub>2</sub> 総量の 63% が活性型として分布した。肺および皮膚組織内ではそれぞれ 88% と 55% であった。
5. ヒト神経膠腫内では組織学的に悪性度の高い腫瘍がより多い活性型 BLM のとりこみを示した。

[総 括]

神経膠腫内では血脳関門は破綻しており、静脈内に投与された水溶性抗癌剤 bleomycin が活性型として腫瘍内にとりこまれることが明らかとなり、bleomycin による脳腫瘍の化学療法の有用性が示唆された。また本研究で用いたマウスおよびラット実験神経膠腫は組織学的にも薬物とりこみの態度もヒトのそれと類似し、脳腫瘍における pharmacokinetics の研究に有用であることが示された。

### 論文の審査結果の要旨

脳腫瘍の化学療法に際しては、血脳関門の存在のため、抗癌剤の腫瘍内とりこみが大きな問題になっている。本研究は水溶性抗癌剤 bleomycin のグリオーマ内とりこみを、実験モデルおよび臨床例を用いて系統的に観察したものである。実験モデルとしては、脳内移植腫瘍ではなく、発癌剤により誘発したグリオーマで肉眼的にも組織学的にもヒトグリオーマによく類似したものが用いられている。その結果、全身投与された bleomycin が正常脳と比較し選択的にグリオーマ内にとりこまれることが明らかとなった。またそのうち約 3 分の 2 が活性型として分布することが示唆された。さらにヒトグリオーマについても可能な範囲での検討が加えられているが、動物実験とよく一致した結果が得られている。

本研究の結果は脳腫瘍の化学療法において重要な指標を提供するのみならず、これら脳腫瘍モデルを用いた *pharmacokinetics* の研究の有用性を証明したものである。