Osaka University Knowledge Archive

Title	実験脳腫瘍の局所血流量と血脳関門に関する研究
Author(s)	山田, 和雄
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33162
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【42】

氏名・(本籍)	山田和雄（やまだかずお）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5553 号
学位授与の日付	昭和57年3月3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	**実験脳腫瘍の局所血流量と血脳関門に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 最上平太郎 (副査) 教授 坂本 幸哉　教授 神前 五郎

論文内容の要旨

〔目　的〕

脳腫瘍の化学療法に際しては，制癌剤の腫瘍内とりこみの面から，腫瘍内新生血管の状態や脳血流および血脳関門などの病態を明らかにすることがきわめて重要である。本研究はより合理的な脳腫瘍の化学療法を確立するため，実験脳腫瘍を用いて脳腫瘍の発生，増殖に伴う局所血流量と血脳関門透過性の変化を検索し，脳腫瘍のこれら病態を解明することを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

1．脳腫瘍モデル

実験脳腫瘍は，生後3日のSprague-Dawleyラット146匹にEthylnitrosourea（以下ENUと略記）50mg/kgを皮下投与することにより誘発した。これらENU処置ラットのうち150日以上生存した94匹を実験に供した。このうち組織学的検索に用いた44匹のラットに計119個の脳内神経膠腫の発生を確認した。組織学的分類は，oligodendroglioma 46個，mixed glioma 31個，anaplastic glioma 22個，astrocytoma 20個であった。

2．腫瘍内血管構築

直径2㎜以下の腫瘍（以下「小腫瘍」と表記）では，腫瘍内血管密度は周囲脳組織より低く，直径2㎜を越えると腫瘍内血管が増加し始め，直径4㎜以上の腫瘍（以下「大腫瘍」と表記）では多数の拡張した異常新生血管を認めた。

3．局所血流量測定

10匹の正常ラットと20匹のENU処置ラットを用い，autoradiography法で局所血流量測定を行な

った。即ち^{14}C-antipyrine(75μCi/kg) を1分間で定速静注し，その間10秒毎に血液を採取し，液体scintillation counterで血中濃度を測定した。静注終了後直に脳を取り出し，40μmの連続凍結切片を作成し，組織局所濃度を定量的autoradiography法で測定した。局所血流量はあらかじめKetyの公式をプログラムしたcomputerに血中濃度と組織濃度を挿入して求めた。正常脳の局所血流量は皮質81.8ml/min/100g，白質38.3ml/min/100g視床63.7ml/min/100gであった。小腫瘍の腫瘍内血流量（33.6ml/min/100g）は周囲脳組織よりも低く腫瘍が2㎜を越えると腫瘍中心部で血流量が増加した（56.9ml/min/100g）。腫瘍の直径が4㎜を越えると腫瘍中心部は壊死に陥り血流量は極端に少なく（13.4ml/min/100g），壊死部周囲に血流量の多い腫瘍増殖部分があり（71.3ml/min/100g），さらにその外側の腫瘍辺縁部では低血流（47.0ml/min/100g）という3層の血流分布を示した。腫瘍に接する脳組織では腫瘍が増大するにつれて血流量が低下し，大腫瘍に接する部分では皮質（40.8ml/min/100g），白質（35.8ml/min/100g）ともに有意な血流低下を認めた（$P<0.01$）。

4．局所毛細血管透過性測定

5匹の正常ラットと20匹のENU処置ラットに^{14}C-alpha-amino isobutyric acid（100μCi/kg）を静注し，2分毎の血中濃度と10分後の組織濃度を血流量測定と同じ方法で測定した。これをRapoportらの公式に挿入し，局所毛細血管透過性をunidirectional blood-to-brain transfer constant（Ki）として求めた。正常皮質（$4.9\times10^{-3}min^{-1}$）は白質（$2.2\times10^{-3}min^{-1}$）の約2倍の透過性を示し，血脳関門が存在しないと言われているchoroid plexus（$44.8\times10^{-3}min^{-1}$）やpineal body（$28.5\times10^{-3}min^{-1}$）などは皮質や白質と比べて有意に高い値を示した（$P<0.001$）。小腫瘍においては透過性は全く亢進せず（$3.6\times10^{-3}min^{-1}$），autoradiograph上腫瘍を区別することはできなかった。直径2㎜から4㎜の中等大の腫瘍では透過性は腫瘍中心部で有意に亢進し（$9.9\times10^{-3}min^{-1}$）（$P<0.01$），漏出したisotopeのためautoradiograph上で腫瘍と周囲脳組織を区別することが可能となった。大腫瘍では，中心壊死部に接する腫瘍増殖部において高度な毛細血管透過性の亢進（$40.1\times10^{-3}min^{-1}$）を認めた。腫瘍に接する脳組織では皮質，白質ともに透過性の亢進を認め，大腫瘍に接する部分で正常脳組織の3倍，中等大の腫瘍に接する部分で1.3～2倍の透過性を示した。

〔総　括〕

ラットENU誘発神経膠腫を用い，腫瘍の発生，増殖に伴う局所血流量と血脳関門透過性の変化を定量的autoradiography法により観察し，以下の結論を得た。1）腫瘍が一定の大きさに達すると腫瘍内に血管新生が起こり，腫瘍内血流量が増加する。2）さらに腫瘍が増大すると腫瘍内血流量は部位により種々変化する。3）血脳関門は腫瘍が一定の大きさに達するまで保たれる。4）腫瘍内血管新生が起こる時期に一致して血脳関門は破綻し始める。5）これら病態は制癌剤の腫瘍内へのとりこみに種々の影響を及ぼすため，脳腫瘍の化学療法にあたっては腫瘍増殖の時期による病態の変化を考慮し，種々投与法を工夫する必要がある。

論文の審査結果の要旨

制癌剤の脳腫瘍内へのとりこみについては，一般に脂溶性薬剤は局所血流量に比例し，水溶性薬剤は血脳関門透過性に比例すると考えられているが，脳腫瘍のこれら病態については未だほとんど解明されていなかった。本研究は化学発癌したラット脳腫瘍モデルを用い，定量的autoradiography法により，これら病態を組織像と対比しながら解析したものである。本研究により，腫瘍の発生および増殖にともなう血管の新生，および腫瘍内局所血流量と血脳関門透過性の変化が明らかにされた。これらの知見は脳腫瘍の化学療法上重要な指標となるものとして高く評価される。