The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	転移性脳腫瘍の血脳関門と化学療法に関する実験的研究
Author(s)	長谷川, 洋
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33804
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

【17】

氏名・（本籍）	長谷川（はせがわ）　洋（ひろし）
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	第　6095　号
学位授与の日付	昭和58年5月11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	**転移性脳腫瘍の血脳関門と化学療法に関する実験的研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　最上平太郎 （副査） 教　授　重松　康　教　授　田口　鐵男

論文内容の要旨

（目　的）

転移性脳腫瘍は稀な疾患ではなく，しかもその発生頻度は近年増加傾向にある。しかし転移性脳腫瘍の化学療法に関する研究は少なく，多くの未解決の問題が残されている。その大きな理由として，転移性脳腫瘍患者は病態が多種多様であるため臨床例を用いての系統的な研究が困難であることと優れた実験モデルが開発されていなかったことが挙げられる。そこでまずより臨床に近い血行転移性脳腫瘍モデルを開発し，これを用いた^{14}C－alpha－amino－isobutyric acid quantitative autoradiography と各種抗癌剤による治療実験により，転移性脳腫瘍の血脳関門の状態および化学療法に関する系統的研究を行った。

（方　法）

1）血行転移性脳腫瘍モデル

体重150g 前後の雌 Wistar ラットの外頸動脈および内頸動脈の太い分枝である翼突口蓋動脈を結紮した後，Walker 256癌肉腫の生細胞1×10^5個を選択的に内頸動脈内に注入する方法と，腫瘍細胞1×10^6個を総頸動脈内に注入し，14日後，頭蓋外に発生する腫瘍を cyclophosphamide 30mg／kgで治療する方法で転移性脳腫瘍モデルを作成した。前者のモデルを autoradiography の実験に，後者を治療実験に用いた。

2）Quantitative autoradiography

腫瘍移植後8日から14日までに症状を呈した動物計22匹に，^{14}C－alpha－amino－isobutyric acidを静注し，10分後脳を取り出し，macro－autoradiography を作成した。局所アイソトープ濃度を

Densitometer を用いて求め，局所毛細血管透過性定数（Ki）を Ohno らの式により求めた。 Auto-radiography に用いた組織切片はH.E.で染色し，毛細血管透過性の変化を組織学的変化と比較検討した。

3）治療実験

実験に用いた抗癌剤は脂溶性の CCNU，methyl－CCNU と水溶性の ACNU，procarbazine，cyclo－phospamide，methotrexate の6種で尾静脈より1回投与した。投与量は各薬剤の Wistar ラットに対する LD_{10} を求め，その約75％と38％とした。

治療実験は，腫瘍移植後28日～39日に神経症状の出現した動物のみを計220匹集め治療し，各薬剤の効果を非治療群に対する延命率で判定した。皮下移植腫瘍に対しては腫瘍移植後8日目に治療を行い，各薬剤の効果を非治療群の腫瘍に対する腫瘍体積縮小率で判定した。

（結　　果）

1）血行転移性脳腫瘍モデル

翼突口蓋動脈を結紮した群では腫瘍移植後頭蓋外腫瘍の発生を認めず，体重減少を示した動物の82％に多発性の転移性脳腫瘍が認められた。総頸動脈内移植14日後 cyclophosphamide にて治療した群では，治療後増加した体重が再び減少した動物の100％に多発性の転移性脳腫瘍が認められた。

2）Quantitative autoradiography

正常脳皮質と白質の Ki はそれぞれ $4.2\times10^{-3}\,min^{-1}$，$1.2\times10^{-3}\,min^{-1}$ であった。転移性脳腫瘍のKiは腫瘍の大きさと発生場所により異なった。大きな脳実質内腫瘍（直径4㎜以上），中等大腫瘍（1～4㎜），小腫瘍（1㎜以下）のKiはそれぞれ $44.7\times10^{-3}\,min^{-1}$，$25.7\times10^{-3}\,min^{-1}$，$3.8\times10^{-3}\,min^{-1}$ であった。脈絡叢および脳軟膜に発生した腫瘍は1㎜以下の小腫瘍でもKiはそれぞれ $53.6\times10^{-3}\,min^{-1}$，$89.4\times10^{-3}\,min^{-1}$，と高値を示した。皮下移植腫瘍のKiは $212.2\times10^{-3}\,min^{-1}$ であった。

3）治療実験

転移性脳腫瘍モデルに対して各薬剤が示した延命率はそれぞれCCNU 186％，methyl－CCNU 213％，ACNU 153％，cyclophosphamide 206％，methotrexate 75％で対照群に対してそれぞれ有意の延命を認めた。各薬剤による治療後2週目の皮下腫瘍の体積は非治療群の腫瘍体積のそれぞれCCNU 0.2％，methyl－CCNU 0.3％，ACNU 0.2％，procarbazine 55.3％，cyclophosphamide 0.2％，methotrexate 6.0％であった。

（総　　括）

ラットを用い血行転移性脳腫瘍モデルを開発し，転移性脳腫瘍の血脳関門と化学療法に関する系統的研究を行い，以下の結論を得た。

1）本実験に用いられた両実験モデルは臨床に近い優れた血行転移性実験モデルである。

2）転移性脳腫瘍内の血脳関門の状態は腫瘍の発生場所と大きさにより異なる。脳実質内の小さな転移巣では血管透過性の亢進はなく，腫瘍が一定の大きさになって初めて透過性の亢進が始まり，腫瘍の増大に伴い透過性の亢進は増強する。血脳関門を生理的に欠く部位に発生する転移巣では腫瘍が小さくても血管透過性は高い。

3）転移性脳腫瘍が十分に発達した段階では血脳関門を通過し難い水溶性亢癌剤でもその効果が期待で

きる。

以上により転移性脳腫瘍の化学療法に際しては，血脳関門の変化を考慮に入れ，腫瘍の発育段階および発生部位により抗癌剤を選択する必要性が示唆された。

論文の審査結果の要旨

転移性脳腫瘍の化学療法に関する基礎的研究は，よい実験モデルが得られていなかったこともあってあまり進んでいない。本研究では，臨床に近い2種の優れた血行転移性脳腫瘍モデルを開発した。そしてこれを用いてオートラジオグラフィーにより，脳腫瘍の化学療法に深く関与する腫瘍内の血脳関門の状態を詳細に調べ，転移性脳腫瘍内の状態は，腫瘍の大きさ，性状，発生部位により変化することを明らかにした。またこのことに基づく治療実験では，同一薬剤でも血脳関門の状態によってその効果が異なることを証明した。これは転移性脳腫瘍の化学療法に際し，薬剤の選択において参考となり，よって本研究の意義は大きい。