

Title	Analysis of angiogenic profiles by estimation of tumor blood flow with colored dye extraction microspheres after antiangiogenic therapy.
Sub Title	カラードダイエクストラクションマイクロスフェアを用いた腫瘍血流量測定による、抗血管新生治療後の血管新生プロファイルの解析
Author	岩丸, 有史
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.1 (2004. 3) ,p.20-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040302-0020

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Analysis of angiogenic profiles by estimation of tumor blood flow with colored dye extraction microspheres after antiangiogenic therapy.

(カラードダイエクストラクションマイクロスフェアを用いた腫瘍血流量測定による、
抗血管新生治療後の血管新生プロファイルの解析)

岩 丸 有 史

内容の要旨

論文審査の要旨

背景：血管新生抑制因子投与後の腫瘍血流量変化を測定できれば、抑制因子同士の比較選別や抗癌剤との併用療法効果をより詳細に検討可能になる。我々はマイクロスフェアを用いた新しい腫瘍血流量測定法を考案し、移植腫瘍モデルにおいて血管新生抑制因子投与後の腫瘍血流量変化を測定した。

材料・方法：腫瘍モデルとしてラット腹水肝癌LY80をドブリュラットに皮下移植し、血管新生抑制因子TNP-470を隔日皮下投与した。ラットは以下の4群に分けられた。LY80移植後1週間群 (n=5)、LY80移植後2週間群 (n=5)、LY80移植後1週間+TNP-470投与群 (n=5)、LY80移植後2週間+TNP-470投与群 (n=5)。マイクロスフェアが左心室カテーテルより注入され、腹部大動脈に留置された別カテーテルから血液サンプルが回収された。腫瘍と血液サンプルは重量測定後加水分解された。マイクロスフェアは濾過回収され染料抽出後吸光度が測定された。腫瘍血流量は [腫瘍1gあたりの吸光度] × [血液サンプルの吸引速度] / [血液サンプルの吸光度] として求められた (単位 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$)。

結果：LY80腫瘍重量は移植1週目4.39 ± 2.56gから2週目30.74 ± 10.26gへと増加したが、TNP-470投与群では1週目0.57 ± 0.38gから2週目5.18 ± 2.67gと増殖は抑制された。LY80の腫瘍血流量はその重量と体積に負の相関を示した。移植1週目における腫瘍重量から腫瘍血流量を予測する回帰式が腫瘍血流量 ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$) = 0.95 - 0.09 × 腫瘍重量 (g) として得られた。TNP-470投与群の移植1週目の腫瘍血流量は上記予測回帰式の左方移動として観測された。TNP-470投与群の移植2週目の腫瘍血流量は増加していた。

考察：移植1週目LY80腫瘍においてTNP-470投与群と非投与群の病理組織の違いは明らかではなかったが、マイクロスフェア法により投与群の腫瘍血流量が減少していることを確認した。また、この現象を腫瘍血流量予測回帰直線の左方移動という数学モデルとして確認できた。一方、移植2週目LY80腫瘍においてTNP-470投与群では血管新生は抑制されていたものの、単位重量あたりの腫瘍血流量はむしろ増加していた。これは、近年明らかになった血管新生抑制因子が有する腫瘍血管構築改善作用の結果と推測される。今後、抗癌剤と併用することで薬剤の効果的な運搬を行うことができると期待される。このようにマイクロスフェア法により、TNP-470は移植1週目のLY80腫瘍においては腫瘍血流量を減少させる作用を、移植2週目のLY80腫瘍においては腫瘍血流量を増加させる作用を有していることが判明した。マイクロスフェア法による腫瘍血流量の測定は血管新生抑制因子投与後の腫瘍の状態に関して様々な解析を可能にすることが示された。

腫瘍血流の研究は重要性を増しつつあり、腫瘍血流を正確にかつ簡便に測定する方法が求められている。また現在まで血管新生抑制因子治療後に腫瘍血流量を生体内で測定した報告は少ない。そこで本研究は直径15 μm のカラードマイクロスフェアを用いた腫瘍血流測定方法を考案し、血管新生抑制因子TNP-470投与後のLY80ラット移植腫瘍血流量の検討を行った。移植1週目LY80腫瘍においてはTNP-470投与群と非投与群での病理組織の違いは明らかではなかったが、投与群の方では腫瘍血流量が実際は減少しており腫瘍重量-血流量の予測回帰直線は左方移動していた。一方TNP-470投与下の移植2週目のLY80腫瘍においては、病理組織学的に血管新生は抑制されていても単位重量あたりの腫瘍血流量は無治療群よりも増加していた。これは腫瘍の成長抑制と血管新生抑制因子治療後の血管リモデリングの結果と推測された。マイクロスフェア法による腫瘍血流の比較定量化は抗血管新生作用の解析や薬剤同士の比較、抗癌剤との併用療法など血管新生抑制因子にかかわる詳細な検討を可能にする事が示唆された。

審査ではまず方法論に関して、マイクロスフェアの腫瘍内局在を組織学的に検討したかどうかの質問があった。マイクロスフェア法は腫瘍の分解が必要なため行っていないが、予備実験として他の腫瘍モデルで腫瘍血管キャストを作製しこれによりマイクロスフェアの局在を推測したと回答された。しかしながら、異なる粒子径を幾つか設定し組織学的検討を加えれば腫瘍内分布をより詳しく検討可能であったとの指摘があった。また、他の血流測定法との比較、さらに腫瘍血管を途絶することによりマイクロスフェアの減少を確認するなどの実験を行ったどうかについて質問があった。これに対しては、水素クリアランス法やレーザードップラーなど他の測定法を行っていないが、腫瘍を大腿に移植した後大腿動脈を途絶してマイクロスフェアを投与すれば定性的な実験に関しては検討が可能であると回答された。血管新生抑制因子治療群の移植1週目の腫瘍血流量は非治療群に比べて減少しているにもかかわらず、病理所見上差異がないとするには血管面積を測定する必要があるのではないかと指摘があった。これに対して今回の検討ではH.E.染色のみの検討であるが、今後血管面積との比較を行うことを検討していると回答された。同様に移植2週目でも血管面積と腫瘍血流の相関を調べることも興味深い課題であるとの指摘があった。

以上のように、本研究ではなお検討すべき点が残るものの、カラードダイエクストラクションマイクロスフェア法が通常の腫瘍血流測定のみならず抗血管新生抑制因子治療後の腫瘍血流測定にも有用であったことを初めて示したものであり、今後、腫瘍血管新生プロファイルの解析の基礎となりうるという点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 小林 敏一
病理学 岡田 保典 病理学 坂元 享宇
医化学 末松 誠
学力確認担当者：北島 政樹、岡田 保典
審査委員長：岡田 保典

試問日：平成15年12月17日