

氏 名 (本籍)	さい 齋	とう 藤	さち 祥	こ 子
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	医	第	1406	号
学位授与年月日	昭和 57 年 2 月 24 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			
最 終 学 歴	昭和 45 年 3 月 東北大学農学部食糧化学科卒業			
学位論文題目	アンギオテンシンⅡによる腫瘍組織酸素分圧 の選択的増加			

(主 査)

論文審査委員 教授 福 田 多禾男 教授 京 極 方 久

教授 佐 藤 春 郎

論文内容要旨

1953年Gray等により、酸素分圧が腫瘍細胞の放射線感受性に大きな影響を与えることが報告されて以来、多くの関心が放射線療法効果増強に寄せられ、又、無酸素腫瘍細胞の概念から、酸素付加の問題に焦点が当てられてきた。しかしながら、腫瘍組織酸素分圧を著明に上昇せしめる手段は見出されておらず、*in vivo*での酸素効果に関して、放射線生物学上必ずしも一致した見解が出されていない。

近年我々はアンギオテンシンⅡの持続注入により平均動脈血圧をおよそ150 mmHgに上昇せしめ、ラットの正常組織血流量を増加することなく、腫瘍血流量を選択的に数倍増加することを見出した。本報では、アンギオテンシン持続注入昇圧時、腫瘍血流量が増加した時観察された腫瘍酸素分圧の選択的増加について述べる。

実験材料及び方法

用いた腫瘍と動物：腫瘍はラット腹水肝癌AH109Aで80~100gの雄呑竜ラットに 2×10^6 個背部皮下移植し、移植11~17日目のものである。

組織酸素分圧の変化率はポーラログラフ法により測定され、酸素分圧の変化は、関電極に80~100 μ の裸型白金線電極が、不関電極に銀電極が用いられ、酸素分圧連続測定装置に接続、記録された。平均動脈血圧は、大腿動脈から電氣的に測定され、血圧上昇は、血圧監視下にアンギオテンシンⅡの静脈内投与により行なわれた。平均動脈血圧の変化に伴う組織酸素分圧の変化は次の如く表わす。すなわち、正常血圧時での酸素分圧を100%と規定し、飽和KCl溶液静脈注射により屠殺、2時間後を0%と規定した。組織酸素分圧変動は皮下腫瘍の他担癌宿主の皮下組織及び肝で解析された。腫瘍酸素分圧測定終了後、剖検により電極挿入位置の確認を施行。その結果電極感知部が周囲正常組織より1 mm以内に置かれていた場合及び、壊死巣に挿入されていた場合を実験成績から除外した。

結 果

アンギオテンシンⅡをラット尾静脈より持続注入し、平均動脈血圧を約150 mmHgに上昇せしめると、腫瘍組織酸素分圧も全例著しく増加し $814.0 \pm 714.0\%$ に上昇した。アンギオテンシン投与中止と共に血圧が下降し始めると酸素分圧も並行して減少し、血圧が正常値に復すると腫瘍酸素分圧もほぼ並行関係をもって元の値に復した。更に、昇圧により腫瘍酸素分圧が増加し定常に達している時、純酸素を吸入せしめ酸素付加を企てたところ、腫瘍組織酸素分圧はそれ以上の

変化を示さないこともあり、又更に増加することもあった。しかしながら、正常血圧時に純酸素を吸入せしめても腫瘍酸素分圧の増加は認められなかった。一方担癌宿主の正常組織では昇圧により皮下では平均75.6%、肝では平均90.4%と酸素分圧の変動がみられた。正常ラット及び担癌ラット動脈血の酸素分圧は、各々正常血圧時及び昇圧時に大腿動脈より採血され、血液ガス分析装置で測定された。その結果、正常ラット及び担癌ラット動脈血の酸素分圧は正常血圧時に比し変化がなかった。又血中の炭酸ガス分圧についても同様であった。尚、純酸素を吸入せしめると動脈血の酸素分圧は279 mmHg以上となり、用いられた装置の測定範囲を超えるサインが出された。このように、正常血圧時あるいは昇圧時でも動脈血や正常組織の酸素分圧は上昇しないにもかかわらず、腫瘍組織においては昇圧により選択的に酸素分圧の著しい増加が認められた。

考 察

アンギオテンシンⅡの持続注入による昇圧で、ラットの正常組織血流量は増加せず、一定か若しくは減少するが、一方、腫瘍組織は自働調節能を全く欠如し、昇圧により腫瘍血流量が著しく増加することを既に報告した。又これにより腫瘍組織血流量のみを選択的に増加せしめることが可能となり、薬剤の選択的到達性亢進も企り得るところとなった。腫瘍組織血流量を種々の方法で測定すると、部位により不均一でしかも一般に極めて少量であった。これらの事実から腫瘍組織酸素分圧が低いであろうと推察される。ポーラログラフ法によりポリマー被覆電極を用いた測定では3～8 mmHgという酸素分圧絶対値を得ている。

本報では、アンギオテンシンⅡの持続注入による昇圧で宿主正常組織や動脈血の酸素分圧を増加することなく、腫瘍組織酸素分圧のみ著しく増加せしめることを見出した。この腫瘍酸素分圧の増加は血流量の増加によって招来されるものである。腫瘍血流量及び酸素分圧の昇圧による増加率は正常血圧時の値と逆相関が見られているので、アンギオテンシンⅡ投与による昇圧で、腫瘍組織は低酸素状態を脱却できるかもしれない。また更に、放射線増感剤の到達性亢進や、酸素効果などについての放射線生物学的解析に役立つものと思われる。

審査結果の要旨

癌の放射線治療において、癌の放射線感受性が腫瘍組織の酸素分圧に密接な関係をもつと信じられている。なかんづく、*in vivo*で、*hypoxic*あるいは*anoxic*な腫瘍組織における酸素効果の研究は極めて重要な課題である。しかるに現在、腫瘍組織酸素分圧を著明に増加せしめる方法は見当らず、放射線的生物学研究の進展を遅らせている。本論文では、アンギオテンシンⅡの持続投与による昇圧で、著明に腫瘍酸素分圧を増加せしめる事実を実験的に明らかにした。Room air呼吸中の動物で約8倍の増加、さらに、昇圧中に酸素を吸入せしめることによってなお一層の増加を来たす場合があることを報告している。この酸素分圧の増加は腫瘍に選択的であり、担癌動物の皮下および肝組織では酸素分圧の増加は認められていない。このように腫瘍組織の酸素分圧を選択的に増加させることができたという事実は、新しい知見である。その理由として、アンギオテンシンⅡによる昇圧と腫瘍血流量との関係から血圧上昇による腫瘍酸素分圧の増加は、腫瘍の組織血流量の増加によってもたらされると考察している。腫瘍血流量の選択的増加により、種々のradiosensitizerや制癌剤を癌巣に到達を亢進せしめるとともに、2、3の診断の発展にもかかわるものである。さらに、腫瘍酸素分圧の選択的増加の所見は放射線生物学上の問題点の解明にも大きく貢献し得るものである。さらには、放射線治療の上にも何らかの意義をもたらすものともいえる。本論文では、腫瘍酸素分圧の変動が相対値でのみ示されており、絶対値での変動を敏感に捕捉することは今後の問題として残されているが、これまでの実験成績の解析によって、昇圧により腫瘍組織が*hypoxic*な状態から*oxic*な状態に近づくことは確実な知見と言ってよい。以上、重要な新しい知見を得ている本論文は、学位の授与に値するものと考えられる。