

氏 名（本籍） 石 塚 圭 一
学位の種類 博 士（医 学）
学位記番号 医 博 第 1 1 4 3 号
学位授与年月日 平 成 5 年 3 月 25 日
学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当
研究科専攻 東北大学大学院医学研究科
（博士課程）内科学系専攻
学位論文題目 Angiotensin II昇圧下のヌードラット皮下移植ヒ
ト肺癌の腫瘍血流と肺転移の増殖抑制

（主 査）

論文審査委員 教授 金 丸 龍之介 教授 鈴 木 磨 郎
教授 阿 部 圭 志

論文内容要旨

目 的

Angiotensin II (以下 A II) 昇圧下に腫瘍組織へ選択的に血流が増加するという腫瘍血管の機能特性に基づき、抗腫瘍効果が増強することが示されてきたが、A II 昇圧下の肺腫瘍血流と肺転移巣に対する抗腫瘍効果の増強については未だ直接的に確認されていなかった。本論文はヌードラット可移植性ヒト肺癌の皮下移植腫瘍組織血流の測定結果と腹水肝癌 AH100B 細胞、AH130 細胞を用いた肺転移モデルに対する A II 昇圧化学療法の効果増強に関する実験結果を報告する。

実験材料と方法

(1)腫瘍組織血流測定実験：ヒト肺癌 I-87 (低分化型腺癌) をヌードラット側腹部皮下に移植し、水素クリアランス法にて平圧時および昇圧時の腫瘍組織血流量を測定した。(2)化学療法実験：ドンリュウラットの尾静脈より各頭腹水肝癌 AH100B 細胞 1×10^4 個/0.2ml 及び AH130 細胞 1×10^7 個/0.2ml を注入移植し肺転移モデルを作成し、その増殖形態を観察した。更に、腫瘍移植ラットを A II 昇圧群 (I)、非昇圧群 (N)、対照群 (C) の 3 群に分け、組織学的に微小増殖巣が確認された移植後 3 日目より投与日および投与量を変えて adriamycin (ADM) による化学療法を行った。増殖抑制効果は AH100B 細胞移植後 10 日目及び 14 日目にラットを屠殺し、拡張固定した組織標本で腫瘍面積率 (腫瘍部面積/肺野全面積) を算出した。また、両細胞移植群の生存期間を対照群を 100 とした延命率 (Increase of life span : ILS%) で比較し、肺転移巣に対する A II 昇圧化学療法の効果増強を検討した。尚、各実験の差の検定には t-検定を用いた。(3)昇圧方法：両実験とも A II をラット尾静脈より持続的に注入し、平均動脈血圧が約 150mmHg に達し、これを維持する様に注入量を適宜調節した。血圧は大腿動脈にカニューレーションし、観血的に連続測定した。

結 果

(1)腫瘍組織血流測定実験：平均動脈血圧を 111.1 ± 7.2 mmHg から 155.7 ± 5.9 mmHg まで昇圧すると血流量は平圧時の 8.2 ± 4.9 ml/min/100g (0.9-13.9) から 38.2 ± 30.7 ml/min/100g (12.9-104.4) と有意に増加した (平均増加率 6.3 倍, $p < 0.02$: t-検定)。また、変動係数は平圧時 59.8 %, 昇圧時 80.4 % と測定部位によるばらつきがみられ、腫瘍組織における血流分布の不均一性が示された。

(2)化学療法実験：AH100B, AH130 両細胞移植群とも移植後 3 日目には組織学的に肺胞管およ

び肺胞嚢周囲に微小増殖巣が確認された。移植後6日目には肉眼的増殖巣が検出され、組織学的には既存の動静脈や細気管支を取り囲むように生育していた。更に、移植後日数の経過とともに増殖巣は増大、融合していくのが観察された。

AH100B細胞移植後10日目の肺腫瘍面積率は、①移植後3, 4, 5日目ADM2mg/kg/d投与ではI群 $32.7 \pm 3.2\%$ 、N群 $45.0 \pm 6.8\%$ 、C群 $49.2 \pm 5.4\%$ 、②移植後3, 5, 7日目ADM2mg/kg/d投与ではI群 $24.1 \pm 7.7\%$ 、N群 $39.5 \pm 9.0\%$ 、C群 $52.8 \pm 4.7\%$ 、③移植後3, 5, 7日目ADM3mg/kg/d投与ではI群 $22.0 \pm 9.2\%$ 、N群 $33.4 \pm 2.9\%$ 、C群 $52.8 \pm 4.7\%$ （各投与法ともI群-N群： $p < 0.05$ 、I群-C群： $p < 0.01$ ）と昇圧群は有意の増殖抑制効果を認めた。

しかし、移植後14日目の肺腫瘍面積率は①移植後3, 4, 5日目ADM2mg/kg/d投与はI群 $47.3 \pm 25.6\%$ 、N群 $54.4 \pm 3.1\%$ 、C群 $57.0 \pm 6.8\%$ 、②移植後3, 5, 7日目ADM2mg/kg/d投与はI群 $25.2 \pm 16.4\%$ 、N群 $24.1 \pm 6.7\%$ 、C群 $45.0 \pm 10.1\%$ 、③移植後3, 6, 9日目ADM2mg/kg/d投与はI群 $36.3 \pm 6.9\%$ 、N群 $35.4 \pm 15.0\%$ 、C群 $43.5 \pm 8.2\%$ 、④移植後3, 6, 9日目ADM3mg/kg/d投与はI群 $43.8 \pm 9.2\%$ 、N群 $48.6 \pm 14.0\%$ 、C群 $42.1 \pm 22.4\%$ と各投与法いずれも3群間に有意差は得られなかった。

ILSはADMに中等度感受性のAH100B細胞移植群では①移植後3, 4, 5日目ADM2mg/kg/d投与はI群113%、N群101%、②移植後3, 5, 7日目ADM2mg/kg/d投与はI群115%、N群109%、③移植後3, 5, 7日目ADM3mg/kg/d投与はI群110%、N群107%、④移植後3, 6, 9日目ADM2mg/kg/d投与はI群109%、N群104%、⑤移植後3, 6, 9日目ADM3mg/kg/d投与はI群104%、N群104%と各投与法いずれも著明な延長とはならなかった。一方、ADMに対し高感受性のAH130細胞移植群では移植後3, 5, 7日目ADM2.5mg/kg/d投与でILSは昇圧群226%、非昇圧群186%と昇圧群で生存期間の著明な延長を得た（ $p < 0.05$ ）。

結 語

今回のヒト肺癌の皮下移植腫瘍における腫瘍血流測定実験から他のヒト癌系と同様にAⅡ昇圧下に腫瘍組織血流が増加することが確認され、腫瘍血管の機能の普遍性が追加された。また、血行性肺転移の初期増殖の部位はAH100B細胞、AH130細胞静脈内移植後3日目の肺組織標本では腫瘍増殖巣は肺胞管および肺胞嚢周囲に観察されたことから、この部位を初期増殖部位と推定した。増殖過程における肺動脈（PA）と気管支動脈間（BA）の交通や吻合の発達、そして腫瘍血管の派生部位の解明は今後の重要な課題であるが、本実験結果よりPAとBAの2重支配を持つ肺転移巣においてAⅡ昇圧下で増殖抑制効果が増強するという機能特性の存在を確認した。

審査結果の要旨

各種悪性腫瘍において、肺転移はきわめて高い頻度で出現する転移様式の一つであり、この肺転移の制御が、臨床上極めて重要な課題である。本論文の著者は、1977年当研究所肺癌部門、鈴木らが独自に見出した腫瘍循環特性に基く癌化学療法を、転移性肺癌ヌードラット移植ヒト肺癌に応用し、有効な成績を示したものである。すなわち、担癌動物において、Angiotensin II (A II) を静脈内投与して血圧を 150mmHg をこえない範囲では、正常組織の血流は増加せず、腫瘍組織血流のみが選択的に増加するという正常組織の血管との差異を見出した。一般に腫瘍組織においては、血流量は極めて少なく、又、ふきんいつであることが知られている。実験的胃癌、肝癌などでは、すでに A II 昇圧癌化学療法が有効であることが証明され、臨床にも応用されて著しい成果を上げている。

今回は A II 昇圧下腫瘍の血流について、今まで検討されなかった実験的肺腫瘍についてドンリュウラット及びヌードラットを用いて検討したものである。ヒト肺癌組織低分化型線癌をヌードラットに移植しその時の組織血流量を測定した結果、A II で昇圧した場合には、昇圧しない場合と比べて約 6 倍以上の血流量の増加を得ることが出来た。

これは A II 昇圧によって、6 倍の濃度の薬剤を選択的に、腫瘍に到達させ得ることを意味する。ラット腹水肝癌 AH100B をドンリュウラット尾静脈より移植、実験的転移性肺癌を作製し、実際に A II 昇圧化学療法が、非昇圧群に比べて、どの程度有効であるかを、アドリアマイシンを用いて検討した。その結果、肺組織における腫瘍の占居面積は、昇圧群は対照群、非昇圧群に比して有意に縮小していた。

これは、薬剤投与の時間を変えても同様の傾向が見られている。また生存期間でも、有意に延長している。

以上の実験結果より、抗癌剤に抵抗性であるヒト非小細胞肺癌でも、A II 昇圧を抗癌剤投与に際して行えば、より一層の治療効果が得られることを示している。又ラット腹水肝癌を尾静脈より投与し、実験転移肺癌を作製し、その腫瘍の大きさ、生存率などから A II 癌化学療法が、肺癌治療に有効な手段であることを示した。

本論文は肺癌の腫瘍血管特性を解析し、それを利用した drug delivery について報告したものと基礎的、臨床的に意義のあるものと思われる。よって本論文は、博士論文に値するものと思われる。