

氏 名 (本籍)	すぎ やま しん いち ろう 杉 山 慎 一 郎
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2 6 7 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 1 年 3 月 2 5 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 系 研 究 科 (博 士 課 程) 医 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	悪 性 神 經 膠 腫 に 對 す る 新 規 局 所 化 学 療 法 : 対 流 強 化 輸 送 法 (convection-enhanced delivery) を 用 いた 塩 酸 ニ ム ス チ ン 局 所 投 与 の 安 全 性 と 有 効 性

(主 査)

論 文 審 査 委 員	教 授 富 永 悌 二 教 授 貫 和 敏 博
	教 授 石 岡 千 加 史

論文内容要旨

対流強化輸送法 (convection-enhanced delivery : 以下, CED) は, 中枢神経系局所への新規薬剤送達法である。CED により, 脳血液関門を介さずに, 高濃度の抗腫瘍剤を全身に曝露させることなく脳局所へ送達可能である。我々は CED を用いて塩酸ニムスチンを脳内局所投与することにより, 同剤の全身投与と比較して, より効果的な悪性脳腫瘍治療が可能になるものと考え, 以下の3点を目的として動物実験を行った。第一に CED を用いた塩酸ニムスチン局所化学療法の安全性と有効性の検討, 第二に現在の悪性脳腫瘍に対する標準治療である放射線照射, テモゾロミド全身化学療法との併用効果の検討, 第三に, CED による薬剤分布をモニタリングする方法の開発である。

I. ラットを用いた CED による塩酸ニムスチン局所投与の安全性と有効性の検討

ラット正常脳を用いた毒性試験の結果, CED における塩酸ニムスチンの最大耐用用量は 0.02 mg/匹 (濃度 1.0 mg/ml × 20 μ l) であった。ラット 9L 脳腫瘍モデルを用いた生存試験において, 最大耐用用量 (0.02 mg/匹), その半量 (0.01 mg/匹) と 4 分の 1 量 (0.05 mg/匹) の塩酸ニムスチンを CED 投与したところ, その治療効果は用量依存性に増強した。さらに, 静脈内投与群と比較して, CED 群は極めて少ない用量の塩酸ニムスチンで有意に高い生存率を示した。その理由として, CED を用いれば, 約 100 倍の濃度の塩酸ニムスチンを静脈内投与した場合と同等の脳内濃度が達成されることが, 高速クロマトグラフィーを用いた実験によって明らかになった。

II. CED を用いた塩酸ニムスチン局所化学療法と, 放射線療法およびテモゾロミド全身化学療法との併用療法の有効性

ラット 9L 脳腫瘍モデルを用いた生存試験において, CED を用いた塩酸ニムスチン局所投与 (0.01 mg/匹) と放射線療法 (全脳照射 8.64 Gy) との併用療法群は, 各々の単独治療群と比較して, 有意に高い生存率を示した。同様にして, テモゾロミド腹腔内投与 (350 mg/m²/日 × 5 日間) との併用療法群は, 各々の単独治療群と比較して, 有意に高い生存率を示した。

III. カニクイザルを用いた, CED の薬剤分布モニタリング方法に関する研究

カニクイザルの右大脳半球正常白質に CED による塩酸ニムスチン投与 (1.0 mg/ml × 300 μ l) を, 同時に, 左右対称となる位置の左大脳半球白質に同量の塩酸ニムスチンとガドリニウム造影剤 (Gd-DTPA-BMA 1 mM) の混合溶液を投与した。CED 中に頭部 MR を連続撮像したところ, T1 強調画像において, 左大脳半球白質の塩酸ニムスチン・Gd-DTPA-BMA 混合溶液の分布が拡大していく様子がリアルタイムで観察可能であった。CED 終了直後の T1 強調画像と T2 強調画像との比較において, T1 強調画像における左大脳半球白質の混合溶液の分布範囲と右大

脳半球白質の塩酸ニムスチン分布範囲の T2 高信号域とが、ほぼ左右対称であった。また、摘出した脳標本を組織学的に検討し、注入カニューラの穿刺部周辺以外に脳組織障害を認めなかった。以上より、塩酸ニムスチン溶液に微量の Gd-DTPA-BMA を混和することで、MRI を用いて、安全にその脳内薬剤分布をモニタリングすることが可能であると考えられた。

本研究における I～Ⅲの知見は、CED を用いた局所化学療法という悪性神経膠腫に対する新しい治療戦略の有効性を証明し、その臨床応用を支持するものである。

審査結果の要旨

対流強化輸送法 (convection-enhanced delivery : 以下, CED) は, 中枢神経系局所への新規薬剤送達法である。CEDにより, 脳血液関門を介さずに, 高濃度の抗腫瘍剤を全身に曝露させることなく脳局所へ送達可能である。従来, 悪性脳腫瘍に対する標準的化学療法として塩酸ニムスチンの全身投与が行われてきたが, CEDを用いて塩酸ニムスチンを脳内局所投与することで, より効果的な悪性脳腫瘍治療が可能になるものと考えられる。本研究は以下の3点を目的として動物実験を行っている。第一に CEDを用いた塩酸ニムスチン局所化学療法の安全性と有効性の検討, 第二に現在の悪性脳腫瘍に対する標準治療である放射線照射, テモゾロמיד全身化学療法と CEDを用いた局所化学療法との併用効果の検討, 第三に, CEDによる薬剤分布をモニタリングする方法の開発である。これらの実験結果は以下に示す通りであった。

I. ラットを用いた CEDによる塩酸ニムスチン局所投与の安全性と有効性の検討

ラット正常脳を用いた毒性試験の結果, CEDにおける塩酸ニムスチンの最大耐用用量は0.02 mg/匹 (濃度1.0 mg/ml×20 μl) であった。ラット9L脳腫瘍モデルを用いた生存試験において, 最大耐用用量 (0.02 mg/匹), その半量 (0.01 mg/匹) と4分の1量 (0.05 mg/匹) の塩酸ニムスチンを CED投与したところ, その治療効果は用量依存性に増強した。さらに, 静脈内投与群と比較して, CED群は極めて少ない用量の塩酸ニムスチンで有意に高い生存率を示した。その理由として, CEDを用いれば, 約100倍の濃度の塩酸ニムスチンを静脈内投与した場合と同等の脳内濃度が達成されることが, 高速クロマトグラフィーを用いた実験によって明らかになった。

II. CEDを用いた塩酸ニムスチン局所化学療法と, 放射線療法およびテモゾロミド全身化学療法との併用療法の有効性

ラット9L脳腫瘍モデルを用いた生存試験において, CEDを用いた塩酸ニムスチン局所投与 (0.01 mg/匹) と放射線療法 (全脳照射8.64 Gy) との併用療法群は, 各々の単独治療群と比較して, 有意に高い生存率を示した。同様にして, テモゾロミド腹腔内投与 (350 mg/m²/日×5日間) との併用療法群は, 各々の単独治療群と比較して, 有意に高い生存率を示した。

III. カニクイザルを用いた, CEDの薬剤分布モニタリング方法に関する研究

カニクイザルの右大脳半球正常白質に CEDによる塩酸ニムスチン投与 (1.0 mg/ml×300 μl) を, 同時に, 左右対称となる位置の左大脳半球白質に同量の塩酸ニムスチンとガドリニウム造影剤 (Gd-DTPA-BMA 1 mM) の混合溶液を投与した。CED中に頭部 MRを連続撮像したところ, T1強調画像において, 左大脳半球白質の塩酸ニムスチン・Gd-DTPA-BMA混合溶液の分布が拡大していく様子がリアルタイムで観察可能であった。CED終了直後の T1強調画像と T2強調画像との比較において, T1強調画像における左大脳半球白質の混合溶液の分布範囲と右大脳半球白質の塩酸ニムスチン分布範囲の T2高信号域とが, ほぼ左右対称であった。また, 摘出した脳標本を組織学的に検討し, 注入カニューラの穿刺部周辺以外に脳組織障害を認めなかった。以上より, 塩酸ニムスチン溶液に微量の Gd-DTPA-BMAを混和することで, MRIを用いて, 安全にその脳内薬剤分布をモニタリングすることが可能であると考えられた。

本研究における I~IIIの知見は, CEDを用いた局所化学療法という悪性神経腫瘍に対する新しい治療戦略の有効性を証明し, その臨床応用を支持するものである。実験方法は妥当であり, 実験結果の示す客観的事実およびその限界について, 十分な考察がなされている。

よって, 本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。