

特別講演

主催 埼玉医科大学総合医療センター呼吸器外科 ・ 後援 埼玉医科大学卒業教育委員会
平成16年7月8日 於 埼玉医科大学総合医療センター小講堂

血管新生抑制因子投与後の腫瘍血流量の変化

岩丸 有史

(慶應義塾大学医学部外科学教室肺外科研究室・独立行政法人国立病院機構茨城東病院外科)

背景：血管新生抑制因子投与後の腫瘍血流量変化が測定できれば、抑制因子同士の比較選別や抗癌剤との併用療法効果など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をドンリュウ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重量は移植1週目 $4.39 \pm 2.56 \text{ g}$ から2週目 $30.74 \pm 10.26 \text{ g}$ へと増加したが、TNP-470投与群では $0.57 \pm 0.38 \text{ g}$ から $5.18 \pm 2.67 \text{ g}$ 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、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($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$) $=0.95 - 0.09 \times$ 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えた。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。