

氏名(本籍)	ふな 船	こし 越	なお 尚	や 哉	(茨城県)
学位の種類	博士(医学)				
学位記番号	博甲第2408号				
学位授与年月日	平成12年3月24日				
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当				
審査研究科	医学研究科				
学位論文題目	Lewis肺癌肺転移巣の微小循環動態の研究				
主査	筑波大学教授	医学博士	関 沢 清 久		
副査	筑波大学教授	工学博士	大 島 宣 雄		
副査	筑波大学助教授	医学博士	大 塚 盛 男		
副査	筑波大学助教授	医学博士	轟 健		
副査	筑波大学助教授	医学博士	岡 村 健 二		

論文の内容の要旨

(目的)

悪性腫瘍の肺転移巣の増殖を抑制できれば、悪性腫瘍の治療成績の向上につながる。腫瘍の増殖には血管新生が必要であり、腫瘍の微小循環動態を明らかにすることにより増殖の制御に関する知見がえられる。更に、ずり速度より推定されるずり応力は他の血管と同様に腫瘍血管においても血管内皮細胞を刺激し、血管新生因子や抑制因子の発現に影響をあたえる可能性がある。

本研究では、(1) 肺転移巣微小循環動態研究が可能となるような新たな観察装置を開発し、肺転移巣微小循環動態の観察方法を確立すること。(2) 自然に肺血行転移を生じる実験動物・実験腫瘍を用いて、肺血行転移巣を観察すること。(3) この実験系・観察系を用いて、これまで報告されていない肺転移巣の赤血球速度と血管径を測定し、ずり速度を計算すること。(4) 非担癌マウスの血管及び肺転移巣を有する担癌マウスの正常血管の赤血球速度及びずり速度と、肺転移巣の赤血球速度及びずり速度を比較検討することを目的とした。

(対象と方法)

Lewis肺癌組織を純系の雄性C57BLマウスの左腋窩皮下に継代移植し、皮下移植4週経過したマウスで肺転移を形成している個体を観察の対象とした。腫瘍を移植しないマウスをコントロールとした。マウスを腹腔内麻酔下に気管切開し、器械換気下に右胸壁を切除後 fluorescent-isothiocyanate (FITC) 標識赤血球・rhodamine B isothiocyanate (RITC)-dextran 70's 混合液を心注した。その後、正常肺組織及び肺転移巣を、独自に作成した中心がリング状にあって周囲に陰圧をかけ肺を吸着固定する吸引リングで固定し、リングの中心部を実時間型共焦点レーザー走査顕微鏡システムで観察した。血漿に溶解しているRITC-dextran 70'sの発光より緑色のフィルターを用い血管径を、青色のフィルターを用い赤血球の流速をビデオ画像から計測した。ずり速度は以下の式で計算した。 $\gamma = 4V/D$, V : 中心流速=赤血球速度 (μ m/s), D : 血管内径 (μ m), γ : ずり速度 (1/s)。計測した血管は非担癌マウス4匹の正常血管21本、担癌マウス8匹の正常血管21本、腫瘍血管22本でありいずれも肺細動脈～毛細血管であった。

(結果)

吸引リングと実時間型共焦点レーザー走査顕微鏡を組み合わせたシステムは、肺表面の肺転移巣の微小循環動態を観察するのに適していた。非担癌マウス及び担癌マウスの正常血管の赤血球速度は各々 201 ± 56 (124-301) μ m/s と 188 ± 63 (103-309) μ m/s であった。しかし、担癌マウスの腫瘍血管の赤血球速度は 105 ± 40 (44-214) μ m/s と非担癌及び担癌マウスの正常血管の赤血球速度より有意に遅かった ($p < 0.001$)。ずり速度は非担癌マウス正常血管で 77.1 ± 8.8 1/s, 担癌マウス正常血管で 73.4 ± 23.4 1/s, 担癌マウス腫瘍血管で 41.2 ± 16.1 1/s であった。担癌マウスの腫瘍血管のずり速度は非担癌及び担癌マウスの正常血管のずり速度より有意に遅かった ($p < 0.001$)。

(考察)

独自に開発した吸引リングを用いて肺を固定し中心の肺微小循環動態を観察する方法は、固定が良好なことや肺表面を直接観察できる点で従来の透明窓法や吸引チャンバー法より優れていた。腫瘍血管において赤血球速度とずり速度が正常血管より遅いことは、体循環系の腫瘍での知見と一致した。非担癌及び担癌マウス正常血管では赤血球速度やずり速度に違いはなく、腫瘍血管での赤血球速度やずり速度の正常血管との相違は、腫瘍血管及び周囲腫瘍組織によるものと考えた。赤血球速度やずり速度の相違は物質の移動や、血管内皮細胞を介して血管新生や新生抑制あるいは細胞接着に関わる分子機構に影響を与えていると考えられ、肺転移巣においてもこれらの微小循環動態の相違をより一層明らかにすることにより増殖を抑制する方法を開発しうる可能性が示された。

(結語)

肺表面の肺転移巣の微小循環動態を観察するのに適した、吸引リングと実時間型共焦点レーザー走査顕微鏡を組み合わせたシステムを開発した。このシステムによる C57BL マウスに自然に生じた Lewis 肺癌血行性肺転移巣の観察から、他に報告のない肺転移巣の赤血球速度とずり速度を測定した。担癌マウスの腫瘍血管の赤血球速度並びにずり速度は、非担癌及び担癌マウスの正常血管のそれより有意に遅かった。これらの相違は物質輸送や血管新生の制御に影響を及ぼすと考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

吸引リングと実時間型共焦点レーザー走査顕微鏡を組み合わせ、悪性腫瘍の肺転移巣微小循環の観察に適した独自のシステムを開発した価値のある研究である。更に、このシステムを用い肺腫瘍血管と正常血管の微小循環動態に違いがあることを明らかにしており、今後新しい方法論による悪性腫瘍肺転移巣の増殖制御の可能性が期待される。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。