

学位授与番号	医博乙第1311号
学位授与年月日	平成6年9月21日
氏名	中島良夫
学位論文題目	実験的ラットグリオーマにおける抗癌剤の膜透過性に関する研究

論文審査委員	主査教授	山下純宏
	副査教授	佐々木琢磨
	教授	吉本谷博

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

9 Lグリオーマラット149匹を用いて、脳腫瘍における毛細血管の構造と機能の変化を脳内吸収指数 (brain uptake index, BUI) 法と電子顕微鏡により検索し、脳腫瘍に選択的に送達させるためには抗癌剤としてどのような性質が必要であるかについて検討した。

毛細血管の透過性の指標として用いたシュクロースのBUI値は、海馬、皮質、間脳に比べて脳腫瘍組織において有意に増加していた。超微形態学的には、脳腫瘍以外の組織の血管は血液脳関門の構造を保持していたが、脳腫瘍組織では有窓形成や内皮細胞の不連続性、接合部の開大などが認められた。以上より、本モデルでは腫瘍内毛細血管が血液脳関門構造を持たないため、シュクロースが腫瘍組織に選択的に移行したことが示唆された。5-FU, ADM, ACNU, MCNUの4種類の抗癌剤の脳内移行性を、細胞外液の指標として用いたシュクロースと比較して検討した。偽手術ラットの脳においては、ACNUの抽出率はシュクロースのそれに比べて有意に高かったが、他の抗癌剤のそれはシュクロースのそれと有意差はなく、ACNUは血液脳関門を透過しやすく、他の抗癌剤は透過しにくいことが示唆された。抗癌剤の透過性を部位別に検討してみると、脳腫瘍組織においてADM, MCNU, 5-FUの抽出率は正常脳組織よりも有意に高く、これらの薬剤が比較的選択的に脳腫瘍組織に移行しやすいことが判明した。しかし、脳腫瘍組織においてADM, MCNUの抽出率はシュクロースのそれと有意差がなかったため、これらの薬剤は腫瘍細胞内には移行しにくいこと、また5-FUの抽出率はシュクロースのそれに比べて有意に高いので、5-FUは腫瘍細胞内に移行しやすいことが示唆された。ACNUの抽出率は腫瘍、皮質、間脳においてシュクロースのそれに比べて有意に高いので、腫瘍内に選択的に移行しているとは言えなかった。以上の結果は、抗癌剤の脳腫瘍への透過性は、血液脳関門ではなく腫瘍細胞膜により制限されており、したがって、抗癌剤を脳腫瘍に選択的に送達させるためには、正常の血液脳関門は透過せず腫瘍細胞膜を選択的に透過し得る5-FUのような性質を持った抗癌剤が適していることを示唆している。

以上、本研究はラットグリオーマモデルを用いて悪性グリオーマに対する各種抗癌剤の膜透過性についてBUI法と電子顕微鏡により検討したものであり、脳腫瘍学に資するところが大きいものと評価された。