

8. 腫瘍微細血管構築に対する血管新生関与因子の影響と放射線感受性の関係 : SPring-8 放射光による形態的分析を中心に

釋 舍 竜 司

指導教授：今 城 吉 成

〔研究の意義〕 Tumor hypoxia は放射線治療失敗の主な原因の一つと考えられているが、その機序の詳細は判明しておらず、有効な改善方法も得られていない。同様に、腫瘍微細血管は Tumor hypoxia を理解する上で重要な因子であるが、 $100\ \mu\text{m}$ 以下の血管を *in vivo* で観察できる有効な手段が無かったため、詳細な検討が困難であった。SPring-8 放射光は、径 $50\ \mu\text{m}$ 以下の腫瘍微細血管の観察を可能にし、構築や分布密度を画像として分析できる場を提供した。この新しい方法論により、移植腫瘍に対する血管新生関与因子と放射線照射の影響に関する画像データを集積し、従来とは異なった視点から Tumor hypoxia と放射線感受性に関する検討を加えたい。

〔目的〕 腫瘍微細血管構築が可能な実験モデルを作成し、移植腫瘍に、電子線照射、b-FGF (angiogenesis promoter: AP), 抗 VEGFR 中和抗体 (angiogenesis inhibitor: AI) を作用させた群につき、経時的な血管構築の変化を放射光で観察する。

〔方法〕 下腹壁に NMU 腫瘍を移植した Athymic rat モデルを作製し、コントロール群、10 Gy 照射 (RT) 群、AP 投与群、AI 投与群における血管構築の経時的形態変化を観察し、かつ、腫瘍容積、免疫染色を含む組織所見と対比させる。

〔結果〕 今回の実験モデルで、 $20\sim 30\ \mu\text{m}$ の腫瘍微細血管の観察が可能であった。コントロール群は、移植後 1～3 週目で指数関数的に腫瘍体積が増加し、それに伴い大小の異常血管の増生が認められた。処置群で、腫瘍体積の増加は各群で異なり、AP 群ではコントロール群と同様の増加が、RT 群、AI 群では、移植 2 週までの体積増加とその後の減少傾向が観察された。腫瘍微細血管の形態変化を $100\ \mu\text{m}$ 以下の血管を対象に、直進性、異常拡張などの 8 項目で評価し、それぞれをスコア化し比較検討したところ、RT 群と AI 群では、腫瘍の関与する血管増生が、コントロール群に比べ抑制される傾向にあった (AI 群 > RT 群)。また AP 群では、明らかな腫瘍血管の増生が観察された。

〔考察〕 放射線感受性における Tumor hypoxia の影響を分析する前段階として、腫瘍体積と腫瘍微細血管の関係に着目し、種々の条件下に検討を加えた。その結果、腫瘍体積と腫瘍血管のパターンに総体として関係のあることが見出された。さらに各群の n を増やすとともに、vascular density や組織像とも対比し、新知見を求めたい。