

主論文の要約

Establishment of a normalized revascularization mouse model using tumor transplantation (担癌マウスを用いた腫瘍内正常血管再生モデルの確立)

東京女子医科大学歯科口腔外科学教室

(主任：安藤 智博 教授)

桃木 裕美子

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology

DOI : 10.1016/j.ajoms.2013.02.004

【目的】

腫瘍血管は、腫瘍増殖や転移において重要な役割を担っている。近年、腫瘍血管は正常血管とは形態や機能が大きく異なることが明らかになってきた。その異常な構造のため、抗癌剤は腫瘍の深部まで浸透せず、放射線治療も腫瘍内が低酸素状態のため効果が不十分となる。最近では腫瘍内の血管を根絶するよりも、分子標的治療薬を用いて腫瘍血管を正常化させる、腫瘍血管の正常化“normalization”が提唱されている。この概念をもとに、本研究では、腫瘍内に正常血管を再構築して抗腫瘍効果を得るさらに進んだ癌治療法の確立を目的として研究を行った。

【対象材料および方法】

ヒト舌扁平上皮癌細胞 (SAS) を SCID マウスの背部皮下に移植し、ヒト舌癌担癌マウスを作製した。まず、腫瘍血管を退縮させるために、CDDP を腹腔内に投与した。その後、腫瘍壊死層内にヒト血管内皮細胞 (HMVEC)、Angiopoietin-1、Matrigel を混合投与した。経時的にトマトレクチンを尾静脈より投与し、全身の血管を標識した後、灌流固定を行い、腫瘍を摘出、各種マーカーによる蛍光免疫染色を重ねて、共焦点レーザー顕微鏡で血管退縮過程、再生過程を観察した。

【結果】

まず、坦癌マウスに CDDP を投与し、腫瘍血管の退縮過程を経時的に観察した。腫瘍壊死層に向かう血管は、透過性が亢進し血管が破綻していた。また、腫瘍壊死層内の血管は段階を踏んで退縮し、最終的には内皮細胞、周皮細胞が壊死し、基底細胞のみが残存していた。この残存した基底膜を血管再生の足場として、血管の再生を試みた。腫瘍壊死層内に HMVEC、Angiopoietin-1、Matrigel を投与すると、14 日目には壊死層内に再生したと思われる血管が確認できた。

【考察】

CDDP の投与により腫瘍壊死層が形成されると、血管は退縮していくことが分かった。CDDP による血管退縮過程において、最後まで残存している基底膜を含めて、正常血管再生の足場として利用し、腫瘍壊死層内に新生血管網を再構築することができた。さらにこの新生血管は、構造的に周皮細胞に覆われていることから、腫瘍血管よりも正常血管に類似した血管であると示唆された。また、この血管は、宿主側の血管と吻合し血流が再開していることも確認できた。以上の結果より、今後の研究が腫瘍内の低酸素化の改善、確実なドラッグデリバリーシステムの構築につながると示唆された。

【結論】

腫瘍内に正常血管を再構築することで、腫瘍の低酸素化の改善、ドラッグデリバリーシステムの構築につながり、さらには抗腫瘍効果が得られると考えられる。この腫瘍内血管再構築マウスモデルが新しい癌治療の発展、開発につながると考えている。