

氏名・(本籍)	佐野友昭(北海道)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	甲 第11号
学位授与の日付	平成4年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(課程博士)
学位論文題目	実験的腫瘍形成過程に関する放射線学的研究
論文審査委員	主査 教授 金子昌幸 副査 教授 賀來亨 副査 教授 村瀬博文

論文内容の要旨

I 緒言

クエン酸ガリウム(以下 ^{67}Ga と略す)が、悪性腫瘍ならびに炎症部に集積することは良く知られている。これらへの集積機構については、数多くの報告がなされているが、未だにそのメカニズムは明らかでない。しかし、臨床的には悪性腫瘍の診査・診断等に対して、欠くべからざる放射性医薬品であることは事実である。にもかかわらず、これまでに臨床分野に則した、シンチグラフィによる核医学的研究はほとんど無かった。そこで今回、著者は、小動物用に改良したピンホールコリメータを用いて、ハムスター頬嚢における実験的腫瘍の形成過程を ^{67}Ga 腫瘍シンチグラフィで経時的に観察した。得られたシンチグラム所見を肉眼的所見、組織学的所見、マイクロアンジオグラム所見と比較検討し、改良型ピンホールコリメータによる腫瘍シンチグラフィの有用性を検討した。

II 実験方法

1. 実験動物：生後8週齢で体重約110～130gの雄性ゴールデンハムスターを用いた。なお実験の間、固形飼料で飼育し、常時水を与えた。
2. 実験的腫瘍の作成：ハムスターの右側頬嚢に週3回、0.5% 9, 10-dimethyl 1, 2-

benzanthracen (以下DMBAと略す) ミネラルオイル溶液を塗布し、腫瘍を作成した。塗布は、実験開始後22週目まで行い、肉眼的に悪性を疑わせた時点で中止した。

3. 腫瘍形成過程の観察日：実験開始7週目から9, 11, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 24, 26そして28週目に行った。
4. 観察方法：観察は肉眼的観察, シンチグラフィによる観察, 組織学的観察ならびにマイクロアンジオグラフィによる観察をおこなった。またシンチグラフィは同一個体を用い, 他の観察には, 肉眼的に頬嚢粘膜の性状がシンチグラフィ群に類似したものをを用いた。

肉眼的観察は、ハムスターを麻酔下に頬嚢を反転させて、腫瘍の大きさや形状などを観察し、写真撮影を行った。シンチグラフィでの観察は、37MBq (1 ml中) の⁶⁷Ga を腹腔内に投与し、48時間後に、露出400, 撮像カウント400 Kc, 距離0 cm, イメージサイズ10 cmの条件で撮像した。撮像装置は、米国サール社製のLFOV型ガンマカメラと直径1.5mmのピンホールコリメータを用い、ハムスターの頭部と体部を規格化し、仰臥位にて観察した。組織学的観察は、摘出した頬嚢を通法にしたがいパラフィンで包埋し厚さ約5 μmの切片を作製した。染色法は、ヘマトキシリン・エオジン染色を用いた。マイクロアンジオグラフィによる観察は、ハムスターの心臓を麻酔下で露出し、左心室に翼状針(23G)を刺入し、生食にて駆血洗浄後、陽性造影剤(硫酸バリウム100 W/V%)を注入した。造影終了後、摘出した頬嚢はセロイジン包埋を施し、厚さ200 μmに薄切した。切片は管電圧10kVp, 管電流5 mA, 焦点-被写体間距離7 cm, 撮影時間20分で撮影し、マイクロアンジオグラムを作製した。

Ⅲ 実験結果

1. 肉眼所見：実験開始後7～11週目では発赤・腫脹を認めた。実験開始後13週目より小さな腫瘍の形成を認め始めた。実験開始後15週目より腫瘍は徐々に増大し、18週目には直径約2 mmを示した。実験開始後20週目では大きさに変化は認めないものの、その表面はやや粗造を呈した。腫瘍の大きさは、実験開始後22週目で直径約3 mmで悪性を疑わせ、24週目で約4 mm, 26週目で約6 mm, 28週目で約10 mmを示した。それらの表面は、いずれも凹凸不整であった。
2. シンチグラム所見：シンチグラム所見においては、実験開始後7～18週目までは、対照と同様に⁶⁷Gaの生理的集積を示すのみであり、特記すべき異常所見を認めなかった。

実験開始後20週目に軽度のびまん性異常集積を示し、22および24週目では境界不明瞭なもの、肉眼的所見と一致する異常集積を認めた。実験開始後26および28週目では境界明瞭な異常集積を認めた。

3. 組織学的所見：実験開始後7～13週目では上皮の肥厚増殖や錯角化を示した。実験開始後15週目では乳頭腫の形成を認めた。実験開始後20週目では上皮内癌との区別が困難な所見を示し、実験開始後22週目以降は、明らかな悪性の所見を示した。
4. マイクロアンジオグラム所見：実験開始後7～9週目では、特に異常な所見は認めなかった。実験開始後11週目より末梢部でわずかな血管の拡張を認め始め、その後血管の拡張は徐々に強くなった。実験開始後18週目以降は、基底部から腫瘤部へ向かって血管が放射状にのび、全体的な血管の拡張を認めた。また、血管の増殖も認めた。実験開始後24週目では、腫瘤部における血管は不定形かつ不規則な所見を呈した。実験開始後26および28週目においては、末梢での血管の拡張がより強くなった。

IV 考 察

ハムスター頬嚢は口腔と隔離されており、静的状態が確保できる部位にある。そのため、常に一定条件での撮像が可能であり、肉眼的所見とシンチグラム所見を比較検討するうえでは、最も適した部位であるといえる。

本研究は、ハムスター頬嚢における実験的腫瘍形成過程を主として ^{67}Ga 腫瘍シンチグラフィで経時的に観察し、得られた所見を他の所見と比較することを目的とした。実験的腫瘍形成過程における、小動物腫瘍シンチグラフィでの経時的観察は、肉眼的に腫瘤が直径4～6 mm以上の、ある程度の大きさであれば、肉眼的所見と一致したシンチグラム所見を得ることが可能であった。異常集積の辺縁の形態は、腫瘤の大きさに左右されると考えられた。組織学的に悪性を認めた時期では、シンチグラムにおいても、境界不明瞭であるものの異常集積を認め、ほぼ並行的な所見が得られると考えられた。マイクロアンジオグラム所見は、これら腫瘍組織への ^{67}Ga の取り込みを裏付けるうえで有用であると思われた。

V 結 論

1. 改良型ピンホールコリメータによる小動物腫瘍シンチグラフィは、腫瘍形成過程の経時的観察に対して有用であった。
2. 小動物腫瘍シンチグラフィにおいて、得られる異常集積部の辺縁の形態は、肉眼的腫

瘤の大きさが影響を与えた。

3. 小動物腫瘍シンチグラフィは、肉眼的にも、組織学的にも悪性を認めた時期に、ほぼ並行的なシンチグラム所見を示した。
4. マイクロアンジオグラム所見は、腫瘍組織への⁶⁷Gaの取り込みを裏付けるうえで有用であった。

論文審査の結果の要旨

小動物を用いた実験的腫瘍の形成過程については、以前より種々の方法で検索が成され、多くの点が解明されている。しかし、小動物の核医学装置が存在しなかったため、小動物における腫瘍シンチグラフィによる検索はほとんど認められなかった。

本論文は実験的腫瘍の形成過程を⁶⁷Ga-citrateによる腫瘍シンチグラフィで経日的に観察し、実験的研究における腫瘍シンチグラフィの有用性について検索した最初の論文である。

実験的腫瘍は0.5% DMBAを週3回の割合で塗布して作成したハムスター頬嚢癌である。肉眼的に悪性を疑わせる時期で塗布を中止し、その後の腫瘍発育の経日的変化を⁶⁷Ga-citrateによる腫瘍シンチグラフィで観察した。

腫瘍シンチグラフィでは実験開始後18週目までは特記すべき異常集積は認められず、20週目で軽度の異常集積が認められ始めた。実験開始後26週目以後から境界明瞭な異常集積として認められることが明らかになった。これらの集積は肉眼的所見、組織学的所見ならびにマイクロアンジオグラム所見と時期的に並行関係があるとともに、腫瘍の大きさが腫瘍シンチグラム像に影響することを明らかにした。

以上の内容は、小動物を用いた実験的研究に腫瘍シンチグラフィが有用であることを明らかにし、歯学に貢献するところが大きい。よつて、博士（歯学）の学位を授与するに値するものと認定する。