

研究速報

実験脳腫瘍の血液脳関門透過性

東京大学医学部脳神経外科¹⁾

帝京大学医学部脳神経外科²⁾

東京都立駒込病院脳神経外科³⁾

東京都臨床医学総合研究所放射線医学研究部⁴⁾

中込 忠好¹⁾ 田村 晃²⁾ 松谷 雅生³⁾ 長島 正³⁾
浅井 昭雄³⁾ 田中 秀樹¹⁾ 折井 弘武⁴⁾

（昭和59年12月13日受付）

Capillary Permeability in Experimental Brain Tumors

Tadayoshi Nakagomi¹⁾, Akira Tamura¹⁾, Masao Matsutani³⁾, Tadashi Nagashima³⁾,

Akio Asai³⁾, Hideki Tanaka¹⁾ and Hirotake Orii⁴⁾

1) Department of Neurosurgery, University of Tokyo

2) Department of Neurosurgery, Teikyo University School of Medicine

3) Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

4) Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

Research code No. : 705.9

Key Words : Capillary permeability, Experimental brain tumor,
¹⁴C- α -aminoisobutyric acid, ¹³¹I-human serum
albumin

In order to study the capillary permeability in experimental brain tumors of rats, double autoradiographic studies using ¹⁴C- α -aminoisobutyric acid (AIB) and ¹³¹I-human serum albumin (HSA), were performed. In all rats, ¹⁴C-AIB (100 μ Ci) was intravenously injected 10 min before decapitation. ¹³¹I-HSA (250 μ Ci) was given 10 min before decapitation in four animals (group 1) and one hour before in another four animals (group 2). Autoradiograms for ¹³¹I-HSA were exposed for initial one to two days after decapitation, while the exposure for ¹⁴C-AIB was delayed until 4 months later. In group 1, the distribution of HSA as well as AIB was quite similar to the tumor itself. In group 2, the distribution of AIB was similar to tumor, but the distribution of HSA was 1.7 fold larger than the tumor and expanded into the peritumoral region. These results that both tracers extravasated from the capillaries in the tumor itself and HSA diffused into the peritumoral region suggested that tumor induced brain edema was derived from tumor itself.

はじめに

Positron emission tomography や核磁気共鳴法による NMR-CT などの画像診断装置の開発は、脳腫瘍の循環、代謝動態の分析を可能ならしめたが、データ解析に必要な基礎研究、特に腫瘍内外における血液脳関門障害の資料はいまだ

十分ではない。今回、我々は脳腫瘍における血液脳関門の基礎的研究として、ラット移植グリオーマモデルにおいて半減期の異なる ¹⁴C- α -aminoisobutylic acid (AIB) と ¹³¹I-human serum albumin (HSA) を用いオートラジオグラフィー法による検討を行い、腫瘍内血管よりの血漿成分

の漏出, 拡散についての新知見を得たので報告する。

方 法

雄C.D. Fisher ラットに対して, ラットグリオーマ細胞(RG-12) 1×10^4 個を大脳基底核へ半定位的に接種して担瘤腫瘍ラットモデルを作製した。腫瘍接種後, 14—17日目(腫瘍3—5mm)にハロセン吸入麻酔下で股静脈にカテーテルを挿入し完全覚醒させ, $250 \mu\text{Ci}$ の ^{131}I -HSA および $100 \mu\text{Ci}$ の ^{14}C -AIB を注入した後断頭し, 剔出脳を凍結した。両トレーサーを断頭10分前に同時に投与した群4匹と, ^{131}I -HSA を1時間前に, ^{14}C -AIB を10分前に投与した群4匹の2群に分けた。脳の冠状断凍結切片よりオートラジオグラムを作製, 投与後24—48時間のオートラジオグラムよりHSAのとり込みを観察し, ^{131}I の影響のなくなった4

—5ヵ月後にAIB-オートラジオグラムを作製し検討した。

両群でそれぞれのトレーサー漏出パターンを比較するとともに, 鏡像切片をH-E染色を行い, オートラジオグラムと組織学的所見とを対比させた。

結 果

同時投与群におけるAIBとHSAの漏出部は組織標本での腫瘍部とはほぼ一致し, 4匹の平均では, 組織標本での腫瘍部に対するAIBの漏出部の面積比は0.97, またHSAの漏出部のそれは0.96であった(Fig. 1)。HSA 1時間前投与群では, HSAの漏出部の腫瘍部に対する面積比は1.70で, AIBの漏出部面積比(0.97)をこえて腫瘍周

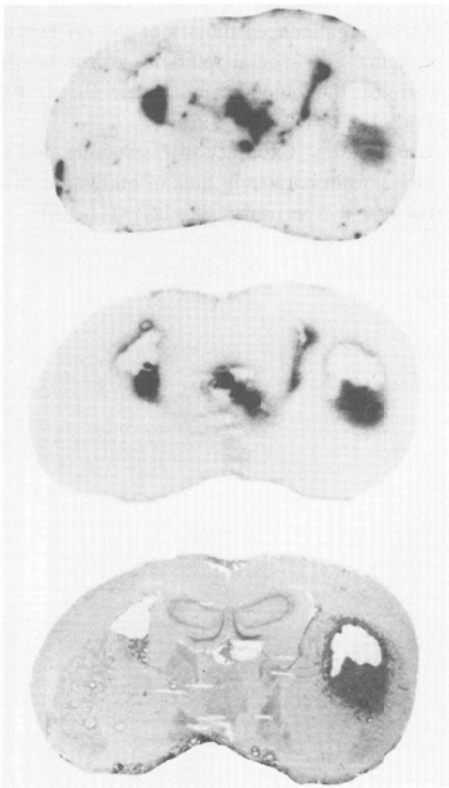


Fig. 1 The distribution of ^{131}I -HSF (upper) as well as ^{14}C -AIB (center) was quite similar to the tumor itself (lower) in rats to which both tracers were administered at the same time.

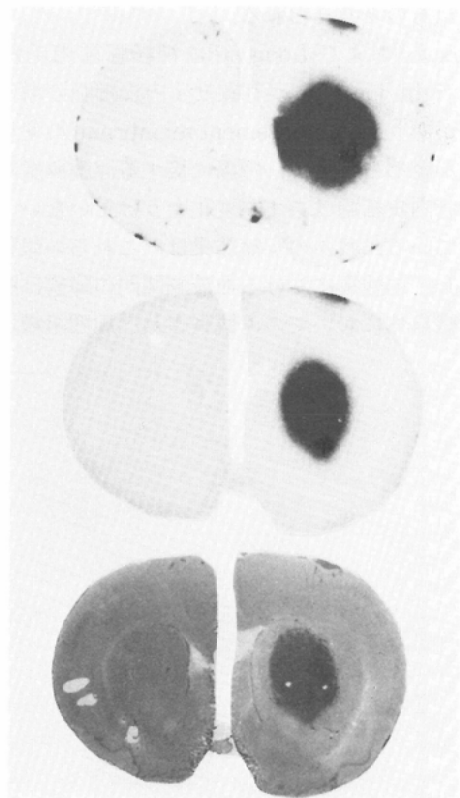


Fig. 2 The distribution of ^{14}C -AIB (center) was similar to the tumor (lower), but the distribution of ^{131}I -HSA (upper) was 1.7 fold larger than the tumor and expanded into the peritumoral region in rats to which ^{131}I -HSA was administered 1 hour before.

辺部に広がっていることが示された (Fig. 2).

考 察

AIB は脳の毛細血管透過性は極めて低いが、ひとたび通過するとただちに生細胞内に取りこまれ代謝されずに留まり、血管への逆移行は無視できるほど小さいため、血管透過性検索に優れた血中トレーサーとして用いられている¹⁾。AIB の漏出部が組織標本での腫瘍部と一致したことは、AIB は腫瘍実質内の血液脳関門の障害された部分から血管外に漏出し、腫瘍生組織に取り込まれたものと考えられる。一方、HSA に関しては、同時投与群では、組織標本での腫瘍部に一致し、HSA 1 時間前投与群では、明らかに腫瘍部を越えて広がっていることより、HSA は腫瘍実質部で血管外に漏出し、時間の経過とともに、周囲の脳組織に拡がったものと考えられる。

Cox ら²⁾および Long ら³⁾は神経膠腫内毛細血管は tight junction が存在せず内皮細胞の増殖や変形があり、また basement membrane の変形や断裂が認められるが、腫瘍に接する浮腫脳組織内の血管内皮細胞はあまり変化をうけていないと報告している。我々の実験結果は、これらの報告と一致し、脳腫瘍における血液脳関門の障害は脳腫瘍組織自体においてのみ観察され、周囲組織にお

いては障害されていないことを示しており、腫瘍性脳浮腫は、腫瘍実質内で血漿成分の血管外漏出がおり、周囲脳組織に拡がっていったとする考えの正しさを強く示唆するものである。さらに脳腫瘍の診断学的見地よりは、アイソトープ診断に際しては、アルブミントレーサーより、アミノ酸トレーサーの方が、腫瘍部分をより正確に描出することを示し、NMR-CT 診断においては、腫瘍内・外の水分含有域の解釈の一助となるものと考えられる。

本研究の一部は文部省科学研究費、および東京都臨床研究費の援助を受けました。

文 献

- 1) Blasberg, R. and Lajtha, A.: Substrate specificity of steady state amino acid uptake in mouse brain slices. *Arch. Biochem. Biophys.*, 112: 361—377, 1965
- 2) Cox, D.J., Pilkington, G.J. and Lantos, P.L.: The fine structure of blood vessels in ethylnitrosourea-induced tumors of the rat nervous system. With special reference to the breakdown of the blood-brain-barrier. *Br. J. Exp. Pathol.*, 57: 419—430, 1976
- 3) Long, D.M.: Capillary ultrastructure and the blood-brain barrier in human malignant brain tumors. *J. Neurosurg.*, 32: 127—144, 1970