

論文内容の要旨

【目的】

新たに考案したラット腹膜転移モデルに paclitaxel を腹腔内投与し、その腹膜浸透距離を検討した。

【方法】

Fischer 344 ラットの壁側腹膜を擦過した後に  $1 \times 10^6$  個の RCN-9 細胞を腹腔内投与すると、2 週間後に厚さ約 1mm の板状腹膜転移巣を形成するという、ラット腹膜転移モデルを樹立した。このラット腹膜転移モデルに paclitaxel の腹腔内投与 ( $60\text{mg}/\text{m}^2$ ) を施行した。paclitaxel の腹腔内投与は 1 週間間隔で 3 回行い、腹膜内投与後 0.5、1、2、7 日で腹膜の採取を行った。採取した腹膜に通常の HE 染色を行い、形成された板状転移巣の腫瘍厚を測定した。また TUNEL 法にて RCN-9 細胞の apoptosis を検出し、腹膜転移巣表面から TUNEL 陽性 RCN-9 細胞が集簇して出現している部分までの距離をもって薬剤浸透距離とした。

【結果】

各 paclitaxel 投与群の腫瘍厚は、どの群においても腹膜内投与後 0.5 日に比べ腹膜内投与後 7 日では有意に厚く観察された ( $p < 0.05$ )。また、薬剤浸透距離は、全ての paclitaxel 投与群において、投与後 0.5、1 日に比べ投与後 2 日では有意に深く ( $p < 0.05$ )、paclitaxel 1 回投与群では投与後 2 日で平均  $673\ \mu\text{m}$  の浸透距離を認めた。また全ての観察時点において、paclitaxel 3 回投与群は 1 回投与群に比べ薬剤浸透距離は有意に浅くなった ( $p < 0.01$ )

【考察】

本研究の結果、paclitaxel 腹腔内投与により腹膜表層の腫瘍細胞に apoptosis が誘導される事が判明し、paclitaxel の腹腔内投与による直接的な抗腫瘍効果が確認された。また腹腔内投与を施行した場合、腫瘍厚の範囲内の腫瘍細胞はダメージを受けるが、薬剤浸透距離より深い部分に存在する腫瘍細胞はダメージを受ける事なく、後に増大すると考えられる。よって複数回の腹腔内化学療法を行っても、薬剤浸透距離が腫瘍厚を上回るような薬剤濃度設定、投与方法の工夫を行わなければ腫瘍全体に薬剤が到達することはなく、腹腔内化学療法のみでは十分な治療効果が得られるとは言いがたい。つまり腹腔内化学療法単独での治療効果を得るためには、腹腔内腫瘍のサイズが大きな影響を与えると考えられた

【結論】

paclitaxel の転移腫瘍組織における薬剤浸透距離を新たに樹立したラット腹膜転移モデルを用いて測定した。その薬剤浸透距離は初回腹腔内投与時に最大を示し、平均  $673 \pm 142\ \mu\text{m}$  であった。また腹腔内化学療法単独での治療効果は、腹腔内腫瘍のサイズに大きく左右されると考えられた。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成 21 年 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 34 巻 第 1 号 平成 21 年 月 日 発行予定
	公 表 内 容	
	全 文	

氏 名 西 山 厚 子  
 学位の種類 博 士 (医学)  
 学位記番号 医 第 9 9 2 号  
 学位授与の日付 平 成 21 年 3 月 21 日  
 学位授与の要件 学位規程第 4 条第 1 項該当  
 学位論文題目 新たに作製したラット腹膜転移モデルを用いた paclitaxel 腹腔内投与の効果に関する検討

論文審査委員 (主 査) 教 授 塩 崎 均  
 (副主査) 教 授 伊 藤 浩 行  
 (副主査) 教 授 中 川 和 彦

## 論文審査結果の要旨

【はじめに】腹腔内化学療法には様々な薬剤が用いられており、近年では paclitaxel が有用であるという報告が散見される。しかし、その薬剤浸透距離に関する報告はない。よって本研究では新たに考案したラット腹膜転移モデルに paclitaxel を腹腔内投与し、その腹膜浸透距離を推測した。【方法】Fischer 344 ラットの壁側腹膜を擦過した後に  $1 \times 10^6$  個の RCN-9 細胞を腹腔内投与する事により、投与後 2 週間で厚さ約  $1000 \mu\text{m}$  の板状転移巣を形成するラット腹膜転移モデルを樹立した。このラット腹膜転移モデル対し paclitaxel の腹腔内投与 ( $60\text{mg}/\text{m}^2$ ) を 1 週間間隔で 3 回行い、腹膜内投与後 0.5, 1, 2, 7 日で腹膜の採取を行った。採取した腹膜に通常の HE 染色を行い形成された板状転移巣の腫瘍厚を測定した。また TUNEL 法にて RCN-9 細胞の apoptosis を検出し、腹膜転移巣表面から TUNEL 陽性 RCN-9 細胞が集簇して出現している部分までの距離をもって薬剤浸透距離とした。【結果】各 paclitaxel 投与群の腫瘍厚は、paclitaxel の投与回数にかかわらず、腹膜内投与後 0.5 日に比べ腹膜内投与後 7 日では有意に増大した ( $p < 0.05$ )。また、薬剤浸透距離は投与後 0.5, 1 日に比べ投与後 2 日では有意に深く ( $p < 0.05$ )、最長の浸透距離は paclitaxel 初回投与後 2 日で約  $673 \mu\text{m}$  であった。また薬剤浸透距離は、投与回数を重ねると有意に浅くなった ( $p < 0.01$ )。【考察】本研究の結果、paclitaxel 腹腔内投与により腹膜表層の腫瘍細胞に apoptosis が誘導される事が判明し、paclitaxel の腹腔内投与による直接的な抗腫瘍効果が確認された。また腹腔内投与を施行した場合、腫瘍の薬剤浸透距離範囲内の腫瘍細胞はダメージを受けるが、薬剤浸透距離より深い部分に存在する腫瘍細胞はダメージを受ける事なく、後に増大すると考えられる。よって複数回の腹腔内化学療法を行っても、薬剤浸透距離が腫瘍厚を上回るような投与方法の工夫を行わなければ腫瘍全体に薬剤が到達することはなく、腹腔内化学療法のみでは十分な治療効果が得られると

は言いがたい。つまり腹腔内化学療法単独での治療効果を得るためには、腹腔内腫瘍のサイズが大きな影響を与えたと考えられた。【まとめ】paclitaxel の転移腫瘍組織における薬剤浸透距離を、新たに樹立したラット腹膜転移モデルを用いて測定した。その薬剤浸透距離は初回腹腔内投与時に最大を示し、約  $673 \mu\text{m}$  であった。

本研究は腹腔内化学療法の Key Drug として有望な paclitaxel の腹腔内腫瘍に対する効果を示す範囲を、新たに作成したラット腹膜転移モデルを用いて初めて明らかにした学問的価値の高い仕事である。また今後の治療法開発方向を示唆する臨床的にも意義深いものであり、学位論文に値すると考えられる。