

本研究は腫瘍血管の漏出性および薬剤送達性に影響を与える因子について検討することを目的としており、難治性で予後が悪い膵臓癌および膠芽腫に着目している。本論文の第1章では膵臓癌の間質における薬剤の拡散に影響を与える因子について、第2章では膠芽腫の腫瘍血管における血管から組織への薬剤の漏出に影響を与える因子についてそれぞれ検討し、以下の結果を得ている。

第1章 線維化の顕著な新規動物腫瘍モデルにおける高分子薬剤の分布

- ヒト膵臓癌由来細胞株 BxPC-3 皮下移植モデルに対する fibroblast growth factor (FGF)-2 の添加は、腫瘍の最大断面全体に対する AZAN 陽性面積の割合を有意に増加させた。このことから、FGF-2 の添加が BxPC-3 皮下移植モデルにおいて線維化を亢進させることが示された。
- BxPC-3 皮下移植モデルにおいて、高分子薬剤の動態を模したトレーサーである fluorescein isothiocyanate (FITC)-dextran の腫瘍内分布を観察したところ、腫瘍の最大断面の単位面積あたりの FITC-dextran の平均輝度が FGF-2 添加群において無添加群と比較して有意に低下していた。このことから、FGF-2 の添加が高分子薬剤トレーサーの腫瘍内分布を阻害することが示された。
- BxPC-3 皮下移植モデルに対する FGF-2 の添加が腫瘍組織におけるコラーゲンを有意に増生させることを、コラーゲンに特異的に含まれるアミノ酸であるヒドロキシプロリンの組織含有量を指標として示した。また、FGF-2 の添加はヒアルロンンおよび腫瘍血管壁細胞の被覆には明らかな影響を与えなかった。さらに、FGF-2 の添加は腫瘍リンパ管新生を阻害したが、内腔の明らかなリンパ管の割合を減少させた。これらのことから、FGF-2 の添加によるコラーゲンの増生が線維化および腫瘍組織内の高分子薬剤分布阻害の主な原因になっていることが示唆された。

第2章 正常脳組織および脳腫瘍における podoplanin の血管透過性に対する作用

- マウス正常脳組織の免疫組織染色による検討で、血管内皮細胞および壁細胞を取り囲む層にアストロサイトのマーカーである glial fibrillary acidic protein と共染色される podoplanin (PDPN)陽性の細胞が存在していた。
- 脳血管において PDPN が血管の安定性に寄与しているか検討するため、一過性前脳(全脳)虚血により炎症を誘発したモデルに対して PDPN 中和抗体を投与したところ、PDPN 中和抗体投与群はコントロール IgG 投与群と比較して血管からのフィブリノーゲン漏

出頻度が有意に上昇していた。

- 膠芽腫における PDPN の発現を検討するため、膠芽腫由来細胞同所移植モデルにおいて免疫組織染色を行ったところ、正常な脳血管同様マウス PDPN 発現が腫瘍血管周囲において観察されたほか、腫瘍組織全体にヒトおよびマウス双方の PDPN 発現がみられた。
- *in vitro* において bone morphogenetic protein (BMP)シグナルの活性化がアストロサイト系の複数の細胞種において PDPN の発現を抑制することが示された。また、*in vivo* においては正常脳組織における脳血管周囲の PDPN 陽性アストロサイト近傍において、BMP シグナル活性化の指標であるリン酸化 Smad1/5 の染色性が減弱していた。これらの結果から、*in vitro* および *in vivo* 双方において、アストロサイト系の細胞における BMP シグナルの活性化が PDPN の発現を抑制することが示された。

以上、本論文は 2 つの章を通じて難治性が高く予後の悪い腫瘍に対する薬剤送達を阻む因子の機能および制御の一端を解明したものであり、薬剤送達性の低下が難治性の原因のひとつとして重要である可能性を提案している。本研究の成果は、難治性腫瘍に対する化学療法のみならず発展に貢献するものと考えられ、学位の授与に値すると思われる。