

氏名	亀山達弘
学位の種類	歯学博士
学位授与番号	博甲第817号
学位授与の日付	平成2年3月28日
学位授与の要件	歯学研究科歯学専攻（学位規則第5条第1項該当）
学位論文題目	DMBA誘発舌癌の間質微細血管構築に及ぼす放射線照射の影響に関する走査電顕的研究
論文審査委員	教授 岸 幹二    教授 永井教之    教授 西嶋克巳

### 学位論文内容の要旨

#### [緒言]

癌種の間質血管構築と癌細胞の放射線感受性との間には密接な関連性があると述べられている。すなわち放射線照射による血管構築の変化，癌細胞の胞巣構造の変動により，低酸素状態の癌細胞が再酸素化現象により再び活性化，放射線感受性の増加することが示唆されている。しかし放射線照射後の癌実質の経日的変化と間質血管構築との関連性についてはほとんど知られていない。

そこで本研究では，ハムスター舌にDMBAによる実験的扁平上皮癌を発生させ，X線局所照射後の間質血管系の経日的変化について，病理組織学および血管鑄型標本による走査電顕的に検索し，癌実質の経日的変化との関連性について検討した。

#### [実験材料および方法]

##### 1. 実験動物

実験動物は，生後4週齢の雄性ゴールデンハムスター50匹を用い，それぞれ25匹ずつ実験群と対照群とに分けた。実験群では，癌形成を確認した後X線照射を行った。照射後1，2，4，7日目に各5匹ずつ屠殺した。また対照群にもX線照射を行い，観察した。

##### 2. 発癌方法

発癌剤は，9, 10dimethyl-1, 2-benzanthracene (DMBA) を用い，毎週3回エチルエーテル麻酔下にて舌の左側前1/3部を歯科用クレンザーで数回擦過し，同時に1.0%DMBAアセトン溶液を塗布した。同部位が肉眼的に癌と考えられた時点で捺印式細胞診を行った。そしてClass IV以上を癌発生とし，擦過と塗布は中止した。

##### 3. X線局所照射方法

X線局所照射は，東芝製KXC-19型高電圧X線装置を用いた。照射条件は，焦点舌表面間距離50cm，管電圧200kVp，管電流25mAで，舌表面における総吸収線量20Gyの1回照射

射とした。

#### 4. 観察試料作製方法

光顕標本は、実験動物を屠殺断頭した後、舌を摘出し、10%中性緩衝ホルマリン溶液中で浸漬固定した。常法に従い前額断方向に連続的に切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し観察した。

レジン鑄型標本は、腹腔内麻酔下にて開胸し、左心室より大動脈弓までカテーテルを挿入、結紮固定した。1.0%ヘパリン含有生食水で血液を十分に灌流、駆血させた後、常温重合レジン(Mercocox)を一定圧にて注入した。レジン硬化後、舌根部より切り離し、20%KOH溶液中に約1週間浸漬し、周囲軟組織を腐蝕、除去した。流水下で洗浄した後、実体顕微鏡下で切り出し鑄型標本を完成させ、走査型電子顕微鏡(日立S-430)にて観察した。

[結果および考察]

##### 1. 正常舌のX線照射による経日的変化

走査電顕的に正常舌粘膜上皮下の血管構築は、水平、網状に広がる基底血管網より、毛細血管が上方に向かって立ち上がり、ヘヤピン状のループを形成し、規則正しく配列していた。X線照射後1~2日目では、ヘヤピン状の毛細血管ループの起始部で、著しい注入樹脂の溢流像が見られ、毛細血管ループの形態が不明瞭となり、毛細血管ループの先端部は瘤状となり、不正な血管径を示していた。照射後4日目では、毛細血管ループ構造は全く消失していた。基底血管には蛇行、屈曲がみられ、部分的には血管径は大きくなっていった。照射後7日目では、基底血管より多くの毛細血管が突出し、上皮側へ向かって走行する毛細血管が認められた。

##### 2. DMBA 誘発舌癌およびそのX線局所照射後の光顕的および走査電顕的所見

組織学的にDMBA誘発舌癌は、扁平上皮癌であった。走査電顕的にこの癌実質直下、または周囲間質の微細血管構築は、種々の形状の毛細血管が基底血管より密に立ち上がり、互いに癒合、錯走して集合性あるいは分散していた。これらを構成している毛細血管構築は、網状構築、バスケット状構築、樹枝状構築の3タイプに分けられた。

X線照射後1~2日目では、毛細血管構築の著しい崩壊像が見られ、毛細血管ループや網状構築、樹枝状構築の崩壊や瘤状の注入樹脂の溢流像が見られた。照射後4日目では、基底血管が露出する所見も見られた。照射後7日目では、種々の太さの毛細血管が、蛇行、屈曲あるいは部分的に結節状をなして網状に分布し、新生血管と思われる棍棒状の突出像が見られた。光顕的に照射後7日目に見られる癌組織直下の多数の毛細血管はこれら毛細血管網に一致すると考えられた。

本研究より、照射後の毛細血管再生が癌細胞の再酸素化に重要な因子となり、癌細胞の放射線感受性に影響する可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は血管鑄型標本により正常舌粘膜の毛細血管像と誘発舌癌の間質微細血管構築の放射線照射後の変化を組織標本と対比させ立体的に観察，検討したものである。とくに癌種の間質血管構築と癌細胞の放射線感受性との間に密接な関連性があることを示し，照射後の癌細胞の再酸素化が毛細血管再生に負う所が大きいことを形態学的，組織学的に明らかにしている。本知見は臨床上重要な知見であり，本研究は歯学博士の学位を得る資格があると認める。