

平成 21 年 3 月

# Mamun Mahabub Hasan 学位論文審査要旨

主 査 大 濱 榮 作

副主査 中 島 健 二

同 渡 辺 高 志

## 主論文

Cerebral ischemia promotes rich pseudopalisading necrosis in the rat C6 glioblastoma model

(ラット C6 膠芽腫モデルにおいて脳虚血は豊富な偽柵状配列構造を伴う壊死巣を形成する)

(著者：Mamun Mahabub Hasan、紙谷秀規、木下雄介、田渕貞治、Brian Wasita、渡辺高志)

平成 21 年 Neurologia medico-chirurgica 掲載予定

# 学 位 論 文 要 旨

Cerebral ischemia promotes rich pseudopalisading necrosis in the rat C6 glioblastoma model

(ラット C6 膠芽腫モデルにおいて脳虚血は豊富な偽柵状配列構造を伴う壊死巣を形成する)

一般に脳虚血は腫瘍細胞の形態に影響を与え、虚血巣は腫瘍細胞の増殖を増強することが知られている。本研究では、ラット C6 膠腫細胞を移植した近傍領域に、中大脳動脈閉塞により脳梗塞を作製し、虚血を伴わないラット C6 膠腫細胞移植群と比較することにより、組織学的変化を含めた膠芽腫増殖への影響を検討した。

## 方 法

体重 250~300 g の Wistar ラット 39 匹を 2 群に分けた。全てのラットの大脳皮質下にラット C6 膠腫細胞を移植し、17 匹は 4 日目に中大脳動脈閉塞により脳梗塞を作製（虚血群）し、17 匹は脳梗塞を作製せず観察した（コントロール群）。両群とも移植から 10 日後に 10% フォルマリン液により灌流固定し、脳内の腫瘍容積を計測した。また、組織学的検索と共に、vascular endothelial growth factor (VEGF) および hypoxic inducible factor 1 (HIF-1) の抗体を用いて免疫組織化学的に検討した。

## 結 果

虚血群における平均腫瘍容積は  $10.5 \pm 0.59 \text{ mm}^3$  であり、コントロール群の  $6.9 \pm 0.93 \text{ mm}^3$  に比し有意に増大していた。虚血群において最も顕著であった組織学的特徴は、壊死とその周囲の豊富な偽柵状配列形成であった。免疫組織化学的検索では、虚血群での偽柵状配列周囲において、VEGF と HIF-1 が顕著に陽性であった。

## 考 察

本研究で、脳虚血負荷したラット C6 膠腫細胞の移植モデルにおいて、腫瘍容積の増大と、ヒト膠芽腫に特徴的な偽柵状配列構造を伴う壊死巣を形成することが明らかとなった。VEGF や HIF-1 の発現は、毛細血管増生と低酸素状態での偽柵状配列形成を誘導すると考えられ、本研究でみとめられた組織学的変化は、腫瘍細胞が脳内において境界を形成せずに浸潤し増

大するさいに重要な役割を持っていると考えられる。また、偽柵状配列構造を伴う壊死巣を含む腫瘍容積はコントロール群より容積を増大させることとなり、結果として、脳虚血負荷による VEGF や HIF-1 の発現が腫瘍増大に関与していることを示唆している。

## 結 論

ラット C6 膠腫細胞脳内移植モデルにおいて、脳虚血負荷により腫瘍容積が増大し、組織学的にヒト膠芽腫と同様の偽柵状配列構造を伴う壊死巣が形成された。ラット C6 膠腫細胞の脳内移植後に脳虚血を負荷することにより、膠芽腫モデルの作製に成功した。