

VX-2 担癌家兎の ^{99m}Tc -リン酸化合物の腫瘍集積に対する ビスフォスフォネートの影響に関する実験的研究

大塚 信 昭

Experimental study of anti-extraosseous accumulation effect by Bisphosphonate on ^{99m}Tc -phosphonous compounds in VX-2 bearing rabbits

Nobuaki OTSUKA

キーワード: VX-2 cancer, ^{99m}Tc -HMDP, Bisphosphonate

概 要

^{99m}Tc -リン酸化合物は腫瘍への骨外集積を呈することが知られており、壊死細胞との親和性や癌細胞そのものへの親和性などが示唆されるが明瞭な原因は不明である。そこで高カルシウム (Ca) 血症モデルの VX-2 担癌家兎を用いて ^{99m}Tc -hydroxymethylene disphosphonate (HMDP) の腫瘍集積性を検討した。

VX-2 癌は大腿筋移植後 2 週目の高 Ca 血症を呈していない時期に ^{99m}Tc -HMDP の腫瘍集積が認められた。一方、骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネート投与にて VX-2 癌移植後 2 週目の腫瘍集積はビスフォスフォネート未治療群に比して有意に低下を示した。また、 μCT による検討にてビスフォスフォネートは腫瘍の微小石灰化を抑制することが示された。

このことより、 ^{99m}Tc -HMDP の腫瘍への骨外集積は VX-2 癌よりの溶骨性物質の産生に基づく異所性石灰化の可能性が示唆され、ビスフォスフォネートによる腫瘍内石灰化抑制効果が示された。

目 的

骨シンチグラフィ製剤である ^{99m}Tc -リン酸化合物の骨外集積は種々の疾患や病態で観察されるものの原発腫瘍への集積は頻度が低く、集積機序は不明な点が多い。今回我々は VX-2 癌を、家兎の大腿部に移植し、 ^{99m}Tc -hydroxymethylene disphosphonate (HMDP) の腫瘍集積を正常 Ca レベル時の移植後 2 週目にて検討をおこない、あわせて高 Ca 血症治療剤であり、骨吸収抑制薬として開発されているビスフォスフォネート (BP) 投与による ^{99m}Tc -HMDP の腫瘍集積の変化を検討することにより腫瘍への ^{99m}Tc -リン酸化合物の骨外集積の機序を推測した。

材料と方法

A. 実験動物: 実験動物には体重 2.5~3.0kg の白色家兎 8 羽を用いた。

- B. 使用した家兎腫瘍およびその大腿骨軟部への移植方法: 家兎腫瘍として Shope-Virus 由来の扁平上皮癌 VX-2 を用いた。担癌家兎から VX-2 癌を無菌的に取り出し、20%細胞浮遊液とした。この20%細胞浮遊液0.1mlを家兎大腿筋部に移植し、2週後の VX-2 担癌家兎を実験に用いた。
- C. 大腿部腫瘍への骨シンチグラフィの骨外集積の検討

1. 骨シンチグラフィ: 骨シンチグラフィは ^{99m}Tc -HMDP 投与後 5 時間以内に腹臥位にて撮影をおこなった。なお対側大腿部の軟部組織に対する腫瘍集積比を半定量的に評価した。また、投与する HMDP のリガンド量と ^{99m}Tc の activity を減じて高 Ca 血症時におけるコロイド形成による肝・脾への ^{99m}Tc -HMDP の集積を除外した。
2. ビスフォスフォネート投与群における骨シンチグラフィの軟部腫瘍集積の変化: ビスフォスフォネート (BP) としてアレンドロネート (帝人) を体重 1 kg あたり 2 mg を移植時に皮下注射 (4 羽) にて投与し、BP 非投与群 (4

(平成16年10月13日受理)

川崎医療福祉大学 放射線技術科

Department of Radiological Technology, Kawasaki College of Allied Health Professions

羽)との ^{99m}Tc -HMDPの軟部腫瘍集積を比較検討した。

3. μCT による腫瘍の微小石灰化の検出：日鉄社製エレスキャンを用いて担癌家兎より取り出した腫瘍の約1gを内径1cm大のプラスチックチューブに封入しスライス厚 15μ にてスキャンし微小石灰化の有無をBP投与群と非投与群で検討した。

結 果

腫瘍径はVX-2癌移植後2週目で最小 $1.3 \times 1.0\text{cm}$ 、最大 $1.5 \times 2.0\text{cm}$ でありBP投与群、非投与群においても血中Caレベルは正常であり、腫瘍径にも有意差は認めなかった。腫瘍部と対側軟部組織(back ground)に関心領域を設定し、 ^{99m}Tc -HMDP投与5時間後における軟部組織に対する腫瘍集積比はBP非投与群にて 7.04 ± 2.70 、BP投与群で 2.23 ± 0.51 で、有意差を認め($P < 0.05$)、BPは ^{99m}Tc -HMDPの腫瘍集積を抑制することが示された(図1)。またVX-2癌移植後2

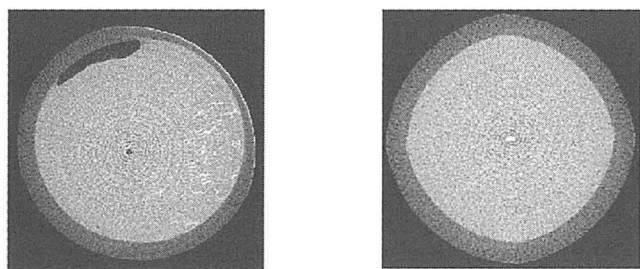


ビスフォスフォネート (-)

ビスフォスフォネート (+)

図1：ビスフォスフォネート非投与群では大腿軟部腫瘍への ^{99m}Tc -HMDPの骨外集積を認める。

一方、ビスフォスフォネート投与群では腫瘍への骨外集積はイメージ上明瞭でない。



ビスフォスフォネート (-)

ビスフォスフォネート (+)

図2： μCT による腫瘍の微小石灰化の検出

ビスフォスフォネート投与群では腫瘍内の微小石灰化が明らかでないのに対しビスフォスフォネート投与群では腫瘍内の石灰化を認める。

週目の壊死部のない腫瘍を摘出し μCT による腫瘍の微小石灰化を検出するとBP非投与群では腫瘍内の微小石灰化が検出されたのに対しBP投与群では明らかな石灰化は認められなかった(図2)。

考 察

VX-2癌は家兎の筋肉内移植により高Ca血症を惹き起こすことが知られており、高Ca血症のモデルとして研究に供されている^{1,2)}。高Ca血症は癌に一般的な代謝性合併症で、骨病変、または体液性因子に起因する骨破壊の増加によって生じる。高Ca血症は消化器症状、神経症状をきたし、致命的となり、BP治療が高Ca血症の第一の治療法である³⁾。また、BPによる骨転移治療実験では骨吸収を抑制するため骨転移の進展を抑制しうることが証明されている⁴⁾。

BPと類似した構造式を有する ^{99m}Tc -リン酸化合物は悪性腫瘍の骨転移診断に汎用されている⁵⁾。また、原発腫瘍への骨外集積を呈することも知られているが、その機序は不明の点が多いものの、腫瘍中のphosphatase活性の増加や癌細胞そのものへの親和性などが考えられている他、腫瘍内壊死巣のCaへの集積も可能性としてあげられている⁶⁾。

今回の大腿筋肉内へのVX-2癌移植ではBPによる抗腫瘍効果は明らかでないものの ^{99m}Tc -HMDPの腫瘍への集積が低下し得た。また、 μCT の検討では、 ^{99m}Tc -HMDPは腫瘍内の微小石灰化への集積の可能性を示唆し、BPは腫瘍の微小石灰化を抑制することが示された。このことにより、 ^{99m}Tc -HMDPの腫瘍への骨外集積はVX-2癌よりの溶骨性物質の産生に基づく異所性石灰化の可能性が示唆され、BPによる腫瘍内石灰化抑制効果が示された。

BPの治療への応用は似た構造を持つピロリン酸の軟部組織への石灰化を抑制することからはじまり⁷⁾、現在では骨粗鬆症や溶骨性骨転移の治療など主に骨吸収抑制剤として研究開発がなされてきた。しかし石灰化抑制は正常な骨化も抑制するため広く臨床応用されていないが⁸⁾、血管壁の石灰化を伴う動脈硬化の予防などBPの新たな治療領域の可能性をも示唆すると考えられる。

文 献

- 1) Enneking WF, Flynn L : Effects of VX-2 carcinoma implanted in bone in rabbits, Cancer Research 28 : 1007-1013, 1968
- 2) 大塚信昭, 福永仁夫, 森田陸司 : VX-2 担癌家兎における高

カルシウム血症の病態の核医学的検討 — 骨シンチグラフィと Photon Absorptiometry による評価 —, 医学と薬学 20(2) : 439—444, 1988

- 3) Nussbaum SR, Warrell RP, Jr Rude R, Glusman J, Bilezikian JP, Stewart AF, Stepanavage M, Sacco JF, Averbuch SD, Gertz BJ : Dose-response study of alendronate sodium for the treatment of cancer associated hypercalcemia, J Clin Oncol 11 : 1618—1623, 1993
- 4) Hall DG and Stoica G : Effect of the bisphosphonate risedronate on bone metastases in rat mammary adenocarcinoma model system, J Bone Miner Res 9, 221—230, 1994
- 5) 大塚信昭, 福永仁夫, 古川洋二, 田中啓幹 : 前立腺癌の骨転移における Early Whole Body 骨シンチグラフィの有用性について, 核医学 31(6) : 541—550, 1994
- 6) 大塚信昭, 福永仁夫, 森田浩一, 小野志磨人, 大海庸世, 山本晋一郎, 平野 寛, 森田陸司 : 高カルシウム血症を合併した原発性肝腫瘍に^{99m}Tc-MDP が集積した 2 例, 臨放 34 : 293—295, 1989
- 7) 森井浩世 監訳 : ビスフォスホネートと骨疾患 — 基礎から臨床へ —, 東京 : 医薬ジャーナル社, 2001
- 8) 小野加津広, 和田誠基 : ビスフォスホネートによる石灰化の調節, CLINICAL CALCIUM 14(6) : 60—63, 2004

