

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 425 号 氏名 清水 貴樹

### 学位請求論文

題名 放射線照射による髄膜バリア機構の破綻  
—腫瘍脊髄圧迫モデルマウスを用いた検討—  
掲載雑誌名 Clinical Orthopaedics & Related Reserch 掲載予定  
(令和 2 年 8 月オンライン掲載)

放射線療法は脊椎転移に対する主要な治療として広く行われているが、長期生存例では放射線治療後に腫瘍が再増悪し、疼痛や麻痺のために手術が必要となることがある。放射線照射後の脊椎腫瘍では、本来は腫瘍に対するバリア組織である硬膜への腫瘍浸潤をしばしば認め、その原因として放射線照射による髄膜バリア機構の破綻が推察された。本研究では、腫瘍脊髄圧迫モデルマウス及び電子顕微鏡を用い、本仮説を検証した。

10週齢のddY雌性マウスを用い、胸腰椎移行部へ20 Gyの単回照射を行う群（照射群）と0 Gyの照射を行う群（非照射群）に分けた。さらに照射群を照射後6週と12週の群に、非照射群を非照射後6週と12週の群に分けた。各群に対し、後方から椎弓を展開し、背側骨皮質を掘削して、マウス乳癌（MMT）または骨肉腫（LM8）腫瘍塊を移植した。生着した腫瘍が腹側皮質を穿破し、脊髄を圧迫して両後肢麻痺となった時点で屠殺した。各群10例ずつ標本作製し、HE染色を行って病理学的評価を行った。硬膜への腫瘍の浸潤度を、硬膜内浸潤なし（Grade 0）、硬膜内浸潤を認めるが硬膜の連続性が保たれている（Grade 1）、硬膜内浸潤を認め硬膜の連続性が破綻している（Grade 2）、の3段階に分けて評価した。また、照射後12週と非照射後12週のマウスを用い、走査電子顕微鏡および透過電子顕微鏡で硬膜を観察した。

各群（非照射後6週、照射後6週、非照射後12週、照射後12週）における硬膜への腫瘍浸潤度の分布は、MMT移植群でGrade 0 = (10, 8, 10, 5), Grade 1 = (0, 2, 0, 3), Grade 2 = (0, 0, 0, 2), LM8移植群でGrade 0 = (8, 7, 8, 3), Grade 1 = (2, 1, 2, 3), Grade 2 = (0, 2, 0, 4)であった。いずれの腫瘍においても非照射後12週と照射後12週の群間に腫瘍浸潤度の有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。走査電子顕微鏡を用いた硬膜表面の観察では、照射群の硬膜表面に欠損孔を認め、構成するコラーゲン線維の変性が確認された。透過電子顕微鏡での観察では、硬膜の層構造が照射群では不整となっており、コラーゲン線維の配列異常も認められた。

放射線照射後のマウス髄膜において、腫瘍の硬膜内浸潤の増加と硬膜微細構造の異常が確認され、放射線照射による髄膜バリア機構の破綻が示唆された。

審査の結果、学位授与に適切な論文であると判断した。