

氏名	参丹格日楽
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4618 号
学位授与の日付	平成24年9月27日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Combining poly-arginine with the hydrophobic counter-anion 4-(1-pyrenyl)-butyric acid for protein transduction in transdermal delivery
(ポリアルギニン付加のハイドロキノロンとピレンブチレイトの組み合わせを用いたタンパク質導入法による経皮的導入法)

論文審査委員 教授 岩月 啓氏 教授 四方 賢一 准教授 大橋 俊孝

学位論文内容の要旨

経皮吸収型ドラッグデリバリーシステムは、その投与ルートの特徴を生かした薬物吸収システムとして幅広い領域で用いられている。しかしながら、本来皮膚が持つバリア機能によって薬物吸収が高度に制限され、新しい経皮的投与方法の登場が望まれている。皮膚よりの吸収が困難な薬剤として、水溶性薬剤や分子量 500Da を超えるものが挙げられる。それらを改善する目的にて、今回我々は、タンパク質導入法と呼ばれる 11 個のアルギニンからなる細胞膜通過ペプチドを用いた経皮的導入法を行い、導入後の皮内での拡散性を高めるためにピレンブチレイト試薬にて前処理を行う手法を確立した。細胞膜通過ペプチド結合のタンパク質をピレンブチレイトで前処理した後に経皮的に導入したところ、皮内すべての層にタンパク質が導入される事を確認した。また美白効果を呈するハイドロキノロンと細胞膜通過ペプチドを結合させ、モルモット日焼けモデルを用いて美白効果を確認した。

論文審査結果の要旨

本研究は、経皮吸収型ドラッグデリバリーシステムを、メラニン合成抑制作用のあるハイドロキノロンと組み合わせ、さらにピレンブチレイト (PB) 前処理をすることによって効率よく、組織内および細胞内に拡散させる試みである。蛋白導入法として用いられている 11 個のアルギニンを結合させた細胞膜通過ペプチドに、チロシナーゼ活性抑制効果のあるハイドロキノロンを結合させ、PB 前処置したメラノーマ細胞株 B16 およびモルモット皮膚における組織・細胞内への浸透を観察した。さらに、褐色モルモットの紫外線日焼けモデルを用いて、合成したハイドロキノロン化合物によるメラニン減少効果を肉眼的、組織学的に証明した。

本研究は、メラニン合成抑制と表皮外排泄に美白効果おける重要な知見を含んでいる。予備審査における質疑応答から、本研究者はこの研究の意義を理解し、主体的に研究に取り組んできたと判断した。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。