

氏名	荒木 知哉
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬科学
学位記授与番号	博甲第 5334 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 薬科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	Paclitaxel内封ポリマーナノ粒子製剤の薬物放出特性の最適化ならびに光増感剤内封ポリマーナノ粒子製剤を用いた光誘発型の腫瘍内血管透過性亢進技術の確立に関する研究
論文審査委員	教授 狩野 光伸 (主査) 教授 成松 鎮雄 准教授 上田 真史

学位論文内容の要旨

本研究では、ナノ粒子製剤を用いたがん化学療法の治療効果を改善することを目的に、ナノ粒子製剤からの薬物放出特性の最適化と、ナノ粒子製剤の腫瘍組織送達効率の改善を試み、種々の評価を行った。

まず、難水溶性抗がん剤である Paclitaxel (PTX) を用いた有効かつ安全ながん化学療法を達成する為、Polyethylene glycol (PEG) を親水部に、Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) を疎水部に持つ両親媒性のブロック共重合体 (PLGA-PEG) を用いて、適切な PTX 放出特性を有した新規 PTX 内封ポリマーナノ粒子製剤 (PLGA PN-PTX) の調製を試みた。その機能性を多面的に評価した結果、固形がんモデルマウスに静脈内投与した PLGA PN-PTX は、腫瘍組織へ移行した後、腫瘍組織局所において比較的速やかに PTX を放出することで、高い抗腫瘍効果を発揮可能であることが確認され、PLGA PN-PTX が有用な新規 PTX 製剤となり得ることが明らかとなった。

一方、構造的に安定で、かつ透過性が低い血管を有するがん種においては、ナノ粒子の腫瘍組織への移行が起こりにくい為に、十分な治療効果が得られないことが知られている。そのようながん種においては、治療効果向上の為にナノ粒子製剤の腫瘍組織送達効率を改善する必要があると考えられる。そこで次に、血管透過性が低い固形がんへのナノ粒子送達効率を改善することを目的に、光増感剤の投与と腫瘍組織への光照射から成る光誘発型の前処置 (PVT) が、その後投与したナノ粒子製剤の腫瘍組織移行性や抗腫瘍効果に及ぼす影

響を評価すると共に、その作用機序の解明を試みた。その結果、血管透過性が低い固形がんモデルマウスに対して PVT を施すと、腫瘍内の壁細胞被覆を伴った血管が減少し、血管透過性が亢進することで、その後に投与したナノ粒子製剤の腫瘍組織移行量が増大した結果、抗腫瘍効果が有意に増強されることが明らかとなった。一方、血管透過性が高い固形がんモデルマウスに PVT を施した場合、腫瘍内の血管内皮細胞のアポトーシス、及び血栓形成が誘導され、腫瘍内の血管密度が減少した結果、その周辺に存在していたがん細胞のアポトーシスを引き起こすこととなり、PVT 単独で腫瘍増殖が強く抑制されることが明らかとなった。これらの結果から、PVT が、血管透過性が低い固形がんへのナノ粒子送達効率を改善し、その抗腫瘍効果を増強する作用を示すことに加え、様々な固形がんに対して腫瘍増殖を抑制する作用を示す、有用な処置となり得ることが明らかとなった。

以上、本研究により得られた結果は、ナノ粒子製剤を用いたがん化学療法の治療成績の更なる改善を目指す上で、腫瘍組織局所における内封薬物の放出性や腫瘍組織内の微小環境に依存したナノ粒子の局所動態といった、ミクロな観点からの動態制御が極めて重要であることを示す有益な知見であると考えている。

論文審査結果の要旨

提出された論文については、審査委員会で評価基準に照らして査読の結果、主に下記のコメントに対して対応を求めた。1. 第一章、第二章ともに、何が新規性のポイントなのかを明らかに記述されたい。そのうえで、文中の関連する箇所においても、この新規性を際立たせるように記述し、またその新規性が研究結果によって証明されているという形に書き改められたい。考察・結論は今回のデータに基づいてどれほど結論の断言が可能か、あるいは結果の適応・応用可能範囲について限界の考察を追加する必要がある。2. 全体に簡潔な文章にすべき。3. 考察の中に、予備実験の結果や更なる実験結果が示されている箇所が多い。これは可能な限り本文に記述すべきである。4. Introduction で紹介されている Active targeting について、これを今回の研究にも導入した場合の有効性の有無について、考察に追記されたい。5. 薬剤投与開始時の腫瘍体積が実験によって差があるが、変化させた理由は何か。また得られた実験結果はそれを調べた時の腫瘍体積のみで得られるわけではなく、一般的なものと理解してよいか。7. PLGA-PN-PTX と PVT の組合せでどんな結果が得られるのか、検討しなかったのか。8. 今回の PDT の新規応用法に関する知見が、ほかのがんに対しても「一般化できる可能性」と「一般化できない可能性」について考察を加えられたい。

以上に対して、十分な対応と改善がなされたため、合格と判断した。