

| | | | |
|---------|--|--------|----------|
| 氏名 | 横江 淳一 | | |
| 授与した学位 | 博士 | | |
| 専攻分野の名称 | 薬学 | | |
| 学位記授与番号 | 博甲第 3607 号 | | |
| 学位授与の日付 | 平成 20 年 3 月 25 日 | | |
| 学位授与の要件 | 博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 1 項該当) | | |
| 学位論文の題目 | アルブミン修飾を利用した新規ドキシソルビシン内封リポソーム製剤 の設計及びその体内動態特性に関する研究 | | |
| 論文審査委員 | 教授 木村 聡城郎 | 教授 勝 孝 | 教授 黒崎 勇二 |

学位論文内容の要旨

本研究では、微粒子製剤の中でも DDS キャリアーとして汎用されているポリエチレングリコール修飾リポソーム (PEG リポソーム) の更なる改良を目的として、生体内因性タンパク質であるアルブミンを用いた新規リポソームの製剤設計開発を行った。また、内封する薬物として抗ガン剤ドキシソルビシン (DXR) を用い、その体内動態特性、及び抗腫瘍効果の検討を行い、DXR 内封アルブミン修飾 PEG リポソーム製剤の有用性を評価した。

まず、PEG リポソーム表面に対し、SPDP 試薬を用いた方法 (SPDP 法) によりアルブミンを修飾して調製したアルブミン修飾 PEG リポソームのラットにおける体内動態特性を評価したところ、アルブミン修飾により、血中滞留性が增大することが明らかになった。これは、アルブミン修飾により、PEG リポソーム表面へのオプソニン等の血清タンパク質の吸着量の減少により、肝臓への親和性が低下したことに起因することが推察された。また、DXR を封入して同様に評価した結果、アルブミン修飾により、ラット腫瘍組織への DXR の移行量の増大、及びマウスにおける抗腫瘍効果の増大も認められた。しかし、SPDP 法で調製したアルブミン修飾 PEG リポソームの血中滞留性はなお不十分であり、優れた血中滞留性を示すことの可能な、別の結合様式を探索した。その結果、著者は、SPDP 法を改良した新規結合方法である Modified SPDP 法を考案し、本法により調製したアルブミン修飾 PEG リポソームにおいて SPDP 法と同様に検討したところ、血中滞留性、腫瘍組織への移行性、及び抗腫瘍効果のいずれも SPDP 法より優れており、Modified SPDP 法の有用性を明らかにした。

以上、著者は、DXR 封入アルブミン修飾 PEG リポソームの製剤設計には、アルブミンの結合様式の最適化が重要であり、Modified SPDP 法が有用な方法の一つであることを示すことができた。これらの知見は、最適な DXR 内封アルブミン修飾 PEG リポソーム製剤を合理的に創製するための有益な基礎的情報を提供するものと考えられる。

論文審査結果の要旨

本論文では、微粒子製剤の中でも DDS キャリアーとして汎用されているポリエチレングリコール修飾リポソーム (PEG リポソーム) の更なる改良を目的として、生体内因性タンパク質であるアルブミンを用いた新規リポソームの製剤設計開発を行うとともに、内封する薬物として抗ガン剤ドキシソルビシン (DXR) を用い、その体内動態特性及び抗腫瘍効果の検討を行い、DXR 内封アルブミン修飾 PEG リポソーム製剤の有用性を評価した結果を論述している。

まず、PEG リポソーム表面に対し、SPDP 試薬を用いた方法 (SPDP 法) によりアルブミンを修飾して調製したアルブミン修飾 PEG リポソームのラットにおける体内動態特性を評価したところ、アルブミン修飾により、血中滞留性が增大することを明らかにし、その理由を明らかにした。また、DXR を封入して同様に評価した結果、アルブミン修飾により、ラット腫瘍組織への DXR の移行量の増大、及びマウスにおける抗腫瘍効果の増大を認めた。しかし、SPDP 法で調製したアルブミン修飾 PEG リポソームの血中滞留性が低く、優れた血中滞留性を示すことの可能な、別の結合様式を探索した。そこで著者は、SPDP 法を改良した新規結合方法である Modified SPDP 法を考案し、本法により調製したアルブミン修飾 PEG リポソームにおいて SPDP 法と同様に検討したところ、血中滞留性、腫瘍組織への移行性、及び抗腫瘍効果のいずれも SPDP 法より優れており、Modified SPDP 法の有用性を示した。

以上、本論文は、系統的な実験により得られた結果に基づいて解析した新規性に富む内容を論述したもので、DXR 封入アルブミン修飾 PEG リポソームの製剤設計には、アルブミンの結合様式の最適化が重要であり、Modified SPDP 法が有用な方法の一つであることを示した。これらの知見は、最適な DXR 内封アルブミン修飾 PEG リポソーム製剤を合理的に創製するための有益な基礎的情報を提供して、リポソームによる腫瘍組織への薬物ターゲティングの研究領域の進歩に貢献する内容であり、博士 (薬学) の論文として合格と判定する。