

氏名	美名口順
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 3803 号
学位授与の日付	平成 21 年 3 月 25 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 Transvascular accumulation of Sialyl Lewis X conjugated liposome in inflamed joints of collagen antibody-induced arthritic (CAIA) mice  
(シアリルルイスX結合リポソームはコラーゲン抗体誘導関節炎マウスにおいて血管から浸潤して炎症部位特異的に集積する)

論文審査委員 教授 松川 昭博 教授 尾崎 敏文 准教授 西田 圭一郎

#### 学位論文内容の要旨

シアリルルイス X 糖鎖 (SLX) と E-セレクトインの相互認識能を利用した標的特異的ドラッグデリバリーシステムの実現に向けて、関節炎モデルマウスにおける SLX リポソームの体内動態について検討した。in vivo イメージングにより、SLX リポソームは投与 1 時間後よりも 24 時間後で多く集積することがわかった。また、炎症の強度と集積量に相関関係があることが明らかになった。顕微鏡的には、SLX リポソームに内包した Cy3 シグナルが炎症関節内、特に炎症によって増殖した滑膜組織に観察された。また、SLX リポソーム投与後 1 時間では血管様に観察され、時間経過とともに血管周囲に広がって行く様子が観察された。さらに、SLX リポソームが E-セレクトイン陽性の血管内皮細胞と共局在していることが観察された。以上のことから SLX リポソームは活性化された血管内皮細胞を通じて炎症部位特異的に送達されていることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

効果的な薬剤のデリバリーシステム (DDS) の開発は極めて重要である。本研究は、シアリルルイス X 糖鎖 (SLX) と E-セレクトインの相互認識能を利用したアクティブターゲティング DDS を目指した研究である。炎症局所の血管内皮細胞は E-セレクトインを発現する。このため、本研究ではリポソーム表面に SLX 糖鎖を付加したリポソームを用い、関節炎モデルマウスにおける SLX リポソームの体内動態について検討した。その結果、SLX リポソームではリポソーム単体に較べて効率的に炎症局所に集積することを確認した。SLX リポソーム投与後 1 時間では血管様に観察され、リポソームが E-セレクトイン陽性血管内皮細胞と共局在していることを示した。SLX リポソームは、その後血管周囲に広がって行くことも確認し、SLX リポソームは血管内皮細胞を通じて炎症部位に効率に送達されることを見出した。加えてステロイド内封 SLX リポソームを用いた関節炎モデルでの治療効果を検討し、同 DDS システムの有効性を示唆する結果を得た。

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。