

氏名	吉澤 雄太		
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 4542 号		
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 23 日		
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科創薬生命科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)		
学位論文の題目	Paclitaxel の新規微粒子製剤化と血管新生阻害剤との併用によるがん化学療法の最適化を目指した基礎的研究		
論文審査委員	教授 黒崎 勇二	准教授 合葉 哲也	准教授 金 恵淑
	教授 檜垣 和孝		

#### 学位論文内容の要旨

本研究では、抗がん剤 Paclitaxel (PTX) の新規微粒子製剤の設計・開発を試み、耐性がんモデルを含めた固形がんモデルマウスにおける本製剤の有用性、並びに血管新生阻害剤との併用によるがん化学療法の最適化に関して多面的な評価を行った。

先ず、難水溶性である PTX を O/W 型エマルション、並びにリポソームに内封した微粒子製剤をそれぞれ調製した。両微粒子製剤について、正常ラット及び固形がんモデルマウスにおける体内動態特性、抗腫瘍効果を評価したところ、エマルション製剤の場合、有意な抗腫瘍効果を認めず、その理由として、PTX が投与後速やかにエマルションから放出されていることが挙げられることを示した。これに対して、リポソーム製剤の場合には PTX を比較的安定に保持可能であることを明らかにすると共に、リポソーム表面を Polyethylene glycol (PEG) 修飾することにより、リポソーム並びに PTX の血中滞留性を顕著に向上させることに成功した。これは、リポソームの細網内皮系組織 (肝臓・脾臓) への移行を促す血清タンパク質のリポソーム表面への吸着が、PEG により抑制された為、リポソームの細網内皮系組織への分布が顕著に抑制されたことによるものであると考えられた。また、こうした製剤の体内動態の改善に伴い、より多くの PTX が腫瘍組織へと送達され、高い腫瘍増殖抑制効果と延命効果へと繋がることを明らかにした。

次に、抗がん剤耐性の克服を念頭に P-糖タンパク質 (P-gp) 高発現がん細胞 (耐性株) を樹立し、それを用いて作製した固形がんモデルマウスにおける PTX 内封 PEG 修飾リポソーム製剤 (PL-PTX) の抗腫瘍効果を評価したところ、培養細胞を用いた *in vitro* 条件下における結果とは異なり、*in vivo* においては感受性株と同程度の高い *in vivo* 抗腫瘍効果が認められた。そこで著者は、その効果発現メカニズムの解明を目指し種々検討を加えたところ、がん細胞膜上に高発現した P-gp により排出を受けた PTX が腫瘍組織内の血管内皮細胞に対して強く作用し、血管新生が阻害された結果、腫瘍増殖の抑制へと繋がったことを示唆する結果を得た。これら一連の結果は、耐性克服を目的としたがん化学療法における PL-PTX の有用性を示唆すると共に、がん治療における標的として腫瘍内新生血管を選択することの合理性を示すものであった。

次に血管新生阻害剤 SU5416 を内封した PEG 修飾 O/W 型エマルション製剤 (PE-SU5416) と PL-PTX の併用療法に関して種々検討を加えたところ、PE-SU5416 を前投与することで、腫瘍内血管の構造的・機能的異常が一部改善される結果、その後投与する PL-PTX の腫瘍内分布挙動が向上し、抗腫瘍効果の増強に繋がるという非常に興味深い併用効果発現メカニズムを見出すに至った。

以上、本研究により得られた知見は、臨床成績の更なる向上が求められているがん治療において、抗がん剤耐性の克服を目指した新規治療戦略の立案、並びに抗がん剤と血管新生阻害剤の併用による最適ながん化学療法の確立を図る上で、非常に有益な基礎的情報を提供するものであると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

**論文の概要** 本論文は、抗がん剤 Paclitaxel (PTX) の新規微粒子製剤としてO/Wエマルジョンおよびリポソーム、さらにこれらのPEG修飾化製剤の設計・開発を試み、耐性がんモデルを含めた固形がんモデルマウスにおける本製剤の有用性、並びに血管新生阻害剤との併用によるがん化学療法の最適化に関して多面的な評価を行った研究である。PEG修飾化リポソームとすることにより、体内動態特性の改善に加え、P-糖タンパク質 (P-gp) 高発現がん細胞を移植したマウスにおいては、がん細胞膜上に高発現した P-gp により排出を受けた PTX が腫瘍組織内の血管内皮細胞に対して強く作用し、血管新生が阻害された結果、腫瘍増殖の抑制へと繋がることを示した。

**審査委員会** 上記日程 (12:45-14:25) で審査委員会を開催した。申請者によるPPTを用いた学位論文内容の説明 (25分間程度) の後、審査委員からの質問に申請者が答える形で審査を行った。

本論文は、新たながん治療標的として血管新生阻害剤と新規微粒子製剤の併用の有用性を提起する新規性の高い多数の知見を含む示唆に富むものである。実験方法評価系および実験結果には信頼性があり、引用文献に基づく議論や論理の展開も適切であると判断された。審査委員からの関連質問に対する申請者の回答や見解も的確なものと判断された。学位論文中の表現や図表も概ね適切であったが、薬物名の表記法、解析法および考察の一部追加が審査委員によって指摘された。申請者による指摘箇所の訂正の後、メール委員会で最終判定を協議 (平成24年1月30日) した。

**審査結果** 学位審査委員会は、本研究の製剤学およびがん治療分野における学術的意義は高く、本研究科で授与する博士 (薬学) の学位に値するものと判断し、審査合格と総意した。