

氏 名	貝 田 佐知子
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 3 3 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 3 年 3 月 1 0 日
学 位 論 文 題 目	Visible-drug delivery by supra-molecular nanocarriers directing to single-platformed diagnosis and therapy of pancreatic tumor model (単一プラットフォーム上に診断薬と治療薬を搭載した超分子ナノキャリアによる可視化ドラッグデリバリーの、膵癌モデルを用いた評価)
審 査 委 員	主 査 教 授 寺 田 智 祐 副 査 教 授 安 藤 朗 副 査 教 授 松 浦 博

論文内容要旨

*整理番号	638	(ふりがな) 氏名	(かいだ さちこ) 貝田 佐知子
学位論文題目	Visible-drug delivery by supra-molecular nanocarriers directing to single-platformed diagnosis and therapy of pancreatic tumor model (単一プラットフォーム上に診断薬と治療薬を搭載した超分子ナノキャリアによる可視化ドラッグデリバリーの、膵癌モデルを用いた評価。)		
<p>研究の目的</p> <p>癌治療において、治療薬や診断薬を癌特異的に送達することのできるドラッグデリバリーシステム(DDS)の開発は、薬剤の副作用を減少させ、かつ作用を増強させるために近年、注目されている。中でも薬剤内包高分子ミセルは、多種多様な薬剤の内包が可能であること、高い血中滞留性、安全性などから注目されており、既に抗癌剤内包ミセルのいくつかは臨床試験に進んでいる。しかし、送達された薬剤の動態は目に見えず、確かに送達されているか評価することはできないため、治療方針の変更には時間がかかるのが現状である。DDSにおいて、目に見える薬剤(visible-DDS)を開発することで、薬剤が確かに腫瘍に送達されていることをリアルタイムに確認できる安心感を医師や患者に与え、さらに従来 of 癌治療に比べ、早い段階で治療方針を決定する有力な手がかりとなる。そこで、抗癌剤と MRI 造影剤の両方を同時に内包した高分子ミセルを作成することで、visible-DDS という癌治療の新しい概念を確立することが本研究の目的である。</p> <p>方法</p> <p>既に当研究室で開発され、その効果と安全性が確立されている、DACHPt(活性型 oxaliplatin)内包高分子ミセルをモデルとし、作成段階で DACHPt に、広く臨床使用されている MRI 造影剤である、Gd-DTPA を反応、結合させ、両薬剤に高分子ポリマーを混合し、自己凝集作用により DACHPt/Gd-DTPA 内包高分子ミセルを作成した。当該ミセルの特性分析、毒性評価を行い、安全性を確認した後、担癌マウスに投与した。担癌マウスは初め、マウス大腸癌(C26)皮下移植モデルを作成し、そこにミセルを尾静脈投与して、MRI 造影効果と抗癌効果を確認した。次に、ヒト膵臓癌(BxPC3)同所(膵内)移植モデルを作成し、同様の方法で MRI 造影効果と抗腫瘍効果を確認した。さらに、同所移植モデルの腫瘍内に両薬剤が確かに同時に局在することを証明するため、日本最大の電子ビーム加速施設：SPring8 において、蛍光 X 線解析法で Pt 原子および Gd 原子の腫瘍内存在を確認した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

結果

DACHPt/Gd-DTPA 内包高分子ミセルは、大きさが 30~40nm で単分散であり、この大きさは、Enhanced Permeability and Retention (EPR)効果といわれる、30~100nm サイズのナノ粒子は、腫瘍内の leaky な血管内皮から漏れだし、腫瘍内部に移行し、さらに腫瘍内のリンパドレナージ機能が乏しいためにそこにとどまるという効果を利用して、腫瘍内に選択的に送達できるサイズであった。また、血中滞留性もフリーの薬剤に比べて有意に長く滞留することや、内包する薬剤が徐々にリリースされる特性も確認できた。特に興味深いのは、MRI 造影剤の造影能力の指標である「緩和能」という値が、フリーの Gd-DTPA ($3.4 \text{ mM}^{-1}\text{S}^{-1}$) に比べて 20 倍もの高い値 ($80.7 \text{ mM}^{-1}\text{S}^{-1}$) を示した。これはミセル内部で Gd-DTPA 分子が高分子ポリマーと結合することで固定化され、その物理的特性が変化するためと考えられた。また *in vitro* 試験での制癌作用の評価では、ミセルは同濃度の oxaliplatin と比べ遜色ない制癌作用を有することがわかった。

これらの特性解析結果をふまえ、マウス大腸癌細胞皮下移植モデルにおいてミセルを 2 日おきに 3 回投与したところ、control 群および oxaliplatin 投与群に比べ、有意に腫瘍の成長を抑制した。また MRI 造影効果も同濃度の Gd-DTPA 投与群に比べ、造影効果は有意に高く、また 4 時間以上持続した。ヒト膵癌同所移植モデルにおいても、MRI 造影効果は著明で、腫瘍部位では強く、かつ長時間造影効果を認めた。これにより、膵腫瘍部位と他の健全な臓器との区別が容易となった。また、ヒト膵癌細胞皮下移植モデルに当該ミセルを 2 日おきに 3 回投与したところ、control 群および oxaliplatin 投与群に比べ、有意に腫瘍の成長を抑制した。SPRING8 での蛍光 X 線解析では、腫瘍内に Pt および Gd が選択的に取り込まれており、両薬剤が co-localize されているのが一目で分かる結果であった。

考察

当該ミセルは内包する両薬剤が効果的に腫瘍内に送達されたことに加え、緩和能が Gd-DTPA よりも格段に高いために、少量の Gd-DTPA でも強力な造影効果が得られたと考えられる。さらに印象的であったのは、難治性消化器癌の代表である膵臓癌に対し、著明な制癌作用と選択的 MRI 造影効果を示したことである。膵臓は後腹膜臓器で深部に位置するため、他臓器との判別が困難である。また膵臓は病理学的に低分化癌が多く、繊維化しており乏血管性であるため、ナノ粒子をデリバリーすることは困難な腫瘍とされてきた。しかし今回の研究では、その腫瘍にも効果的に両薬剤が送達されていることが証明され、この結果は画期的であると思われる。

結論

DACHPt/Gd-DTPA 内包ミセルは、腫瘍に選択的に治療薬と診断薬を送達する「目に見える DDS」という新しい概念を打ち立て、次世代の癌治療薬として臨床応用が期待されるナノデバイスである。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	638	氏名	貝田 佐知子
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11 ポイント、600 字以内で作成のこと。)</p> <p>抗がん剤を特異的にがん細胞へ送達し、有効性の向上と副作用の減少を目指す DDS 製剤の開発が求められている。本論文では、抗癌剤と MRI 造影剤の両方を同時に内包した高分子ミセルを新規に作成し、visible-DDS という癌治療の新しい概念の確立を試みた。その結果、活性型オキサリプラチンと MRI 造影剤として臨床で幅広く使われている Gd-DTPA を内包した高分子ミセルの作成に成功した。さらに、種々の実験手法を用いて、当該高分子ミセルの血中滞留性が上昇していること、in vitro 並びに in vivo で制癌作用を示すことを明らかにした。とくに興味深いことに、難治性消化器癌の代表である膵臓癌に対し、当該高分子ミセルは著明な制癌作用と選択的な MRI 造影効果を示すことを実証し、当初の目的である visible-DDS の確立に見事に成功した。</p> <p>今後、本 DDS 製剤の臨床応用や更なる改良を行うことによって、治療成績の向上に寄与する新しい抗癌剤の開発に繋がると考えられた。</p> <p>従って、本論文は、抗癌剤の DDS 戦略に新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 509 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 23 年 / 月 27 日)</p>			