

## 論文の内容の要旨

論文題目 The Study on Nano-structured Materials for Drug Delivery System in Non-invasive Cancer Therapy

(非侵襲的癌治療におけるドラッグデリバリーシステムの為のナノ組織化材料に関する研究)

西山伸宏

近年、生体あるいはその構成要素（タンパク質、細胞など）とのインターフェースで機能するバイオマテリアルが非常に高い関心を集めている。その中で薬物を作用部位に望ましい濃度で送りこむことを目的としたドラッグデリバリーシステム(DDS)は薬物の副作用を軽減し、効果を増強するのに非常に有効な手段として注目されており、癌治療など様々な分野への応用が期待されている。非侵襲的な癌治療は外科療法では治癒できない進行癌や転移癌の治療を目的とするだけでなく、患者の Quality of Life (QOL)を向上するためにもその開発が必要とされ、DDS は非侵襲的癌治療を達成する上で非常に有効な手段である。本論文において、著者は白金錯体制癌剤であるシスプラチン(CDDP)の固形癌を標的とした新しいタイプの DDS としてカルボキシル基を側鎖に有するポリアミノ酸とポリエチレングリコール(PEG)より構成されるブロック共重合体と CDDP の高分子-金属錯体形成を駆動力とした高分子ミセルを調製し(図 1)、その特性解析と生物学的解析を行った。CDDP 内包ミセルは非常に分布の狭い数十ナノメートルの粒径を有しており水中においては極めて安定であったが、37℃の生理食塩水中においてはミセルより白金錯体を徐放し、会合体としては 10~20 時間の誘導期を持って解離する時間制御された崩壊挙動を示すことが確認された。また、このようなミセルの生理食塩水中における白金錯体のリリース速度および崩壊挙動はブロック共重合体の組成およびミセル内核を構成するポリアミノ酸の化学構造により制御可能であることが示された。このような CDDP 内包ミセルは担癌マウスを用いた体内動態試験において非常に高い

血中滞留性を示し、その結果として効果的に腫瘍に集積する(24 時間後において CDDP 単独投与の 20 倍)ことが確認された。またミセルの血漿 Pt 濃度推移は 37℃の生理食塩水中におけるミセルの崩壊挙動を反映しているように思われた。さらに CDDP 内包ミセルは CDDP 単独投与において見られる投与直後の腎臓への集積を示さず、その結果として CDDP 治療において最も問題とされる腎毒性を大きく軽減した。抗腫瘍効果試験において CDDP 内包ミセルはこのような固形癌への高い集積性と腎への低い集積性の結果として毒性を示さずに高い抗腫瘍効果を示す CDDP の有効治療域を大幅に拡大することが確認された。

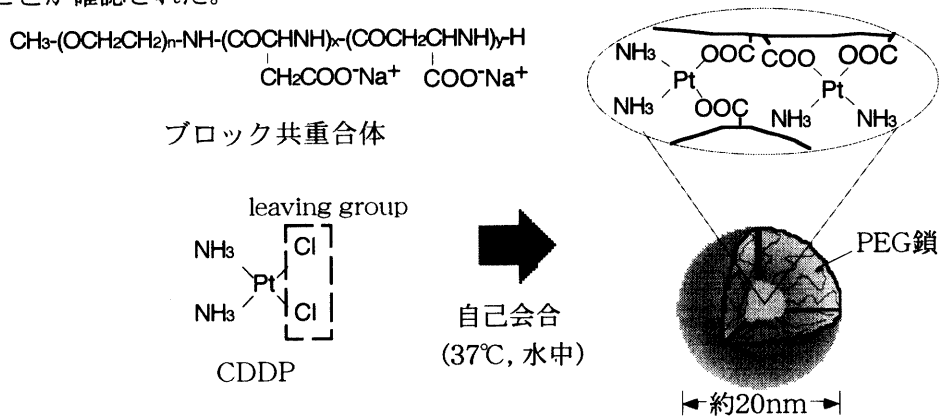


図1 シスプラチン(CDDP)内包ミセルの化学構造

次に著者は光力学療法(Photodynamic therapy: PDT)の為に新しい光増感剤として dendritic porphyrin (図 2)の開発を行った。ポルフィリン化合物などの色素分子の可視光励起により産生される一重項酸素( $^1O_2$ )の高い細胞殺傷能を利用した PDT は臨床に非常に有効な非侵襲的癌治療法である。また、単分散な 3 次元分岐状高分子である dendritic porphyrin は近年、ドラッグデリバリーなど様々な分野において機能性ナノ組織化材料として非常に高い注目を集めている。本研究において著者は  $^1O_2$  産生効率、細胞への取り込み量、細胞内局在、*in vitro* PDT 効果など様々な観点から dendritic porphyrin の PDT の為に光増感剤としての機能解析を行った。また、PDT は光増感剤の皮膚などへの非特異的集積のために光過敏症などの副作用を示すことが知られているが、本研究では dendritic porphyrin の固形癌を標的とした DDS の開発を目的として dendritic porphyrin の表面電荷と反対電荷を有するブロック共重合体との静電相互作用により形成されるポリイオンコンプレックス(PIC)ミセルの調製を行った。

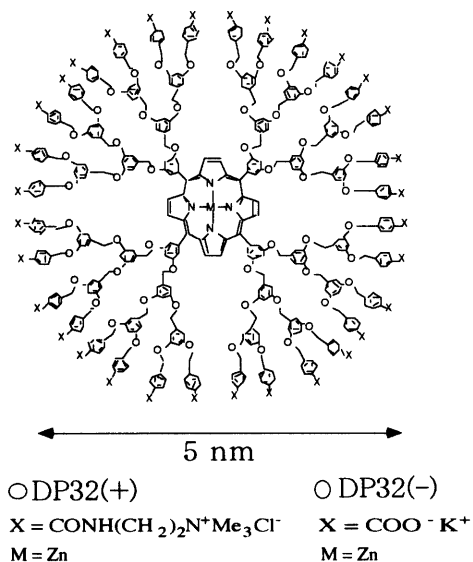


図2 デンドリマーポルフィリンの構造