

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 西山 伸宏

本論文は、非侵襲的癌治療におけるドラッグデリバリーシステム(DDS)の為のナノ組織化材料として、固形癌の標的治療を目的とした白金錯体制癌剤シスプラチン(CDDP)を内包する高分子-金属錯体ミセルと光力学療法(PDT)を目的とした金属ポルフィリンを中心分子とする dendrimer 型光増感剤の開発を行った研究をまとめたものであり、6章からなる。

第1章は緒言であり、癌治療を目的とした DDS の開発の重要性とそれらに関する従来の知見を総括し、その中で近年高い注目を集めているナノ組織化材料としての dendrimer と高分子ミセルに関し概説するとともに、本論文の目的、構成について述べている。

第2章では、これまで研究の少なかった高分子-金属錯体形成を駆動力として形成される高分子ミセルをカルボキシル基を有する二種類のブロック共重合体(ポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸ブロック共重合体(PEG-P(Asp))及びポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸ブロック共重合体(PEG-P(Glu)))と CDDP を水中で反応させることにより新規に調製し、その薬物担体としての可能性について高分子ミセルの物理化学性質の観点から様々な評価を行っている。その結果、Asp 及び Glu 残基に対して一定以上の CDDP 反応率において形成された CDDP 内包ミセルは 20~40nm の非常に単分散な粒子径を有しており、水中(37℃)においては非常に安定であるが、生理食塩水中(37℃)においてはミセル内核より CDDP を徐放し、会合体として 10~20 時間の誘導期をもって崩壊することを明らかにしている。このような生理食塩水中における CDDP のリリース及びミセルの崩壊挙動は、ミセルを形成するブロック共重合体の化学構造および組成に大きく依存していることより、適切な共重合体構造の設計を通じて、CDDP 内包ミセルは体内における崩壊挙動を制御することができる新しい DDS になりうるものと結論している。

第3章では、第2章において調製された CDDP 内包ミセルの体内動態と抗腫瘍効果を Lewis 肺癌を移植したマウスを用いて評価している。その結果、体内動態試験において、CDDP 内包ミセルは CDDP 単独投与と比較して腎糸球体によるろ過排泄を免れることにより極めて長期化された Pt の血漿中滞留時間を示し、その結果、効果的に Pt を腫瘍に集積させることを明らかにしている。さらに、上記の体内動態試験より得られた Pt 濃度-時間曲線より血漿-組織分配係数(K_p)と曲線下面積(AUC)を算出し、詳細な解析を行うことにより、高分子ミセルの固形癌の受動的ターゲティングを目的とした薬物担体としての有用性を明らかにしている。また、抗腫瘍効果試験においては、CDDP が本来有する顕著な腎毒性及び全身毒性を示さずに高い治療効果を得られる投与量域、すなわち有効治療域が高分子ミセル化により大幅に拡

大されることを明らかにし、CDDP 内包ミセルは固形癌を標的とした有効かつ安全な製剤になりうると結論している。

第 4 章では、第 2 章において PEG-P(Asp)から形成された CDDP 内包ミセルの内核を構成するポリアスパラギン酸単独重合体(P(Asp))を CDDP 内包ミセル調製時に添加することによる簡便な高分子ミセルの粒径制御方法を提案している。P(Asp)の添加は CDDP 内包ミセルのコアサイズの増大に寄与し、ミセル粒径は 20nm から 100nm まで自由に制御できることを静的光散乱(SLS)及び動的光散乱(DLS)により明らかにしている。さらに、P(Asp)の添加は CDDP 内包ミセルの NaCl に対する安定性を向上させることを示している。

第 5 章では、表面にカチオン及びアニオン性基を有する 3 世代の dendritic ポルフィリン(DP32(+))及び DP32(-))の PDT の為の光増感剤としての機能評価を行っている。その結果、両 dendritic は同程度の一重項酸素産生効率を有しているにも拘わらず、DP32(+))は DP32(-))と比較して 160 倍以上高い細胞殺傷能を有していることを明らかにしている。このような顕著な違いは、負電荷を有する細胞膜と静電的に相互作用できる DP32(+))が DP32(-))とは異なる細胞内光損傷の標的部位を有するためであることを dendritic の細胞への取り込み量の定量や共焦点顕微鏡による細胞内局在の観察から推察している。さらに、dendritic のような特殊構造高分子材料を用いることで光増感剤の細胞内動態を制御することが PDT 用光増感剤を新規に設計する上で有用な方法論であることを結論している。また、dendritic とその反対電荷を有するブロック共重合体とを混合することにより、数十 nm の粒径を有するポリイオンコンプレックスミセルを調製できることを示し、このようなミセルが dendritic 型光増感剤の固形癌への有用な運搬体になりうることを示している。

第 6 章は総括である。

以上要約するに、本論文は、非侵襲的癌治療の為のナノ組織化材料(高分子ミセル、dendritic)を新規に設計し、材料学的な観点と生物学的な観点から評価することにより、その有用性を明らかにしている。これらは今後、益々発展するであろうナノ組織化材料のバイオメディカル分野への応用に大きく貢献するものであり、新しいナノ組織化材料の設計の為の普遍的な知見を与えるものである。

よって、本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。