

## 審査の結果の要旨

氏名 陳明翰

本研究は、白血病などの造血器腫瘍に対して特異的に薬物を送達するシステムの開発を目的として、ストレプトアビジン（S A）とビオチンの特異的かつ強力な結合を利用した細胞標的リポソーム製剤を作製し、薬物の送達効率および内封した抗ガン剤の効果について基礎検討を行い、下記の結果を得ている。

1. 蛍光色素カルセイン（C a 1）を内封したストレプトアビジン P E G リポソーム（S A L）を用いて、ビオチン化（B i -）リガンドを介した標的分子発現細胞との結合および内部化をフローサイトメトリーと共焦点顕微鏡により検討した。B i -リガンドとして抗C D 3 3抗体、抗C D 7抗体およびG - C S Fを用いたが、C a 1 - S A LはB i -リガンド依存的に造血器腫瘍細胞株および患者白血病細胞と結合し、細胞内へ効率よく内部化されることが示された。また、本システムではリガンドの標的分子への結合能を損なうことがないため、抗体のみならず各種サイトカインなど生理活性物質を細胞標的化に応用できる可能性が示唆された。
2. 本研究で選択した標的分子は、いずれも造血幹細胞には発現せず、特定の細胞系列のみに発現し、リガンド結合後速やかに内部化する表面抗原である。すなわち、骨髓系細胞に発現するC D 3 3、T細胞およびNK細胞系列と造血前駆細胞の一部で発現しているC D 7、さらに骨髓系細胞やB細胞に発現が認められる顆粒球コロニー刺激因子レセプター（G - C S F R）であるが、どれを標的分子にしてもS A LはB i -リガンド結合後の

細胞に内部化でき、有用であると考えられた。

3. 本研究で開発したリポソーム系の有効性は *in vitro* だけでなく *in vivo* の系でも示された。AML細胞株 IMS-M2 移植免疫不全マウスにあらかじめ B i -抗 CD 3 3 抗体を投与した後、C a 1-S A L を静注すると末梢血と脾臓に浸潤した IMS-M2 細胞の 9 0 % 以上が蛍光標識された。一方、骨髄中の IMS-M2 細胞の標識率は低く、この原因の究明と送達効率の改善が将来の課題である。
4. 抗ガン剤 A r a C を封入した S A L (A r a C-S A L) を用いて細胞障害性を検討した結果、3 種類の白血病細胞に対して B i -リガンドと A r a C-S A L を組み合わせたほうが非封入状態の A r a C より低濃度で強い細胞障害活性を示した。

以上のように、本論文では、S A L が、B i -リガンドを介して標的細胞に特異的に結合し、効率よく内部化されることが確認された。また、細胞標的化に用いるリガンドならびに内封する抗ガン剤の組み合わせ次第で、固形腫瘍を含む多くの悪性腫瘍の治療に応用できる可能性が示唆された。本研究で開発されたリポソーム系は臨床応用が期待される新たな D D S であり、化学療法が有効な造血器腫瘍に対する細胞標的療法の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値する。