

## 審査の結果の要旨

氏名 兒玉益広

本研究は、今後の著しい進歩が期待される眼科疾患治療用 **Drug Delivery System** を題材とし、**Surodex** という新しい製剤を取り上げた。眼内組織の炎症性疾患であるぶどう膜炎は、不可逆性に網膜視細胞を傷害しうるため、できるだけ早く治療を行わなければならない。その治療において副腎皮質ステロイド薬はその中心であるが、点眼、局所注射、全身投与では治療困難な症例や副作用に苦慮する場合もあった。**Surodex** は  $60\ \mu\text{g}$  の dexamethasone を含有したポリマー共重合体で、基本製剤は 7 日から 10 日の間に自然溶解しながら **active drug** を持続的に放出する新しい **biodegradable** な **DDS** である。局所投与であるが故に、点眼よりもターゲティングに優れ、全身投与による副作用を回避することが可能である。また長期のコントロールドリリースによって、患者の点眼コンプライアンスを懸念することなく、確実な薬物のデリバリーが簡便な操作で可能である。本研究では **endotoxin-induced uveitis (EIU)** , **experimental autoimmune uveoretinitis (EAU)** という、強いぶどう膜炎を引き起こす動物実験モデルを用いて、**Surodex** のぶどう膜炎に対する抗炎症作用(予防・治療効果)を解析し、臨床応用の安全性・有用性に対する免疫学的基礎データを得ることを目的として、以下の結果を得た。

1. **EIU** はグラム陰性菌の細胞壁に含まれる **lipopolysaccharide (LPS)** などの **endotoxin** を足蹠皮下に投与することにより発症する急性の前眼部炎症性疾患であるが、**LPS** 投与と同時に **Surodex** を投与した眼では病理組織学的に **EIU** の炎症が抑制される傾向が示された。また前房水内の炎症細胞数、蛋白濃度、**Myeloperoxidase** といったパラメータにおいても投与眼が有意に低い結果を得、**Surodex** の抗炎症効果が示された。

2. EAU は網膜視細胞層に局在する自己抗原を強化免疫することにより発症する抗原特異的自己免疫性ぶどう膜網膜炎モデルであるが、本実験では Surodex の投与部位、投与時期を違えて、臨床的にその効果を確認した。Surodex を腹腔内投与した群と前房内投与した群とに分け、前者(全身投与群)に比較して後者(局所投与群)が有意に抗炎症効果の強いことが示された。更に Surodex 投与の時期が早ければ抗炎症効果も強いことを示唆し、かつ非投与眼である対側眼にも抗炎症効果を及ぼす可能性が示された。眼の免疫には未知な部分が多いため、その機序を解明することは困難であるが、今後の新たな展開を期待させる結果が示された。
3. 病理組織学的には網脈絡膜の炎症が抑制されていることを確認し、前房内投与である Surodex が網脈絡膜すなわち後眼部の治療効果も有し得ることを示唆した。また EAU の発症に関与するエフェクター Th 細胞は Th1 細胞であることが明らかになっているが、本実験においては Surodex によって EAU が抑制された群で IFN- $\gamma$  の低下と IL-4 の増加の結果を得たことにより Th1 は劣位、Th2 は優位となっている可能性を示し、サイトカイン測定という方法から EAU の抑制および Surodex の抗炎症効果が示された。
4. Surodex を前房内という限局されたスペースに投与後、その全身への作用として遅延型過敏反応が有意に抑制された結果が示された。またラットに対してステロイド薬を投与した場合に体重減少や白血球減少といった副作用があるが、Surodex を前房内投与して同様の結果が示された。眼内投与されたステロイドインプラントによっても全身的な副作用がありうることを示唆され、注意を要すると提言した。その一方で、過去に報告されることの無かった前房内から全身循環への薬物動態という、非常に興味深くかつ今後大きな実験テーマとなりうる課題を提示した。

以上、本論文は Surodex という新しい Drug Delivery System の実験的ぶどう膜炎に対する治療効果を明らかにし、同剤の臨床応用の可能性を示唆した。また一方で、これまで研究報告のなされていなかった前房内から全身循環への薬物動態という新しい視点を提示し、眼炎症・眼薬理の研究において重要な貢献を成すと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。