

審査の結果の要旨

氏名 相馬大介

本研究では抗癌剤であるパクリタキセル(PTX)の腹腔内投与に関する基礎的な検討を行い、以下の結果を得ている。

1. PTX腹腔内投与(IP投与)時の組織移行性の変化の検討

静脈投与(IV投与)群との比較で、PTXのIP投与では血清中PTXは緩徐に上昇して、3時間後以降ではIV投与群と比較して高値であり、12、24時間後で有意差を認めた。また腹膜播種の好発する大網、後腹膜組織中PTX濃度はIP投与群が全ての時間で上回り、投与6時間後以降では全て組織でIP投与群のPTX濃度が上回った。特にリンパ節、胃、卵巣ではAUC値もIV投与群の2倍以上高い結果を得た。このことはPTXの腹腔内投与は播種性転移部位に対して効率よく薬剤を集積させる極めて合理的な治療戦略であることが期待され、また腹腔内遊離腫瘍細胞、播種性転移のみならず、原発巣やリンパ節などの転移巣に対しても有効性を発揮する可能性を示した。

2. 胃癌播種モデルに対する高分子ミセル製剤PTX-30Wのin vivoにおける効果の検討

高分子ミセル PMB30W [2-メタクリロイルオキシエスチルホスホコリン (MPC) とメタクリル酸 n-ブチル (BMA) のコポリマー] でナノミセル化した PTX 製剤 (PTX-30W) を使用したマウス播種モデルに対する腹腔内投与の検討では、従来の Cremophor 溶解 PTX (PTX-Cre) と比較して有意に強い播種の抑制効果と生存延長効果が得られた。また播種組織内の PTX 濃度の検討では、投与後 24 時間以内全ての時間において、有意に PTX-30W 投与群が高値を示した。以上より PTX-Cre と比べて PTX-30W は腹腔内投与時において播種巣への薬剤の移行性に優れていることが考えられ、播種に対してより高い治療効果をもたらす可能性を示した。

以上、本論文は 1. PTX 腹腔内投与は、腹膜播種以外の組織への薬剤移行性も優れていること。2. ナノキャリアによる分子修飾で腹膜播種に対して、さらに奏効率の高い治療法となりうることを明らかにした。現在、PTX の腹腔内投与は胃癌、卵巣癌の腹膜播種治療に広く用いられており、その効果が報告されている。しかしながら、そのメカニズムについては未だ不明な点も多い現状である。本研究は PTX 腹腔内投与時における全身組織への薬物動態の解明に貢献し、また Drug Delivery System 製剤の腹腔内投与への応用に関して、その可能性を示しており、学位授与に値するものと考えられる。