

論文の内容の要旨

論文題目 高分子ミセルを用いた新しいドラッグデリバリーシステムによる脈絡膜新生血管治療の研究

氏名 出田隆一

加齢黄斑変性(age-related macular degeneration, AMD)は視機能にとって最も重要な部位である黄斑部が障害される眼疾患のひとつである。本疾患は、欧米では成人失明原因の第一位であり、本邦においても患者数が年々増加し社会的問題となっている。AMDには滲出型と萎縮型の2つの病型があるが、脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)により惹起される滲出型AMDは視力予後が不良であるため、その治療法の開発は急務である。

現在、滲出型AMDに対する治療として確立したものはレーザー光凝固術と光線力学療法(photodynamic therapy, PDT)のみであるが、いずれの治療法も再発率が高いことと、治療効果は視力の維持にとどまりその改善には至らないという問題点がある。そこで、滲出型AMDに対する新規治療法の開発を目的として、新しい薬物送達法(drug delivery system, DDS)である高分子 Polyion complex (PIC)ミセルを用いてCNVに対する治療効果を検討した。

高分子PICミセルは静電相互作用により形成される直径数十nmのナノ粒子であ

り、enhanced permeability and retention (EPR)効果により固形腫瘍に高い集積性を示す。腫瘍組織と同様に血管透過性が亢進しており、リンパ系の未発達な CNV においても EPR 効果により高分子 PIC ミセルの高い集積性が予想される。抗がん剤内包高分子 PIC ミセルは既に臨床試験中であるが、眼科領域においては基礎的な検討も未だなされていない。そこで我々は高分子 PIC ミセルの眼科領域における有用性を検討した。

まず、fluorescein isothiocyanate-labeled poly(L-lysine) [FITC-P(Lys)] を内包した高分子 PIC ミセルをラット CNV モデルに静脈内投与し、眼組織における薬物動態を調べた。その結果、高分子 PIC ミセルの CNV に対する集積は投与 168 時間後まで持続しラット CNV 部に高い集積性を示した。このことより、高分子 PIC ミセルは CNV に対する DDS として有用である可能性が示された。

PDT は滲出型 AMD に対する現在の標準的治療法であるが、問題点として施行後の CNV 再発がある。そのため複数回の治療を要し患者の大きな負担となっている。また PDT の効果は視力の維持にとどまり、その改善には至らない。滲出型 AMD に対する PDT の治療効果を高めるためには、光増感剤を CNV 領域へ選択的に送達すると同時に CNV 領域での効果的な光力学反応を惹起することの双方が必要である。 dendritic 型光増感剤は内核に位置する光増感剤が高濃度においても凝集しないという性質により、高効率の光力学反応を惹起することが期待できる。そこで、 dendritic 型光増感剤 DP をミセル化した DP ミセルをラット CNV モデルに静脈内投与したところ、CNV への DP の高い集積性が確認された。また、DP ミセルによるラット CNV モデルの PDT を行ったところ、より低いエネルギー照射の PDT により CNV 閉塞と再発の抑制が可能となった。また、DP ミセルを用いた PDT は、CNV 閉塞効率が高いのみならず、正常な網脈絡膜血管や皮膚に対する障害も少ないことが示された。

PIC ミセルは CNV へ効率よく長時間集積することより、ラット CNV モデルに対する DDS として非常に有用であると考えられた。更に、 dendritic 型光増感剤をミセル化して投与することにより、CNV に対する PDT の治療効果と安全性を大幅に向上させる可能性が強く示唆された。