

## 審査の結果の要旨

氏名 出田 隆一

本研究は加齢黄斑変性症(age-related macular degeneration, AMD)の主要な病型である滲出型 AMD を惹起する脈絡膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)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)ミセルを用いた CNV に対する治療効果を検討したものである。これまで未検討であった高分子 PIC ミセルの眼科領域における基礎的な薬物動態の検討を行った後、CNV 動物モデルを用いた治療を行い下記の結果を得ている。

1. 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 モデルに投与し、眼組織における薬物動態を調べた。その結果、眼球後方、硝子体内部への局所投与では組織学的に脈絡膜への蛍光分布を認めるものの、CNV への特異的な集積は見られなかった。静脈内投与では高分子 PIC ミセルの集積は正常脈絡膜へは 24 時間後には消失す一方で CNV に対する集積は投与 168 時間後まで持続した。静脈内投与後の網脈絡膜組織内濃度測定の結果、CNV 作製眼においては 4 時間で集積のピークを認め、168 時間後においても明確に認められた。このことより、高分子 PIC ミセルはラット CNV 部に高い集積性を示し CNV に対する DDS として有用である可能性が示された。
2. 光増感剤である dendritic polylysine (DP) を内包した DP ミセルをラット

CNV モデルに静脈内投与したところ、Free DP の集積が投与後 4 時間であるのに対して、DP ミセルは 24 時間後まで認められたことより、CNV への DP ミセルの高い集積性を確認した。また、DP ミセルによるラット CNV モデルの光線力学療法 (photodynamic therapy, PDT) を行ったところ、治療翌日の CNV 閉塞率はレーザー照射  $50\text{J}/\text{cm}^2$  で 77.1% であり、7 日後でも同等の閉塞率を維持した。また、レーザー照射  $5\text{J}/\text{cm}^2$  のより低いエネルギー照射の PDT においても CNV 閉塞は治療翌日 77.7%、7 日後 80.5% であり、高い治療率と再発の抑制が可能となった。更に、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組織学的検討にて示された。

以上、本論文はこれまで未知であった高分子 PIC ミセルの眼組織における薬物動態を示した。また、ラット CNV モデル投与により効率よく長時間 CNV に集積すること、ラット CNV モデルにおいて PDT の治療効果と安全性を大幅に向上させ得ることを明らかにした。本研究は先進国において失明原因の主要な疾患でありながら視力を向上させる確実な治療法が現時点で存在しない AMD に対する、安全でより効果的な新規治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ものと考えられる。