

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名： ラフィ モハマド
RAFI MD

本研究では、制がん剤(1,2 diamniocyclohexane)platinum(II) (DACHPt)を内包した高分子ナノミセルのスキルス胃がん及びそのリンパ節転移に対する薬理活性の評価を行った。

1. オキサリプラチンの母錯体である DACHPt を内包した粒径 30 nm の高分子ミセル型ナノメディシンは、同所スキルス胃がんに対しての高い固形がんへの集積と優れた抗腫瘍効果を示した。さらに、DACHPt 内包ミセルのリンパ節転移がんへの高い集積が確認され、転移がんの増殖を効果的に抑制した。
2. がんを接種したマウスにおいて蛍光標識を行った高分子ミセルの *in vivo* イメージングを行った。その結果、原発巣とリンパ節転移がんに対してミセルによる高い蛍光シグナルが得られ、ミセルがスキルス胃がんの原発巣とリンパ節転移がんに対して高いターゲティング能を有することが示された。
3. 30、70、120 nm と異なったサイズを有する DACHPt 内包ミセルを調製し、スキルス胃がんの原発巣とリンパ節転移がんへの集積と抗腫瘍効果に関してナノミセルのサイズの効果を検証した。30 nm の高分子ミセルが同所移植がんとリンパ節転移がんに対して高い集積性を示し、優れた抗腫瘍効果をもたらすことが確認された。一方で、70 nm や 120 nm の高分子ミセルは同所移植がんおよびリンパ節転移がんへの集積性が低く、有意な抗腫瘍効果は見られなかった。これらの結果より、スキルス胃がんとそのリンパ節転移がんのターゲティング能はナノメディシンのサイズに依存することが示された。
4. TGF- β シグナルの阻害剤によって血管の透過を亢進させると、70 nm のナノメディシンにおいてがん集積性と抗腫瘍効果の向上がみられた。このことは TGF- β 阻害剤は、サイズが比較的大きいナノメディシンによる難治性がんの治療において有効であることが示唆された。

要約すると、本論文では、全身投与された DACHPt 内包ミセルは同所性のスキルス胃がんとそのリンパ節転移がんに効果的に集積し、有意に高い抗腫瘍効果を引き出すことを明らかにしている。高分子ミセルによるスキルス胃がんやリンパ節転移がんの標的治療の発展は、がん患者の死亡率の低減の貢献するものと期待される。

最後に、筆者は本論文における DACHPt 内包ミセルによる同所性のスキルス胃がんとそのリンパ節転移がんの標的治療に関する知見が、ドラッグデリバリーシステムを根底としたナノテクノロジーを用いたがん治療に新たな見識をもたし、革新的治療の実現へと繋がることを真に願っている。