

審査の結果の要旨

赤井 淳

本研究は、腫瘍組織に対するドラッグキャリアーとして注目を集めているナノ粒子の腹部大動脈瘤に対する応用可能性を探るために、ラット腹部大動脈瘤モデルに対して蛍光標識されたナノ粒子を経静脈投与しその動態を解析したものであり、下記の結果を得ている。なお、ナノ粒子としては正負反対荷電のポリマーが静電自己集合して得られる PICsome を使用している。

1. IVIS® Living Image を用いた蛍光イメージングの結果、3D in-vivo 及び 2D ex-vivo imaging のいずれにおいてもラット腹部大動脈瘤の近傍に蛍光シグナルが観察された。イメージングの性質上、特に 3D in-vivo イメージングは定量性に欠けるではあるが、全身投与された PICsome がラット腹部大動脈瘤に集積する可能性が示された。
2. PICsome 投与後に採取した臓器検体の蛍光強度を測定することにより、ナノ粒子の体内動態を定量的に評価したところ、i) PICsome は腹部大動脈瘤に集積する（非病変部である胸部大動脈に比べて）、ii) PICsome の腹部大動脈瘤に対する集積性、動態は PICsome のサイズによって変化する、ことが明らかとなった。すなわち、40 nm の PICsome は腹部大動脈瘤にすばやく集積される一方で wash out されるのも早い、100 nm の PICsome は集積にやや時間がかかるが長時間腹部大動脈瘤に留まる、200 nm の PICsome は 100 nm PICsome に類似した動態を示すが集積性は劣る、ことが明らかとなった。
3. PICsome 投与後に腹部大動脈瘤を採取し蛍光顕微鏡で観察することにより、100 nm PICsome は投与後 48 時間の時点では主に中膜に残存していることが明らかとなった。また、PICsome は主に大動脈壁の弾性繊維が破壊されている部位に集積していることが明らかとなった。

以上、本論文はラット腹部大動脈瘤モデルにおいて、経静脈投与された PICsome

が腹部大動脈瘤に集積することを明らかにした。動脈瘤病変に対するナノ粒子の集積性は過去報告されておらず、本研究で得られた知見は新規性の高いものである。さらに、本研究においては集積性のみならず、動態のサイズ依存性や集積部位といったより詳細な特性についても検討が行われている。本研究は、今後、腹部大動脈瘤を始めとした心血管疾患へナノ粒子を応用する際の基礎的な知見を提供するものであると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。