

## [課程—2]

### 審査の結果の要旨

氏名 白須拓郎

本研究は大動脈瘤治療における未解決の問題である瘤径拡大抑制のための薬物療法に関して、ナノ粒子を用いた選択的な薬物送達の可能性に関して検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. Poly(ethylene glycol)と poly( $\gamma$ -benzyl L-glutamate)からなる両親媒性のブロック共重合体 (PEG-*b*-PBLG) を作成し、等量のラパマイシンとの自己組織化によりナノ粒子を作成した。このラパマイシン内包ナノ粒子は *in vitro* で高い安定性を示し、ラットに対する経静脈投与後にも良好な血中滞留性が確認された。
2. 蛍光ラベル化ラパマイシン内包ナノ粒子を別に作成し、エラスターゼ誘導大動脈瘤モデルの術後 7 日目（大動脈瘤形成後）に経静脈的に投与したところ、*in vivo* イメージングシステムでの観察で、蛍光シグナルは大動脈瘤形成部位に選択的に集積することが分かった。組織ホモジネートの蛍光強度を測定すると、正常大動脈では投与後 8 時間後以降では蛍光シグナルが検出されなくなるのに対して、大動脈瘤形成部位では投与後 8 時間後に遅延性のピークを示し、投与後 24 時間後まで高い蛍光シグナルが検出された。
3. エラスターゼ誘導大動脈瘤モデルの術後 7 日目（大動脈瘤形成後）に蛍光ラベル化ラパマイシン内包ナノ粒子を経静脈的に投与し、24 時間後の大動脈瘤の組織像を観察すると、弾性板破壊が著しい部位を中心としたナノ粒子の豊富な集積が確認された。また一部では CD31 により免疫染色される大動脈瘤に特徴的な新生血管 **medial neovascularization** の分布と一致するような集積が確認された。大動脈瘤壁に集積したナノ粒子の内の多くは CD68 で免疫染色されるマクロファージと共局在を示していた。
4. エラスターゼ誘導大動脈瘤モデルを作成し、瘤が形成される過程で phosphate buffered saline (PBS)、ラパマイシン単独もしくはラパマイシン内包ナノ粒子を経静脈的に投与し、術後 7 日目に大動脈径および大動脈検体の評価を行った。ラパマイシン内包ナノ粒子を投与した群では同量のラパマイシンを単独で投与した群および PBS 投与群と比較して有意に瘤径拡大が抑制されていた。組織学的にはラパマイシン内包ナノ粒子投与群では弾性板の層構造が良く保存され、マクロファージの浸潤が抑制され、平滑筋細胞が保たれていた。大動脈瘤組織中の **matrix metalloproteinase (MMP)-2** およ

び pro MMP-2 の活性および interleukin (IL)-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC)-1 もラパマイシン内包ナノ粒子投与群では抑制されていた。

以上、本論文はラットエラストアーゼ誘導腹部大動脈瘤モデルにおいて、ラパマイシン内包ナノ粒子が大動脈瘤に選択的に、長時間にわたって集積することを示し、大動脈瘤組織中でマクロファージに貪食され、炎症性サイトカイン発現や MMP-2 活性を抑制することで、ラパマイシン単独投与と比較して弾性板の層構造がよく保存されることで大動脈瘤形成を抑制することを明らかにした。本研究は大動脈瘤に対する選択的な薬物送達とそれによる治療効果の増強の可能性を示し、大動脈瘤に対する薬物療法の実現に向けて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。