

審査の結果の要旨

氏名 天野 由貴

「悪性胸膜中皮腫治療のためのヒアルロン酸を用いた抗がん剤送達キャリアの開発」と題した本論文は、難治性のがんの一種である悪性胸膜中皮腫における、活発なヒアルロン酸の代謝を利用した薬物送達システムの開発に関する研究成果を纏めたものであり、全5章から構成されている。

第1章では、本研究の研究背景および研究目的について述べている。悪性胸膜中皮腫の抗がん剤療法による5年生存率は僅か10%未満であり、効果的な治療法の確立が急がれることが述べられている。ヒアルロン酸(HA)はがん組織に過剰に発現し、がん細胞表面の受容体CD44を標的とした薬物キャリアとして数多くの研究が行われてきた実績のある材料であることを述べている。悪性胸膜中皮腫においてもCD44は約40%以上の割合で過剰に発現することが報告されているが、悪性胸膜中皮腫に対するHAを原料とした薬物キャリアの研究例は乏しいことを述べている。薬物キャリアの設計を行うにあたり、合成の再現性が高く、高い薬物担持能・保持能の実現が期待される、ポリマー薬物コンジュゲイトを選択したことを述べている。そしてHAは分子量ごとに生体内における役割や受容体との相互作用の強さが異なることに加え、薬物キャリアの分子量は血管透過性、腫瘍内浸透性および滞留性に影響するため、本研究では薬物キャリアの性能を決定するパラメータとして、特にHAの分子量に着目している。以上を踏まえ、悪性胸膜中皮腫治療のために、HAを用いた新たな薬物キャリアの開発が期待されることを述べている。

第2章では、悪性胸膜中皮腫の標準治療薬であるシスプラチン(CDDP)のHAを用いた薬物キャリアの開発について述べている。先行研究において、腹膜播種治療を目的とし、HAにイミノ二酢酸(IDA)を修飾したHA-IDAを用い、内部にCDDPを担持したHAのナノゲルの開発が報告されていた。本研究では新たに低分子量から高分子量まで3種類の分子量のナノゲルを作製し、悪性胸膜中皮腫における抗腫瘍効果を評価している。分子量の違いはナノゲルのサイズ、細胞内取り込み能、がん細胞増殖抑制能に影響することが明らかとされた。中分子量のナノゲルにおいて、エンドサイトーシス効率が高く、CDDPと匹敵す

る細胞毒性の達成が報告されている。高分子量ほど受容体との相互作用が強くなる一方で、分子サイズの増加によりエンドサイトーシスの効率は低下することが理由として考察されている。また、中分子量のナノゲルをハイドロゲルに封入し担癌マウスに胸腔投与を行い、CDDP 単独投与群と比較して有意な生存日数の向上が確認されている。

第3章では、第2章でCDDPの担持に用いたHA-IDAの鉄架橋ゲルの癒着防止剤としての機能の評価を通じて、HA-IDAの生体適合性を評価している。IDA未修飾のHAの鉄架橋ゲルは、かつて臨床で用いられたが、ゲルの腹腔内における長期残留が炎症や感染症を惹起することが課題であったことを述べている。IDAを修飾した鉄架橋ゲルは、未修飾のゲルと比較して、10倍高い貯蔵剛性率、素早い分解および分解後の凝集体形成が生じないことが示されている。これらの物性の違いを架橋点構造の違いとして考察されている。ゲルをラットの盲腸擦過モデルに適用すると、7日後にゲルの残留は見られず、癒着のスコアリングの結果はコントロール群と有意な差はないものの低下する傾向が示されている。IDA修飾HA鉄架橋ゲルは癒着防止剤として有用な材料になり得ることおよび、IDA修飾HAの生体適合性の高さが示されている。

第4章では、悪性胸膜中皮腫の標準治療薬であるペメトレキセド(PMX)にHAを結合したHA-ADH-PMXの開発について述べている。PMXをHAにコンジュゲイトした初めての報告である。3種類の分子量のHA-ADH-PMXを合成し、抗腫瘍効果の違いを検討している。ポリマーへの修飾後においても、PMXの葉酸代謝酵素阻害能や細胞増殖抑制能を有することが確認された一方で、フリーのPMXと比較してその効果は低下することが述べられている。PMXは葉酸代謝拮抗薬であり、主に葉酸のトランスポーターを介して細胞に取り込まれる。HA-ADH-PMXはエンドサイトーシスへと取り込み経路が変化したことで、薬理効果の低下を招いたと考察されている。将来的には、葉酸の発現量が少なく、HAの発現量の多いがん種では効果を示す可能性が述べられている。

第5章では、第2章から第4章の内容を総括し、本研究は悪性胸膜中皮腫治療のためのHAを用いた薬物キャリア開発の先駆的な例であり、有効なアプローチであることを述べている。そして本研究で開発した薬物キャリアの悪性胸膜中皮腫治療での位置づけと課題を議論し、今後の展望を述べている。

以上のように本論文は、難治性の悪性胸膜中皮腫に対して、中皮腫において活発なHA代謝を利用した新たな薬物キャリアを試みたものであり、体内におけるHAの生産と分解を利用した新たな薬物送達システムの構築を目指したものである。得られた成果は、学術的にも意義深く、化学システム工学の発展に大きく貢献するものであると考えられる。よって本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。