

審査の結果の要旨

氏名 福原 菜摘

本研究は腹部大動脈瘤に対する薬物療法として、抗炎症作用や心血管保護作用などの多面的効果を有するスタチン製剤を用いて **Drug Delivery System** を構築することにより大動脈瘤への薬物集積を増加させ、腹部大動脈瘤への非侵襲的治療を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 脂溶性のスタチン製剤であるピタバスタチンを、フェニルボロン酸を導入することで高分子ミセル化し、経静脈的投与が可能となった。ピタバスタチンの2つの水酸基とフェニルボロン酸分子からボロン酸エステルが形成され、それをミセル形成の駆動力とした。フェニルボロン酸との結合は pH 変化により解離する可逆的なものであり、pH の低下と共に薬剤放出が増加することが示された。pH7.4 の生理学的条件下ではピタバスタチン内包高分子ミセルは 24 時間安定しており、平滑筋細胞への取り込みが認められた。細胞増殖抑制試験から、ミセル化により薬理活性が向上することが示された。
2. ピタバスタチン内包高分子ミセルをエラスターゼ腹部大動脈瘤モデルラットに投与し、腹部大動脈瘤拡大抑制効果が得られた。ピタバスタチン内包高分子ミセルを投与したラットの大動脈瘤壁では、マクロファージを始めとする炎症細胞の集積が少なく中膜の弾性板と平滑筋細胞が保たれていた。また、MMP-9 の活性が抑制されていた。
3. 放射性同位元素 ^{125}I で標識したピタバスタチン内包高分子ミセルをエラスターゼ腹部大動脈瘤モデルラットに投与した後に各臓器の放射線活性を測定し、大動脈瘤への集積が経時的に増加することが示された。

以上、本論文によりスタチン内包高分子ミセルが腹部大動脈瘤拡大抑制効果を持つことが示された。本研究は、いまだ手術以外に有効な治療法の無い腹部大動脈瘤に対する新たな非侵襲的治療法の開発に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。