

審査の結果の要旨

氏名五十嵐 一紀

本論文は、悪性腫瘍に対して薬剤を効率的に送達するドラッグデリバリーの分野において、2016年に同グループによって新たな送達機序として報告された腫瘍血管から動的にナノ粒子が透過する現象について、より詳細な検討を行ったものである。本現象が腫瘍への薬剤送達に及ぼす影響を適切に評価し、これを活用した薬剤設計を可能とすると共に、腫瘍微小環境への理解を深めることを目的として、この現象の腫瘍内での時間的また空間的局在についての解析および適応できる粒子の種類や性質についての検証が行われた。

従来、悪性腫瘍への薬物送達は、既に存在する血管内皮細胞間隙を介し、濃度勾配によって数時間以上かけて緩徐に血中の薬剤が血管外へと透過する **enhanced permeation and retention(EPR)**効果によるものと考えられてきた。これに対して、本論文で扱っている現象は、腫瘍血管における数 μm 程度の限られた範囲から、数分程度の短時間でナノ粒子が噴出するようにして透過するものである。その動的な性質から、この噴出現象は生体内蛍光顕微鏡を用いてしか観測できず、未だその全容は解明されていない。

噴出現象が生じるメカニズムについては、白血球が局所に近接して存在する噴出が散見されることから、その遊走による血管内皮細胞間隙の拡大などの関与が示唆されているが、すべての噴出について説明できるかは明らかでない。これまで複数の研究グループによって、それぞれ異なる概して直径 100 nm 以下の粒子（糖鎖高分子であるデキストラン、ポリマー粒子であるナノミセル、リポソーム）が噴出によって血管を透過することが報告されてきた一方、それより大きい粒子については未検証であった。また直径 10 μm 未満の毛細血管において高頻度に生じることが報告されるも、その理由については明らかでなかった。

本論文では、複数の蛍光粒子を準備し、それらを同時に腫瘍モデルマウスに静脈注射することで、同一腫瘍内における粒子径や粒子の種類が噴出現象に及ぼす影響についての評価が行われ、直径 32 nm の糖鎖高分子および 32 nm から 302 nm のポリマー粒子が、ほぼすべての噴出において、同一のタイミングより、腫瘍血管の同一の位置より動的に血管壁を透過する様子が観察された。これまで異なる研究グループによって、蛍光顕微鏡下での外観のみを手掛かりに、別々に報告されていた噴出が、同じ現象を指し示していることを確認すると共に、少なくとも直径 302 nm までのポリマー粒子がこの現象を介して血管を透過し得ることが新たに明らかとなった。

また本論文では、BxPC3 膵癌モデルと 4T1 乳癌モデルと言う異なる悪性腫瘍における噴出現象の傾向を比較検討することで、噴出の生じやすい箇所とその理由について検討が

行われた。4T1 乳癌では BxPC3 膵癌より腫瘍体積当たりの噴出頻度が高く、血管径が太く、血管表面積が広い傾向が見られた一方、血管密度や血管表面積当たりの噴出頻度には差が見られなかった。さらに、血管径と血管表面積には有意な逆相関が認められた。つまり、細い血管を持つ BxPC3 膵癌の方が血管表面積が広く、そのために体積当たりの噴出頻度が高いという傾向が認められ、直径 10 μm 未満の毛細血管において噴出が高頻度に生じると言う過去の報告を支持する結果であり、不明であったその理由についても、細い血管の方が体積当たりの表面積が広いと言う要因が寄与していることが初めて示唆された。

これらの成果は、ドラッグデリバリーにおいてこれまで最適とされてきた直径 100 nm 以下の粒子だけでなく、少なくとも 302 nm までのより大きな粒子径を持った薬剤の送達を効率化する期待が持てる結果であり、粒子径を縮めることが困難な核酸を内包したナノ薬剤など、薬剤設計の幅を広げることに繋がるものと考ええる。加えて、本論文において、噴出現象のホットスポットとして細血管が挙げられ、血管表面積の広さがその背景にあるものと推定されたことで、如何に細血管を増やすかが、この現象を促進する上で重要であると本現象を活用する上でより具体的な方向性が見出されたことは、今後のドラッグデリバリー分野における研究に貢献するものと考ええる。

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。