

審査の結果の要旨

氏名 牧野 惇

本研究はドラッグデリバリーシステムを用いた全身投与によるリンパ節転移の化学療法を実現するため、制がん剤 DACHPt を内包した高分子ミセルのリンパ節転移に対する治療効果の評価と治療メカニズムの解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. DACHPt 内包ミセルは転移リンパ節に対して正常リンパ節と比較して高い集積性を示し、その結果高いリンパ節転移治療効果を示すことが明らかになった。この結果は、原発巣を有するリンパ節転移モデルと原発巣を切除したリンパ節転移モデルの両方に対して確認され、ミセルは直接血管を介して転移リンパ節へと集積することが示唆された。このことは、蛍光 X 線分析により Fe と Pt の局在を可視化することによっても確認された。
2. 臨床応用されているドキソルビシン内包リポソーム（ドキシル）と DACHPt 内包ミセルの治療効果をマウスメラノーマリンパ節転移モデルへの尾静脈投与により比較したところ、DACHPt 内包ミセルの治療効果が有意に高いことが示された。*in vivo* 共焦点レーザー走査型顕微鏡法により蛍光標識したミセルとドキシルの腫瘍組織内分布の経時的観察を行った結果、DACHPt 内包ミセルはより腫瘍組織の深部へと浸透できることが確認され、このような浸透性の差が治療効果に影響を与えていることが示唆された。
3. ドキシルと比較した DACHPt 内包ミセルの高い治療効果・組織浸透性はナノ粒子の粒径の違い（ドキシル：80 nm、DACHPt 内包ミセル：30 nm）によるものではないかと仮説をたて、粒径がより大きく血中滞留性・薬剤放出性・表面電荷などの物性が同等である 70 nm の DACHPt 内包ミセルを調製し、比較を行った。その結果、30 nm DACHPt 内包ミセルは 70 nm DACHPt 内包ミセルと比較して、リンパ節転移に対して高い抗腫瘍効果・組織深部浸透性を示すことが明らかになった。
4. がん細胞に過剰発現している $\alpha_v\beta_3/\alpha_v\beta_5$ インテグリンに特異的に結合し、がんの転移を抑制することで知られている cRGD ペプチドを、DACHPt 内包ミセルの表面に結合し、リンパ節転移に対する治療効果をさらに高めることを試みた。cRGD 搭載 DACHPt 内包ミセル調製し、マウスメラノーマリンパ節転移モデルに対するリンパ節転移抑制効果を検証することにより、ミセル表面に cRGD ペプチドを導入することでミセルの転移抑制能が高まることが示された。
5. 既に形成されたリンパ節転移に対する cRGD 搭載 DACHPt 内包ミセルの抗腫瘍効果を評価したところ、cRGD 搭載 DACHPt 内包ミセルは原発巣が存在下でのリンパ節転移に対して高い効果を示すことが明らかになった。しかしながら、原発巣に対する効果や原発

【課程一 2】

巣切除後のリンパ節転移に対する効果は cRGD ペプチドの搭載の有無による変化が見られなかった。これらのことから、cRGD 搭載 DACHPt 内包ミセルは原発巣からリンパ節転移への細胞遊走を抑制することが示唆された。そこで、*in vitro* でがん細胞の遊走を評価したところ、cRGD 搭載 DACHPt 内包ミセルは DACHPt 内包ミセルと比較して高い細胞遊走阻害性を示すことが明らかになった。

以上、本論文はマウスメラノーマのリンパ節転移に対して、DACHPt 内包高分子ミセルを全身投与することにより高い治療効果を示すことを明らかにした。本研究はこれまでに困難であった全身投与によるリンパ節転移の治療法の開発に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。