

審査の結果の要旨

氏名 亀井 隆雄

本研究では Paclitaxel(PTX)のナノ粒子化製剤である PTX-30W を使用し、腹膜播種に対する投与法の違いによる腫瘍内分布を検討した。また腹腔内投与時においては従来型 PTX である PTX-Cre との実際の浸透距離も比較した。その方法として Oregon green で標識された PTX を使用し、薬剤分布を蛍光実体顕微鏡で観察することにより、以下の結果を得ている。

1. 腹腔内投与された PTX-30W は、48 時間後には少なくとも腫瘍表層より約 1mm の深さまで到達していた。PTX-cre の浸透距離は 200 μ m であり、有意に深部まで浸透していたことが示された。
2. 同薬剤の静脈投与では、肝臓、腎臓などの血流の豊富な臓器と比べ、播種結節内には微量の薬剤しか腫瘍血管周囲に存在せず、腹腔内投与と比べその腫瘍内蓄積量は著明に少なかった。
3. PTX-30W の腹腔内投与後の腫瘍内分布は、乏血管領域に高い集積を認め、腫瘍血管周囲ではむしろ欠如している傾向を認めた。また、腫瘍辺縁部の高濃度の PTX-30W の蓄積は、周囲の多くの腫瘍細胞のアポトーシスを誘導しており、これが抗腫瘍効果の一因であることが推測された。

以上、本論文において、PTX-30W の腹腔内投与は、高濃度の薬剤を主に直接浸透により、播種結節内深部に蓄積させることを明らかにした。PTX-30W の腹腔内投与と静脈投与との併用は、ドラッグデリバリーの観点から腹膜播種に対する有用な治療法である可能性が推測された。また、ナノ粒子化抗癌剤である PTX-30W は、より強い腫瘍内浸透性を有しており、腹膜播種に対する腹腔内化学療法における理想的な薬剤として臨床応用できる可能性があると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。