[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名　江本　成伸

本研究は、胃癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法において、より高い抗腫瘍効果を得るための新たなドラッグデリバリーシステムを開発することを目的としたものである。動物モデルにおいてナノミセル化パクリタキセル NK105 の腹腔内投与を行い、抗腫瘍効果と血中薬物動態について検討し、下記の結果を得ている。

1. ヒト胃癌細胞株 MKN45P を用いて、細胞増殖実験を行い、従来の PTX 製剤である PTX-Cre と NK105 の in vitro における抗腫瘍効果に差がないことを示した。
2. MKN45P をヌードマウスの皮下および腹腔内に注入し、皮下腫瘍・腹膜播種モデルを作成した。PBS, PTX-Cre, NK105 を day 7, 14 に腹腔内投与し、day 19 にマウスを犠牲死させ解剖を行った。皮下腫瘍と腹膜播種のいずれも NK105 群で有意な腫瘍の縮小を認めた。体重減少・肝機能・腎機能には薬剤投与群間で差を認めなかった。
3. 同様のマウス腹膜播種モデルに薬剤を腹腔内投与し、その 4, 24, 48 時間後にマウスを解剖し、腹腔内残留液・腹膜結節・肝臓を採取、それぞれの PTX 濃度を測定した。腹腔内残留液中の PTX 濃度は 4, 24 時間後において PTX-Cre 群にて有意に高値を示した。一方で、播種結節中の PTX 濃度は腹腔内投与後 4 時間において、NK105 群で有意に高く、24, 48 時間では両群に差は見られなかった。肝臓中の PTX 濃度はいずれの時間においても両群に差は見られなかった。以上の結果から、NK105 の腹腔内滞留性は低いにもかかわらず、腹腔内投与後早期には播種結節によく浸透していることが示された。
4. ウサギに PTX-Cre または NK105 を腹腔内投与し、経時的に血中 PTX を濃度を測定した。血中 PTX 濃度は、6, 12, 24, 48 時間では NK105 群で有意に高

かった。最高血中濃度(C_{max})と血中濃度−時間曲線下面積($AUC_{0\text{-}48h}$)は NK105 群において、PTX-Cre 群と比較して、それぞれ 220 倍、130 倍と著明に高値を示した。

以上より、本論文は、ナノミセル化パクリタキセル NK105 の腹腔内投与が皮下腫瘍及び腹膜播種に対して高い抗腫瘍効果をもたらすことを明らかにし、それが、製剤のドラッグデリバリーにおける優位性によるものであることを初めて明らかにした。本研究は、腹膜播種に対する腹腔内化学療法の今後の製剤開発と臨床応用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。