

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 谷口 良輔

本研究は動脈硬化病変の主要素である内膜肥厚に対する有効な drug delivery system (DDS) を明らかにするため、ラット頸動脈バルーン擦過モデルを用いて、polyion complex nanocarrier (PIC-nanocarrier) を利用した nanocarrier の集積特性、および epirubicin 内包 nanocarrier (NC-6300) の薬理学的効果を検証したものであり、下記の結果を得ている。

1. ラット頸動脈にバルーン傷害を及ぼした直後に、正負反対荷電ポリマーの静電自己集合体である PIC-nanocarrier を全身投与し、in vivo 蛍光・発光イメージング装置により観察したところ、直径 40、100、200nm の PIC-nanocarrier (それぞれ PICs-40、PICs-100、PICs-200) 全サイズにおいて傷害側頸動脈に明らかな集積を認めた。非傷害側には明らかな集積を認めなかった。定量評価においても傷害側は非傷害側と比べて随所で有意な蛍光強度の上昇を認めた。レーザー共焦点顕微鏡による免疫組織学的評価では、PIC-nanocarrier は中膜を中心に集積し、平滑筋細胞 (SMC) 細胞質との共存性は明らかでなかった。
2. バルーン傷害後 7 または 14 日目に、3 サイズいずれかの PIC-nanocarrier を全身投与したところ、イメージング評価では PICs-40 のみ傷害側頸動脈に集積を認め、定量評価においても非傷害側と比べて有意な蛍光強度上昇を認めた。一方、PICs-100 や PICs-200 の集積、蛍光強度上昇は明らかではなかった。PICs-40 投与後の組織学的評価では、内膜肥厚病変の血管内腔近傍に集積を認め、SMC 細胞質ともマクロファージとも概ね共存していなかった。したがって、既存の内膜肥厚病変へ集積するためには、40nm が nanocarrier のサイズとして適切であることが示された。
3. PIC-nanocarrier と類似したサイズ、粒子特性をもち、epirubicin を内包する NC-6300 を蛍光標識化し、バルーン傷害後 7 日目のラットに全身投与したところ、イメージングにおいて傷害側頸動脈に明らかな集積を認め、組織学的評価においても内膜肥厚病変への集積を認めた。
4. NC-6300、(epirubicin 換算で等量の) free epirubicin または 10% スクロース (vehicle) をバルーン傷害後 7、10、13 日目にラットへ全身投与したところ、NC-6300 群の体重は増加し続けたのに対し、free epirubicin 群の体重は減少し続け 17 日目までに全匹死亡した。また、21 日目の組織学的評価では、内膜肥厚病変の相対的面積、細胞数ともに NC-6300 群が vehicle 群より有意に低値であった。したがって、NC-6300 は毒性を抑えつつ、既存の内膜肥厚病変の更なる形成を抑制したことが示された。

以上、本論文では複雑なリガンドや抗体等を用いず、nanocarrier の単純なサイズ調整のみで内膜肥厚病変への特異的集積性を証明しており、得られた知見は新規性の高いものである。本研究の nanocarrier を用いた DDS は、今後ヒトにおける動脈硬化関連疾患に対する治療へ応用する際の基礎的な知見を提供するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。