

平成 29 年 09 月 15 日

崇城大学大学院
薬学研究科委員会

研究科長 小田切 優樹 殿

論文審査委員

主査 原武 衛



論文審査結果の報告（甲）

論文提出者 江口 佳菜未

論文題名 高分子化亜鉛プロトポルフィリンを使った
光線力学療法による抗腫瘍効果に関する研究

審査委員 主査 教授 原武 衛



副査 教授 平山 文俊



副査 教授 横溝 和美



副査 教授 山崎 啓之



論文審査結果の要旨

本研究では、合成および天然高分子化合物を利用して固形がんの光線力学療法において使用される光増感剤の高機能化を追究している。二種の高分子化亜鉛プロトポルフィリンを合成し、*in vitro* および *in vivo* においてそれらの光線力学抗腫瘍効果を検討し、以下の知見を得ている。

- 1) 亜鉛プロトポルフィリン(ZnPP)をスチレン-マレイン酸共重合体(SMA)にコンジュゲートさせ SMA-ZnPP を合成した。SMA-ZnPP は、水溶液中では疎水性相互作用や ZnPP 部分の π - π 相互作用などに基づいて凝集体を形成した。ヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞に対する SMA-ZnPP の IC_{50} (50%阻止濃度)値は、遊離の ZnPP の 6 分の 1 であった。しかし、SMA-ZnPP 処理後に光照射すると(光線力学療法)、 IC_{50} 値は 2 分の 1 に向上した。また、薬物動態実験では、SMA-ZnPP は Enhanced permeability and retention effect (EPR 効果)により選択的に腫瘍へ送達させた。

2) SMA に替えてヒアルロン酸(HA)を使って HA-ZnPP を合成した。HA-ZnPP も水溶液中では凝集体を形成した。細胞を使った *in vitro* 評価の結果から、細胞内への HA-ZnPP の取り込みには、ヒアルロン酸受容体を介する経路が関与することが示唆された。また、S-180 担がんマウスを用いた *in vivo* 実験から、投与 48 時間後も高い腫瘍集積が観察され、HA-ZnPP の腫瘍への優れた集積性が示された。また、遊離の ZnPP は脾臓へ高い集積を示したが、HA-ZnPP の脾臓への集積は大きく低下した。HA-ZnPP を投与して光照射を行うと腫瘍増殖抑制効果が認められ、優れた延命効果も得られた。

以上のように、SMA や HA を使って ZnPP を高分子化することにより、ZnPP の光増感剤としての一重項酸素を生成する働きを損なうことなく、ZnPP の水溶性を高めるとともに、腫瘍組織への良好な集積を達成している。SMA と HA の物性は異なるが、がん組織や細胞特性を考慮して適切な高分子化合物を選択することにより、優れた治療効果を発揮する光線力学療法による高分子化抗がん剤の設計・開発に資する結果であると判断できる。

最終試験結果の要旨

本論文は、研究背景・目的が明確であり、得られた結果は効果的な光増感剤の設計・開発の一助であり、博士の学位論文に価する内容である。また、審査委員および公聴会における質問に対しても適切に答え、実りある討論がなされた。以上の結果に基づき、本論文提出者は、博士(薬学)の学位を得る資格があると判定した。