

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 安楽 誠



論文審査結果の報告 (甲)

論文提出者 田渕 良 (1431D03)

論文題名 表面脱アセチル化キチンナノファイバーの医薬への応用

審査委員 主査 教授 安楽 誠



副査 教授 原武 衛



副査 教授 門脇 大介



論文審査結果の要旨

最近、カニ殻から得られるキチンを脱アセチル化し、グラインダー処理をした表面脱アセチル化キチンナノファイバー (SDACNFs) が Ifuku らによって開発された。この SDACNFs は、ファイバー内部はキチン、表面はキトサンであるため、表面に存在するアミノ基の静電的反発により、脱アセチル化度の低いキチンナノファイバー (CNFs) よりも高い分散性と生理活性 (創傷治癒促進作用、脂質吸着作用) を有することが報告されている。本研究ではナノファイバー化により分散性の向上した SDACNFs の医薬分野への応用を行った。以下に得られた知見を要約する。

1. 5/6 腎臓摘出ラットを用いて SDACNFs の腎不全進行および酸化ストレスの抑制について検討した。5/6 腎臓摘出した慢性腎不全 (CRF) モデルラットに AST-120 (クレメジン®)、SDACNFs、未解砕脱アセチル化キチン (DAC) を 40 mg/kg/day でゾンデを用いて連続経口投与した結果、SDACNFs は臨床で

使用されている腎不全治療薬である AST-120 よりも血中の尿素窒素やクレアチニン濃度の上昇を抑制し、AST-120 よりも高い腎保護効果を示した。これは、SDACNFs の持つ抗酸化効果等のインドールの吸着以外の多面的効果によるものと推察された。

2. SDACNFs を凍結乾燥することでスポンジ状に加工した SDACNFs スポンジを調製し、その創傷治療効果について検討した。その結果、ラット創傷モデルにおいて SDACNFs スポンジはベスキチン® よりも早期から創傷面積の縮小効果が確認された。さらに、創傷面の HE 染色の結果も同様に SDACNFs スポンジのみ十分な皮膚の再生が観察されたことより、SDACNFs スポンジの創傷治療剤としての有用性が確認された。

3. アニオン性シクロデキストリン (CyD) 誘導体であるスルホブチルエーテル- $\beta$ -シクロデキストリン (SBE- $\beta$ -CyD) に着目し、CyD の難水溶性薬物溶解作用を利用して、プレドニゾロン (PD) を封入した PD 含有 SDACNFs/SBE- $\beta$ -CyD ゲル (PD 含有ゲル) を調製し、DSS (デキストラン硫酸ナトリウム) 誘発潰瘍性大腸炎モデルマウスに対する治療効果を検討した。その結果、消化管内滞留性向上による PD の AUC 増大効果を反映して、大腸の萎縮や炎症を抑制した。さらに、大腸からの出血による貧血を改善したことより、PD 含有ゲルの大腸炎に対する有用性が確認された。

以上の結果より、SDACNFs は、SDACNFs 単独で腎保護効果を示し、凍結乾燥することで創傷治療促進効果を示した。さらに、ナノファイバー表面に存在するアミノ基を利用した SDACNFs/SBE- $\beta$ -CyD ゲルは CyD による薬物溶解効果により、難水溶性薬物のゲル内の封入が可能であり、薬物担体としての有用性が期待された。

## 最終試験結果の要旨

本論文は、SDACNFs を利用した医薬への応用に関する研究であり、研究の目的・背景、実験、結果、考察が明確に記述されている。本研究で得られた結果は新規性、独創性に富むものであり、博士の学位論文としての内容を満たしている。加えて、審査委員会および公聴会における質問に対しても適切に答えていた。以上の結果に基づき、本論文提出者は、博士 (薬学) の学位を得る資格を有していると判定した。