

氏名(本籍)	上 ^{うえ} 田 ^だ 廣 ^{ひろし} (東京都)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第810号
学位授与年月日	平成4年8月14日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	合成高分子(DIVEMA)に結合したアドリアマイシン(ADR)の薬物動態に関する研究
主査	筑波大学教授 薬学博士 後藤 勝 年
副査	筑波大学教授 医学博士 阿部 帥
副査	筑波大学教授 医学博士 小磯 謙 吉
副査	筑波大学教授 医学博士 松下 松 雄
副査	山ノ内製薬(株)筑波研究所長 (筑波大学客員教授) 医学博士 竹中 登 一

論 文 の 要 旨

<目的>

従来の抗癌化学療法は、一部の薬剤感受性の高い腫瘍(小児の急性リンパ性白血病や精上皮腫など)を除き、十分な成果を得ていない。その一原因として、殺細胞効果を有する抗癌剤は、癌細胞のみならず正常細胞もそのターゲットとするため、必然的に生ずる副作用に生体が耐えきれないことが挙げられる。そのため、抗癌剤の効果増強と副作用軽減を目的として薬物の放出制御や標的指向化を目指した薬物の適用法、即ち特殊な DDS (drug delivery system) の開発が脚光を浴びるようになってきた。その例として、合成高分子ポリアニオンである DIVEMA (copolymer of divinyl ether and maleic anhydride) をキャリアーとして抗癌剤を適用する方法があり、これにアドリアマイシン(ADR)を結合させた DIVEMA-ADR 結合体を担癌マウスの腹腔内に投与すると、ADRの抗腫瘍効果が増強され、毒性が軽減されることが見いだされている。本研究では、DIVEMA-ADR 結合体のもつ優れた抗腫瘍効果の発現機序を解明するために、第一に ADR の高感度測定法を開発した。次いで、この方法により測定した、DIVEMA-ADR の腹腔内投与後の血中及び腹腔内における濃度の経時的变化や主要な内臓臓器への蓄積量から、ADR の生体内動態を解析することによって本 DDS の評価を行った。

<材料と方法>

DIVEMA を合成し、これにトリエチルアミンを触媒として ADR を共有結合させ、DIVEMA-ADR 結合体を作成して用いた。実験動物として12~16週令の C3H/He マウスを一群 4~5 匹使用し、ADR 投与群と DIVEMA-ADR 投与群に分けた。薬剤を腹腔内投与後、経時的に腹腔内液、血液、内臓（心臓、腎臓、小腸）を採取して ADR 濃度を以下のように測定した。各試料に Kolthoff 緩衝液を加え、トルエン・n-ブタノールにて ADR を抽出した後減圧蒸発乾固し、0.03Mリン酸一アンモニウム・メタノール溶液を移動相溶液として高速液体クロマトグラフィーにて測定した。

<結果>

ADR (10mg/kg) 又は DIVEMA-ADR (75mg/kg) を腹腔内に投与し、マウス腹腔内液及び血漿中の ADR 濃度を経時的に測定した。腹腔内液の ADR 濃度は、両群において数時間までは比較的速やかに、その後は極めてゆっくりと(24時間まで測定)、一様に指数関数的に減少するという2相性の変化を示した。DIVEMA-ADR 群ではいずれの時間においても ADR 群に比べ100倍以上の高濃度を保った。2-コンパートメント・モデルを適用して解析し、様々な薬物動態パラメーターを算出したところ、DIVEMA-ADR 群では初期濃度の増加と消失速度定数の著しい減少が認められた。これに対し、ADR の血漿中濃度は ADR 群でのみ2時間後まで測定されたがそれ以後は検出されず、DIVEMA-ADR 群ではいずれの時間も検出限界以下であった。一方、12時間及び24時間後の心臓、腎臓、小腸における ADR 濃度を測定してみると、ADR 群ではいずれの臓器にもかなりの量の ADR が蓄積していたが、DIVEMA-ADR 群では腎臓に僅さかに検出されただけ(ADR 群の1/10程度)、その他の臓器では検出されなかった。以上の結果から、DDS により ADR が腹腔外へ移動し難くなり、腹腔内の ADR 濃度が長時間高く保たれることが明らかとなった。

<考察>

本研究で用いた ADR 測定法は、ADR の薬物動態及び組織内濃度の解析を行うのに十分な感度を示し、将来臨床例に応用する際にはアイソトープを用いる方法よりは優れているものと思われる。DIVEMA-ADR 投与群では腹腔内液中の ADR が長時間高濃度に保たれることが、腹腔内の癌細胞に対しこの処置法が非常に有効であるということをよく説明し、DDS の第一の目標(抗腫瘍活性を上げる)を達成していると考えられる。更に、ADR が血中に移行し難くなる結果、他の臓器への影響も少なくなり、DDS の第二の目標(副作用の軽減)にもよく合致する。ADR の場合、特に心臓毒性が問題視されるが、今回の研究で DIVEMA-ADR 投与群の心臓から ADR が殆ど検出されなかったことは、特筆されることであろう。DIVEMA-ADR の臨床応用としては、癌性腹膜炎や腹膜播種性転移の病態などに有効であろうと思われるが、これらは今後の課題である。

審 査 の 要 旨

本研究は、DIVEMA-ADR 結合体を用いた DDS 法が動物モデルにおいて、ADR 単独投与に比べて著明な抗腫瘍活性を示すことの機序を調べるため、ADR の測定法を新たに開発して生体内にお

ける ADR の薬物動態や組織濃度の変化を解析したものである。予想されたように、DIVEMA-ADR 結合体を腹腔内に投与した場合、腹腔内液の ADR は極めて長時間高濃度に保たれ、ADR の心臓毒性も軽減されることが判明した。本研究により、DDS 法の抗腫瘍活性の増加と副作用の軽減に関する科学的裏付けはかなり達成されたものと思われるが、DIVEMA 自体にも抗腫瘍活性のあることが報告されており、DDS による薬物動態の変化に加えて ADR との協力効果も予想される。将来、この面からの検討も必要かと思われる。DDS は薬物の有効利用という点で臨床的にも極めて重要であり、更なる発展が期待されるもので、本研究はこの領域の基礎的な事柄を追求しているという点で、価値あるものである。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。