

氏名(本籍)	あべてつや 安部哲哉(兵庫県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第5087号		
学位授与年月日	平成21年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	抗癌剤含有アパタイトによる転移性骨腫瘍の局所療法に関する研究		
主査	筑波大学教授	医学博士	兵頭一之介
副査	筑波大学教授	医学博士	大河内信弘
副査	筑波大学教授	医学博士	野口雅之
副査	筑波大学准教授	医学博士	内田和彦

論文の内容の要旨

目的: 脊椎転移癌に対してパクリタキセル含有ハイドロキシアパタイト-アルギン酸複合体を局所投与し、下肢麻痺の出現と下肢運動機能の維持に与える影響を検討し、脊椎転移癌に対する局所化学療法の可能性を明らかにする。

方法: パクリタキセル含有ハイドロキシアパタイト-アルギン酸複合体のゲルと、その乾燥体であるビーズを作製し物質特性を解析した。パクリタキセル担持の確認はフーリエ変換赤外分光法 (Fourier transmission infra-red spectroscopy, FTIR) と示差熱重量同時測定解析 (Thermogravimetry differential thermal analysis, TG-DTA) で行い、形態変化を走査型電子顕微鏡 (Scanning electron microscopy, SEM) で観察した。パクリタキセルの放出性は50%エタノール溶液中へ放出されるパクリタキセル量をUV分光計で検出し解析した。ハイドロキシアパタイト濃度を0.5から40% (weight/weight, 以下 w/w), アルギン酸濃度を1から3% (weight/volume, 以下 w/v) に変化させて得られた担体の直径変化を検討した。

In vitro の抗腫瘍活性は、ラット乳癌細胞株 CRL-1666 細胞 2×10^4 個に対するパクリタキセル含有ビーズの細胞障害性で検討した。WST-1 試薬を用いた発色検出法で定量評価した。

In vivo の抗腫瘍活性は、脊椎転移乳癌ラットに対する局所療法が下肢運動機能に与える影響について検討した。ラットの下肢運動機能は BBB scale (Basso DM, et al. J Neurotrauma 12: 1-21, 1995) を用いて評価し、21 点満点の期間を麻痺発生までの期間、両下肢完全麻痺の3点までを下肢運動機能の維持期間と定義して判定した。

結果: FTIR と TG-DTA の結果から担体へのパクリタキセル担持を確認した。SEM の観察からはパクリタキセル担持による形態に変化はなく、微粒子は平均 $4 \mu\text{m}$ の球形粒子で、アルギン酸濃度 1% (w/v) における担体の直径はハイドロキシアパタイト濃度に比例し、平均 2.1 から 2.7mm であった。パクリタキセルの放出試験の結果からは、担体との複合化によりパクリタキセルの徐放化が得られることが分かった。

Sr^{2+} と Ba^{2+} で、架橋したビーズから放出されたパクリタキセルはラット乳癌細胞 2×10^4 個に対して両者とも 72h までの細胞障害性を認めた。その効果は Sr^{2+} で架橋したビーズは経時的に減少し、 Ba^{2+} で架橋したビーズは 72h ほぼ一定であった。パクリタキセルを 21% (w/w) 高用量担持させたビーズも放出性は制御され、

細胞障害性は24h延長した。

動物実験にはラット腰椎に作製した骨孔に合うハイドロキシアパタイト濃度10% (w/w), アルギン酸濃度1% (w/v) の担体を用いた。Ca²⁺で、架橋したパクリタキセル含有担体ゲルあるいはパクリタキセル単剤を局所投与した群では無治療のコントロール群に比し麻痺発生までの期間と下肢運動機能の維持期間が延長した。Ca²⁺で、架橋したパクリタキセル含有ビーズ (ゲル担体の乾燥体) の局所療法もパクリタキセルの全身投与、無治療のコントロールと比較して同様の効果を示した。Sr²⁺で架橋したパクリタキセル含有ビーズの局所療法群では麻痺発生までの期間が延長したが、下肢運動機能の維持期間はSr²⁺あるいはBa²⁺で架橋したパクリタキセル含有ビーズ群では有意な効果を示さなかった。

結論：脊椎転移癌に対してパクリタキセルを担持させたハイドロキシアパタイト-アルギン酸複合体を用いた局所療法が抗腫瘍効果を発揮し、下肢運動機能障害を抑制することが示唆された。

審査の結果の要旨

本論文では転移性骨腫瘍に対する局所化学療法用担体ハイドロキシアパタイト-アルギン酸複合体の開発について報告している。抗がん剤は骨転移頻度の高い乳癌に有効なパクリタキセルを用いた研究である。審査では、徐放された抗がん剤が有効濃度に到達しているかどうかの検証、骨腫瘍モデルの説明不足、腫瘍の移植とアパタイト-パクリタキセル複合体投与のタイミング、抗がん剤の組織学的治療効果判定、治療における徐放剤の新規性、従来法との比較における優越性などの点について審査委員からの質疑を受けたが、著者はその内容をよく理解し妥当な説明を行った。今後は、臨床応用に向けた研究データを、さらに積み重ねていくことが重要と考えられる。

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。