

氏名(本籍)	高橋 遍 (埼玉県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第5849号
学位授与年月日	平成23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	Detailed distribution of NK012, an SN-38-incorporating micelle, in the liver and its potent antitumor effects in mice bearing liver metastases (肝転移マウスにおけるSN-38内包ミセル製剤NK012の体内動態および抗腫瘍効果の検討)
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 野口 雅之
副査	筑波大学准教授 医学博士 安部井 誠人
副査	筑波大学講師 博士(医学) 松本 光司

論文の内容の要旨

(目的)

Drug delivery system (DDS) 製剤は、病変へ選択的に薬剤を集積させることにより、高い治療効果と副作用の軽減を目的とした薬剤であるが、皮下腫瘍ではなく生理的な同所腫瘍モデルを用いた体内動態に関する報告は非常に稀である。本研究においては、大腸癌肝転移モデルに対する新規 DDS 製剤 NK012 (SN-38 内包ミセル製剤) の治療効果と肝障害への影響を明らかにすることを目的に、腫瘍組織および正常肝組織における本剤の組織内挙動を検討した。

(対象と方法)

NK012 の比較対象には SN-38 の prodrug である塩酸イリノテカン (CPT-11) を、肝転移モデルマウスの作製には HT-29 ヒト大腸癌細胞株を用いた。生体イメージングにより病変を同定するために Luc 遺伝子を導入した HT-29/Luc 細胞を BALB/c ノードマウスへ経門脈的に投与し肝転移モデルを作製した。HT-29/Luc 移植後 7 日目から治療を開始し、NK012: 30 mg/kg、CPT-11: 66.7 mg/kg および PBS を 4 日おきに 3 回投与した。病変の評価には Photon Imager System を用いた。病理組織学的所見は HE 染色により検討を行った。NK012 および CPT-11 の体内動態は、HPLC による重要臓器における薬剤濃度解析、肝転移病変および正常肝臓内での組織内分布の観察により検討した。なお、組織内分布の観察は、新鮮凍結切片を用いて薬剤の自家蛍光を蛍光顕微鏡により直接観察したが、免疫組織学的手法の際には観察不可能なため、固定処理可能な蛍光標識ナノビーズ (fluorosphere) を利用して、NK012 の組織内分布を考察した。

(結果)

NK012 投与群は CPT-11 投与群と比較して優位な延命効果を認めた ($P=0.0006$)。またコントロール群と比較して、明らかな副作用を認めなかった。病理組織学的には脂肪性肝炎や類洞拡張などの化学療法関連肝障害に特徴的な所見は認めなかった。CPT-11 投与群では投与後 24 時間以内に速やかに代謝・排泄を受けるのに対し、NK012 投与群では腫瘍組織、肝臓、脾臓、腎臓および血中において、NK012 および NK012 から

放出された SN-38 が長期間にわたって滞留していた。蛍光顕微鏡観察では、投与された NK012 は腫瘍組織では腫瘍血管周囲に存在し、正常肝臓においては Kupffer 細胞へ長期間蓄積していた。

(考察)

CPT-11 は現在の化学療法における Key drug の 1 つであり、SN-38 の prodrug である。SN-38 は時間依存性の極めて強い殺細胞効果を有する物質であるが、強い副作用と難溶性であるために、直接体内へ投与することが困難な薬剤である。また、生体内における CPT-11 から SN-38 への変換率は 10% 以下とされている。一方、NK012 は生体環境下において徐放的に SN-38 を放出し、投与後 72 時間後には内包した SN-38 の 80% をリリースするという物理特性を有する。今回認められた抗腫瘍効果の優位性は上記の理由によるものと考えられる。NK012 は酸性環境下においては高い安定性を保ち SN-38 のリリースが起こりにくいという性質を有している。Kupffer 細胞を含む網内系細胞の endocytosis 環境は酸性であり、このため取り込まれた NK012 は長期にわたり蓄積するが、肝毒性を示さないという結果に繋がったと考察される。今後、NK012 および SN-38 の代謝・排泄経路の更なる解明が必要である。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、NK012 は肝転移病変に対し非常に強い抗腫瘍効果を有し、長期にわたり肝 Kupffer 細胞内に貯留するが、肝障害は認めなかったことが明らかにされている。この薬剤を臨床応用する上で有利な結果が示されたものと考えられ、その意義は大きい。審査では、PK parameter、肝機能検査値、肝組織の詳細病理の提示と説明、その他、全般的な研究方法と結果の解釈について質疑が行われたが、論文提出者は、これに適切に回答した。

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。