論文内容の要旨

博士論文題目 リポソームの表面特性を利用したドラッグキャリアーの開発に関する研究

氏名 米田 知可子

(論文内容の要旨)

現在、リポソームは、脂溶性もしくは、水溶性薬物を含有できることから汎用性の高いドラッグキャリアーとして注目されている。リポソームを用いた効率的なドラッグデリバリーは、免疫系の認識を回避し体内での高い血中滞留性が不可欠である。リポソームでは、膜の表面修飾が容易であり、表面を“polyethylene glycol” (PEG) によって修飾することで、血中滞留性が向上することが知られている。しかし、最近、PEG 修飾したキャリアーは PEG 鎖が形成する水和層によって、腫瘍細胞内への取り込みが阻害されることが報告されている。つまり、腫瘍組織への送達には PEG 鎖が必要であるが、腫瘍細胞への取り込みには PEG 鎖が邪魔となる。原島らはこの問題を「PEG のジレンマ」と呼んでいる。

本論文では、PEG のジレンマを解決するために、光照射により PEG 鎖を切断できる光切断システムを開発した。まず、光増感剤である [60]フラレーン誘導体を導入した PEG 修飾リポソーム (オフ状態) に光を照射することによって、[60]フラレーン誘導体から溶存酸素へのエネルギー移動で生じた活性酸素が PEG 鎖を切断 (オン状態) する PEG 脱離型光応答性キャリアーの開発を行った。この PEG 修飾リポソームにおいて、350 nm の光では照射時間 3 分という非常に短い時間で 100% の PEG 鎖が切断可能なことを ^1H NMR スペクトルの解析によって明らかにした。さらに、皮膚透過性の高い 600 nm 以上の光を照射した場合でも、15 分の照射で PEG 鎖をほぼ全て切断できることを示した。次に、光照射による PEG 鎖の切断前後の細胞内取り込み能を評価したところ、がん細胞の一種である HeLa (ヒト子宮頸癌由来) 細胞、および、マクロファージの一種である RAW 細胞において PEG 鎖を切断したリポソームは、切断してないものに比べ細胞内取り込み量が増加することを確認した。つまり、本系は光照射によって、ドラッグキャリアーとしてオフからオン状態にスイッチできることを実証した。最後に、HeLa 細胞に対する光殺傷能 (光線力学活性) を評価したところ、PEG 鎖の切断前後のリポソーム間でそれほど大きな差がないことがわかった。これは、HeLa 細胞に対して PEG 鎖の切断によってリポソームの細胞内取り込み量が PDT 活性に影響をおよぼすほど十分に大きくないこと、および、[60]フラレーン誘導体自身が酸化されたことが原因であり、今後は、PEG 鎖を切断後、リポソームの HeLa 細胞に対する導入量を向上させることが必要である。

以上のように、PEG 鎖の切断後に細胞内取り込み能が上昇することから、今後種々の薬物を内包させることによって、新たなオン-オフスイッチ機能を有するドラッグキャリアーとしての応用が期待される。また、本系はより皮膚透過性の高い 600 nm でも働くことが実証されたことから、長波長で利用可能な光保護基への展開にもつながるものである。

氏名	米田 知可子
----	--------

(論文審査結果の要旨)

現在、リポソームは、汎用性の高いドラッグキャリアーとして注目されている。効率的なドラッグデリバリーは、免疫系から回避し高い血中滞留性を有することが不可欠である。表面を“polyethylene glycol” (PEG) によって修飾することにより、血中滞留性が向上することが知られている。しかし、一方で、PEG 修飾が腫瘍細胞内への取り込みを阻害することが報告されている。原島らはこの問題を「PEG のジレンマ」と呼んでいる。本論文では、このジレンマを解決することを目的とした。

本論文では、PEG のジレンマを解決するために、光照射により PEG 鎖を切断できる PEG 修飾リポソームを開発した。[60]フラーレン誘導体を内包させた PEG 修飾リポソームを用い、350 nm の光照射で発生した一重項酸素により、ほぼ 100% の PEG 鎖を切断することに成功した。さらに、皮膚透過性の高い 600 nm 以上の光を照射した場合でも、PEG 鎖をほぼ全て切断できることを示した。この PEG 鎖を切断することにより、がん細胞の一種である HeLa (ヒト子宮頸癌由来) 細胞への取り込み量は、切断してないものに比べて若干向上することが確認された。つまり、本系は光によってドラッグキャリアーとしてオフからオン状態にできた。しかし、HeLa 細胞に対する光殺傷能 (光線力学活性) を評価したところ、PEG 鎖の切断前後のリポソーム間でそれほど大きな差がないことがわかった。これは HeLa 細胞に対して PEG 鎖の切断によってリポソームの細胞取り込み量が PDT 活性に影響するほど大きな増加でないこと、および [60]フラーレン誘導体自身が酸化されたことが原因であり、今後は、PEG 鎖を切断したリポソームの HeLa 細胞に対する導入量を向上させることが必要である。

以上のように、PEG 鎖の切断後に細胞内への取り込み能が上昇することから、今後種々の薬物を内包させることによって、新たなオン-オフ機能を有するドラッグキャリアーとしての応用が期待される。また、本系はより皮膚透過性の高い 600 nm でも働くことが実証されたことから、長波長で利用可能な光保護基への展開にもつながるものである。

本論文では、新たなオン-オフ機能を導入したドラッグキャリアーを提唱している。これらの結果は、新しいドラッグキャリアーの創成のみではなく、光保護基への展開にもつながるものと期待され、学術的価値が高い。よって、審査員一同は本論文が博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認めた。