

氏名（本籍）	井 <sup>いの</sup> 上 <sup>うえ</sup> 智 <sup>とも</sup> 夫 <sup>お</sup>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	医博第 2643 号
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学位論文題目	高分子ミセルナノ粒子の Convection-enhanced delivery 法への応用に関する研究

（主 査）

論文審査委員	教授 富永 悌二	教授 糸山 泰人
	教授 海野 倫明	

# 論文内容要旨

## 目 的

Convection-enhanced delivery (CED) 法は薬剤を直接脳内に局所注入し、血液脳関門を介さずに脳実質内に投与薬剤を広く分布させることが可能な方法として注目される新規薬剤脳内局所投与方法である。薬剤の脳内分布は注入量と注入速度により制御可能で、血管内への投与とは異なり薬剤による全身合併症はほぼ無視できる程度にとどまるとされている。しかし、水溶性薬剤の単独投与では組織間隙からの洗い出しが速く、難水溶性薬剤の単独投与では有効な薬剤分布が得られずに治療効果を発揮できない為、この CED 法の効果を更に向上させるためには薬物輸送機構 (Drug delivery system : DDS) の技術開発が必須と考えられている。

高分子ミセルナノ粒子は近年開発が進んでいるナノ単位の DDS 製剤であり、なかでも抗癌剤を内包した高分子ミセル抗癌剤は癌組織への選択的かつ効率的な抗癌剤運搬および副作用の低減により抗癌効果を高めることを目的に開発された。また、画像診断においてもこの技術は応用され、腫瘍を特異的に検出できる造影時として Magnetic Resonance Imaging (MRI) 画像診断用造影剤を高分子ミセルに内包した製剤の開発が進んでいる。これまで高分子ミセル抗癌剤は、静脈からの全身投与と様々な固形がんを検討されている。しかし、CED 法を用いた高分子ミセルナノ粒子の脳腫瘍治療に対する安全性・有効性に関する報告は乏しい。

本研究では高分子ミセルにドキソルビシンを内包したドキソルビシン内包高分子ミセルおよび MRI 画像診断用造影剤としてガドリニウム内包高分子ミセルを使用した。前者を用いて正常ラット、ラット脳腫瘍モデルにおける薬剤脳内分布・脳毒性の解析およびラット脳腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果の解析を行い、後者については正常カニクイザルにおける薬剤分布の MRI リアルタイムモニタリングを試みた。

## 方 法

ドキソルビシン内包高分子ミセルを正常ラット脳内およびラット脳腫瘍モデル脳内に CED 法により投与し、薬剤分布・脳毒性を解析した。毒性試験の結果を基に、9L ラット神経肉腫細胞、U-87 MG ヒト膠芽腫細胞、U-251 MG ヒト膠芽腫細胞を移植したラット脳腫瘍モデルを用いて、その抗腫瘍効果を検討した。また、ガドリニウム内包高分子ミセルをカニクイザル正常脳へ CED 法にて局所投与し、MRI を用いてリアルタイムに脳内分布を解析した。

## 結 果

CED法により正常ラット脳内にドキソルビシン内包高分子ミセルを広範囲に分布させることが可能であった。ラット脳腫瘍モデル脳内でも同様にドキソルビシン内包高分子ミセルを広範囲に分布させることが可能であった。0.2mg/ml以上のドキソルビシンを内包する高分子ミセルをCED法で投与した場合に脳局所毒性を認め、最大耐用濃度は0.2mg/mlと判定した。この最大耐用濃度におけるドキソルビシン内包高分子ミセルのCED法による局所投与は、9Lラット神経肉腫細胞、U-87MGヒト膠芽腫細胞、U-251MGヒト膠芽腫細胞の各ラット脳腫瘍モデルに対して有意な抗腫瘍効果を示した。また、ガドリニウム内包高分子ミセルは、注入量と直線的な比例関係の分布容積が得られ、それらはMRIを用いてリアルタイムに薬剤分布の評価が可能であった。

## 結 論

ラット脳腫瘍モデルにおけるCED法による高分子ミセル抗癌剤投与の安全性・有効性が明らかとなり、悪性神経膠腫に対する新しい治療戦略として発展することが期待される。また、MRI画像診断用造影剤内包高分子ミセルを用いて薬剤のリアルタイムモニタリングが可能となったことで、安全な薬剤投与の一助となることが示唆された。

## 審査結果の要旨

近年、悪性神経膠腫（膠芽腫、退形成星細胞腫等）に対する治療法として、手術療法、放射線療法に加え、化学療法、免疫療法、遺伝子治療、分子標的療法等の各種治療法が試みられているが、治療成績は1980年代と比較しても未だに劇的な改善が得られていない。特に神経膠腫の約30%を占める膠芽腫は5年生存率が7%と極めて悪く、十分な治療効果が得られていない疾患である。悪性神経膠腫に対する薬物療法の障壁として、静脈からの抗癌剤全身投与を行った場合の血液脳関門を介した透過性の問題があり、薬剤投与量が制限される。従って悪性神経膠腫に対する薬物療法は他の固形癌以上に困難なものであり、抗腫瘍薬剤の効きにくい悪性腫瘍の部類に属すると考えられる。Convection-enhanced delivery (CED) 法は薬剤を直接脳内に局所注入し、血液脳関門を介さずに脳実質内に投与薬剤を広く分布させることが可能な方法として注目される新規薬剤脳内局所投与方法である。これまで、種々の薬剤が応用されてきたが、水溶性薬剤の単独投与では組織間隙からの洗い出しが速く、難水溶性薬剤の単独投与では有効な薬剤分布が得られずに治療効果を発揮できない為、この CED 法の効果を更に向上させるためには薬物輸送機構 (Drug delivery system : DDS) の技術開発が必須と考えられていた。

本論文は CED 法に、DDS 製剤である高分子ミセルナノ粒子の応用を検討した論文である。高分子ミセルナノ粒子は近年開発が進んでいるナノ単位の DDS 製剤であり、なかでも抗癌剤を内包した高分子ミセル抗癌剤は癌組織への選択的かつ効率的な抗癌剤運搬および副作用の低減により抗癌効果を高めることを目的に開発されてきた。また、画像診断においてもこの技術は応用され、腫瘍を特異的に検出できる造影時として Magnetic Resonance Imaging (MRI) 画像診断用造影剤を高分子ミセルに内包した製剤の開発が進んでいる。これまで高分子ミセル抗癌剤は、静脈からの全身投与と様々な固形がんを検討されてきた。しかし、CED 法を用いた高分子ミセルナノ粒子の脳腫瘍治療に対する安全性・有効性に関する報告は乏しい。本研究では高分子ミセルにドキソルビシンを内包したドキソルビシン内包高分子ミセルおよび MRI 画像診断用造影剤としてガドリニウム内包高分子ミセルを使用し、前者を用いて正常ラット、ラット脳腫瘍モデルにおける薬剤脳内分布・脳毒性の解析およびラット脳腫瘍モデルにおける抗腫瘍効果の解析を行い、後者については正常カニクイザルにおける薬剤分布の MRI リアルタイムモニタリングを試みた。

本研究の結果、CED 法により正常ラット脳内およびラット脳腫瘍モデル脳内でドキソルビシン内包高分子ミセルを広範囲に分布させることが可能であった。また、ドキソルビシン内包高分子ミセルの CED 法による局所投与は、9L ラット神経肉腫細胞、U-87MG ヒト膠芽腫細胞、U-251MG ヒト膠芽腫細胞の各ラット脳腫瘍モデルに対して有意な抗腫瘍効果を示した。また、ガドリニウム内包高分子ミセルは、注入量と直線的な比例関係の分布容積が得られ、それらは MRI を用いてリアルタイムに薬剤分布の評価が可能であった。

本研究にて、ラット脳腫瘍モデルにおける CED 法による高分子ミセル抗癌剤投与の安全性・有効性が明らかとなり、悪性神経膠腫に対する新しい治療戦略として発展することが期待された。また、MRI 画像診断用造影剤内包高分子ミセルを用いて薬剤のリアルタイムモニタリングが可能となったことで、安全な薬剤投与の一助となることが示唆された。

方法・解析とも妥当であり、十分な考察もなされている。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。