

氏名	Apriliana Cahya Khayrani		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	工学		
学位授与番号	博甲第	5978	号
学位授与の日付	平成31年 3月25日		
学位授与の要件	自然科学研究科 生命医用工学 専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	Study on Drug Delivery Targeting Ovarian Cancer Cells (卵巣がん細胞を標的する薬剤送達に関する研究)		
論文審査委員	教授 妹尾 昌治	教授 徳光 浩	教授 大槻 高史
学位論文内容の要旨			
<p>This study described drug delivery targeting ovarian cancer by liposome encapsulating glycosylated paclitaxel (gPTX). This thesis is divide into three chapters: Chapter 1, Chapter 2, and Chapter 3. Chapter 3 is further subdivided into five sections: Abstract, Introduction, Material and Methods, Results and Discussion and Conclusion.</p> <p>Chapter 1 is general introduction. This chapter is briefly explained definition of ovarian cancer, paclitaxel as first lines approved ovarian cancer drug, gPTX, CD44 and its correlation to ovarian cancer, and drug delivery system targeting ovarian cancer by anti-hCD44 immunoliposome.</p> <p>Chapter 2 is CD44 as target receptor. This chapter briefly explained CD44, anti-hCD44 MAb and its production continued by expression of CD44 expression in ovarian cancer confirmed by western blot and flow cytometry assay. Obtained anti-hCD44 MAb was using to detect CD44 expression in Western blot assay and in the next step have been used to bind to liposome encapsulated gPTX.</p> <p>Chapter 3 is targeting ovarian cancer cells overexpressing CD44 with immunoliposomes encapsulating glycosylated paclitaxel discussion. This section was discussed liposome conjugated with anti-hCD44 MAb encapsulating gPTX <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> evaluation.</p>			

論文審査結果の要旨

卵巣がんは女性のがんの中で8番目の高い死亡率を示す。進行性の卵巣がんに対しては切除後に化学療法を施すのが一般的である。National Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドラインでは、抗癌剤はカルボプラチンかパクリタキセルあるいはこれらの併用を最初の選択として挙げている。パクリタキセルに代表されるタキサン系抗癌剤は化学療法に幅広く用いられるが、難水溶性のため界面活性剤とアルコールを用いて用事に調製することが必要である。また、非常に高い細胞毒性をもつため正常細胞にも作用して重篤な副作用を引き起こすことから効果的な製剤化が求められている。本論文では、このタキサン系抗癌剤をがん細胞選択的に送達するドラッグ・デリバリー・システムを開発するため、リポソームによる製剤化を試みているが、難水溶性のためタキサン系抗癌剤はリポソームの内水相への封入が困難であることから7位のOH基にグルコースを結合させて水溶性を向上させたパクリタキセルの誘導体が、卵巣がん由来細胞に対して高い細胞毒性を示すことを確認してリポソームへの封入条件を検討した。本封入方法を用いることで実用量の薬剤を封入でき、現実的な動物実験が可能になり、マウスに対する急性毒性試験において、薬剤の致死量を投与量しても致死性を示さず体重減少も無く、リポソーム化は安全な剤形であることが示された。さらに、リポソーム表面にがん幹細胞の表面抗原として知られるCD44を認識する抗体を提示させてイムノリポソームを調製すると、細胞毒性を示すために必要な細胞との接触時間が短縮され、担がんマウスにおいてリポソームはCD44を高発現する腫瘍の成長を効率良く抑制した。これらの結果は、イムノリポソームが、がん細胞を標的にして効率的に抗癌剤を送達することを示唆する。以上より、本論文で調製された糖修飾型パクリタキセルを封入したイムノリポソームは、その可能性を十分に高めたと認められる。また、抗体との組み合わせにより幅広いがん種を標的する能力を付与することによって、効果的な標的型DDSとなることも期待できると認め、審査委員の全員が本論文を学位にふさわしい論文であると評価した。