

論文の要旨

題目 ポルフィリンの存在位置がおよぼすポルフィリン含有リポソームの安定性と光線力学活性への影響に関する研究

(Effect of stability and photodynamic activity of lipid membrane-incorporated porphyrins by location of porphyrins)

氏名 中谷 都志美

本研究では、ポルフィリン誘導体を導入したリポソームの安定性とがん治療法の一つである PDT への適用に繋がる光線力学活性の評価について報告し、さらにリポソーム中でのポルフィリン誘導体の位置決定を $^1\text{H-NMR}$ 測定により行う手法について検討した。

第1章では、がん治療の現状と問題点について触れ、これまで主流とされてきた外科療法、化学療法、放射線療法に加え、本研究のテーマである光線力学療法のしくみを紹介した。加えて、本研究のバックグラウンドとなるドラッグデリバリーシステム (DSS) と Enhanced permeability and retention (EPR) 効果についても述べ、第3章で論点のカギとなる NMR によるドラッグデリバリーの研究事例を報告した。

当研究室では、これまでリポソームやシクロデキストリンなどのドラッグキャリアを用いて、PDT 製剤の一つであるポルフィリン誘導体の水溶化を検討してきたが、リポソーム中ですぐにポルフィリン誘導体が自己会合を起こし、安定した LMIGs を調整することは困難であった。

安定した LMIGs を調整するためには、ポルフィリン誘導体を内包したドラッグキャリアの構造を決定することが必要と考えられる。第2章では、ドラッグキャリアに内包させるポルフィリン誘導体の合成と同定を行った。ポルフィリン誘導体の合成では、置換基の極性、立体障害性を考慮し、各ポルフィリン誘導体に合った合成手順を選び、合成した。合成で得られたポルフィリン誘導体、さらにはシクロデキストリン錯体の構造確認を $^1\text{H-NMR}$ 測定及び X 線構造解析により同定した。

続いて、第3章では、2章で得られた極性基を有する非対称構造のポルフィリン誘導体をリポソームへ導入し、導入後も安定した状態を保つことができるポルフィリン誘導体含有リポソーム (LMIPors) を調製した。LMIPors の中でも、三つのフェニル基と一つのピリジルまたはピリジニウム基を有するポルフィリン誘導体は、リポソーム中で安定であることが分かった。これらの化合物に共通するのは、ダイポールを持ち、しかも疎水部と親水部が明確に分かれていることである。

安定した状態を保つことができる LMIPors については、HeLa 細胞 (ヒト子宮頸がん由来の細胞) に対する光線力学活性の違いを調べた。光線力学活性の違いは、ポルフィリン自体が持つ一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) の発生能の高さにあることが分かった。しかし、リポソーム内でのポルフィリンの位置も活性の違いに影響することが予測されたため、第4章では、ポルフ

イリン誘導体のリポソーム中での存在位置について検討した。

第4章では、リポソーム中にポルフィリン誘導体を導入する前後の¹H-NMR測定を行い、そのケミカルシフトの変化をもとにリポソーム中でのポルフィリン誘導体の存在位置を決定した。リポソーム中のコリン、アルキル鎖のメチレン、アルキル鎖の末端メチルのケミカルシフトの変化をそれぞれ $\Delta\delta_A$, $\Delta\delta_B$, $\Delta\delta_C$ とし、 $\Delta\delta_A / \Delta\delta_B$ 値および $\Delta\delta_B / \Delta\delta_C$ 値を比較することで、リポソーム中でどのように位置するかを予測した。 $\Delta\delta_A / \Delta\delta_B$ 値が低いほど、脂質膜中心部の疎水場にポルフィリン誘導体が存在し、 $\Delta\delta_A / \Delta\delta_B$ 値が高いほどリポソーム表面付近に存在することが分かった。一方、ポルフィリン誘導体との比較のために、極性を持つ他のゲスト分子として、ナフタレン化合物を用いて、同様にリポソーム内での存在位置の決定を行った。ポルフィリン誘導体に比べ、ナフタレン化合物を導入した場合の $\Delta\delta_A / \Delta\delta_B$ 値が高かったことから、 $\Delta\delta_A / \Delta\delta_B$ 値にはゲスト分子の環電流の違いが影響することが分かった。これに対し、低い $\Delta\delta_A / \Delta\delta_B$ 値を持つポルフィリンの場合には、 $\Delta\delta_B / \Delta\delta_C$ 値を比較する方が位置決定には有用であることも分かった。

このように、¹H-NMR測定で得られたケミカルシフトの変化を $\Delta\delta_A / \Delta\delta_B$ 値と $\Delta\delta_B / \Delta\delta_C$ 値で比較する手法は、リポソーム中でのゲスト分子の位置決定を行う際に大変有効であることが分かった。本手法を用いることで、三つのフェニル基と一つのピリジニウム基を有するポルフィリン誘導体は、ピリジニウム基がピリジル基になった誘導体に比べ膜表面近傍に存在することが分かった。この結果は、前者のポルフィリン誘導体がりポソーム膜表面近傍に存在することで、溶存酸素との接触効率が向上したことで高い光線力学活性を示したものと考察できる。

最後に第5章に本研究で得られた結果についてまとめた。今回得られたこれらの知見は、より高活性なPDT薬剤の開発につながるものと期待できる。