

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)	氏名	中谷 都志美
学位授与の要件	学位規則第4条第1・2項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>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</p> <p>(Effect of stability and photodynamic activity of lipid membrane-incorporated porphyrins by location of porphyrins)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 池田 篤志 印</p> <p>審査委員 教 授 大下 浄治 印</p> <p>審査委員 教 授 大山 陽介 印</p>			
<p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>本研究は、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光線力学治療法 (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 ¹H-NMR 測定により行う手法について検討した。</p> <p>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おもしろさを紹介した。さらに、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、NMR スペクトルによるドラッグデリバリーの研究事例をまとめた。</p> <p>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 薬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、安定したポルフィリン誘導体含有リポソームを調製することは困難であった。そこで、本研究では安定なポルフィリン誘導体含有リポソームの作製とその光線力学活性を評価し、その構造との関係性を評価した。</p> <p>第2章では、交換反応法として用いるため、極性基を有する非対称構造をもつポルフィリン誘導体とシクロデキストリンとの錯体の作製とその構造解析を行った。</p> <p>第3章では、第2章で作製したポルフィリン誘導体-シクロデキストリン錯体を用いて、交換反応法によってポルフィリン誘導体をリポソームへ導入した。これらポルフィリン誘導体含有リポソームの安定性を評価した。その結果、メソ位に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が、リポソームの二分子膜内に導入され、しかも水中で安定であることがわかった。</p> <p>安定した状態を保つことができたポルフィリン誘導体含有リポソームを用いて、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を評価した。その結果、ピリジニウム基</p>			

を有するポルフィリン誘導体が最も高い光線力学活性をもつことがわかった。この原因は、ポルフィリン誘導体含有リポソームが持つ一重項酸素発生能の高さにあることが分かった。この一重項酸素発生能のポルフィリン誘導体間での違いを明らかにするため、次章でリポソーム内でのポルフィリン誘導体の存在位置を決定した。

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。その結果、ピリジニウム基を有するポルフィリン誘導体はより膜表面近傍に存在し、一方ピリジル基を有するポルフィリン誘導体はより膜内に存在することが明らかになった。これらの結果から、ピリジニウム基を有するポルフィリン誘導体が高い一重項酸素発生能を有するのは、光励起されたポルフィリン誘導体が膜表面にあることで溶存酸素との接触効率が向上したためであることが示された。

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。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（工学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。

備考：審査の要旨は、1,500字以内とする。