

(71)

氏名(生年月日)	木 原 健
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1916号
学位授与の要件	平成11年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	局所加温療法併用による Cisplatin 含有熱感受性リポソームの抗腫瘍効果について
論文審査委員	(主査) 教授 東間 紘 (副査) 教授 笠島 武, 川上 順子

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

近年、癌治療に関し、腫瘍局所に抗癌剤を選択的に集積させ、抗腫瘍性の向上を図る標的治療が関心を集めている。本研究では、加温により内封する物質を放出する性質を有する熱感受性リポソームを用い、このリポソームに Cisplatin (CP) を封入した製剤 (lipo-CP) の投与と、腫瘍部への局所加温療法併用による抗癌剤の選択的腫瘍集積効果および抗腫瘍効果につき、実験的検討を行った。

#### 〔対象および方法〕

lipo-CP は dipalmitoyl phosphatidyl choline と distearoyl phosphatidylcholine をモル比 9:1 で構成したリポソームに CP を内封させた製剤であり、41℃ 以上に加温するとリポソーム膜の透過性が亢進し、内封する CP を瞬時に放出する性質を有する。実験には雄 BDF-1 マウスを用い、マウス一側後肢に Lewis lung carcinoma を移植し、1週間後に以下の実験を行った。

① lipo-CP または通常の CP (n-CP) 2, 4, 6 μg/g を静注投与後、無加温および加温の条件群に分け、腫瘍重量推移、累積生存率を検討した。加温は恒温槽を用い、腫瘍側後肢に対し 43℃ 30 分間施行した。

② 両薬剤を各々 4 μg/g 投与後、①と同じ温度条件に分け、投与 30 分後の血中および腫瘍部組織内 CP 濃度を原子吸光法で測定した。

#### 〔結果〕

① 無加温下では、両薬剤投与群間に、腫瘍重量、生

存率の差は認めなかった。加温下では、lipo-CP 投与群により強い腫瘍増殖抑制傾向を示し、6 μg/g 投与群で有意差 (p<0.01) を認めた。生存率でも 4.6 μg/g 投与群間で lipo-CP 投与群に有意 (p<0.05) な延命効果を認めた。

② 血中 CP 濃度は n-CP 無加温 2.02±0.31 μg/g に対し、lipo-CP 無加温は 22.31±1.52 μg/g (p<0.01) と 10 倍以上の濃度を示し、lipo-CP 加温は 8.52±1.86 μg/g と、lipo-CP 無加温に比べ有意 (p<0.01) に低い濃度を示した。腫瘍部の濃度では、lipo-CP 加温 5.98±1.28 μg/g は lipo-CP 無加温 2.22±0.52 μg/g (p<0.01)、n-CP 無加温 1.76±0.32 μg/g (p<0.01) に対し各々有意に高い値を示した。

#### 〔考察〕

CP は組織親和性が高く、今回の実験結果でも n-CP 静注後は血中濃度が急激に低下したのに比べ、lipo-CP 無加温は、はるかに高い血中濃度を示し、CP のリポソーム化による血中安定効果が示された。また、lipo-CP 加温下の血中、腫瘍内 CP 濃度からは、非加温部で血液中を高濃度で循環していた CP が、加温された腫瘍部で選択的にリポソームから放出されたことが示唆され、その結果、抗腫瘍効果が向上したと考えられた。

#### 〔結論〕

lipo-CP 局所加温療法併用による局在性腫瘍に対する標的治療の有用性が示唆された。

## 論文審査の要旨

癌治療において、抗癌薬の抗腫瘍効果を向上させると共に、正常組織への副作用を可及的少なくするための標的治療は、最も関心のあるところである。本研究は、抗癌薬の drug carrier として、加温により内封する薬剤を放出する性質を有する温熱感受性リポソームに着目し、このリポソームにシスプラチン (CDDP) を封入した drug carrier complex を作製し、これを坦癌マウスモデルを用いて、その有効性 (抗腫瘍効果、延命効果) を実験的に検討したものである。その結果、温熱感受性リポソームによる CDDP 投与群は、抗腫瘍効果、累積生存率共に著しい効果を認め、温熱感受性リポソームの drug carrier としての有効性を証明することができた。今後の癌治療に画期的進歩をもたらす標的治療法として、学術上、臨床上、価値のある研究である。

### 主論文公表誌

局所加温療法併用による Cisplatin 含有熱感受性リポソームの抗腫瘍効果について

東京女子医科大学雑誌 第 68 巻 第 11・12 号  
852-860 頁 (平成 10 年 12 月 25 日発行) 木原健

### 副論文公表誌

- 1) CDDP の大量動注と DHP (direct hemoperfusion) 併用療法に関する研究. 人工臓器 15(3):1275-1279 (1986) 木原 健, 合谷信行, 中沢速和, 峰島三千男, 東間 紘, 阿岸鉄三, 太田和夫
- 2) Superiority of selective bolus infusion and simul-

taneous rapid removal of anticancer agents by charcoal hemoperfusion in cancer treatment (癌治療における抗癌剤の選択的大量注入と活性炭吸着療法併用の有用性). Trans Am Soc Artif Int Organs 34:581-584 (1988) 木原 健, 中沢速和, 阿岸鉄三, 本田 宏, 太田和夫

- 3) Prostate specific antigen (PSA) 軽度上昇症例の前立腺癌診断における PSA density の有用性. 泌紀 43(1):13-18 (1997) 木原 健, 伊藤文夫, 小林千佳, 龍治 修, 徳本直彦, 井口靖治, 前田佳子, 鬼塚史朗, 合谷信行, 中沢速和, 東間 紘