

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 創 第 81 号	氏 名	中村 聖子
学位論文題目	タクロリムス封入りポソームとイオントフォレシスを組み合わせた効果的な乾癬治療法の開発		
<p>内容要旨：</p> <p>本研究では、乾癬治療薬であるタクロリムス (FK506) をリポソーム製剤化 (FK-Lipo) するとともに、イオントフォレシス (ItP) との併用による乾癬病態モデルに対する治療効果を評価した。</p> <p>ItP の皮膚に及ぼす影響の検討：ItP は微弱電流 (0.3-0.5 mA/cm²) を用いる皮内薬物送達技術である。申請者の所属する研究室における過去の検討において、微弱電流処理が細胞シグナル系を活性化することが明らかになっていたため、炎症性サイトカイン等の発現を誘起し、乾癬などの皮膚疾患を悪化することが危惧されたため ItP が皮膚に及ぼす影響を検討した。通常条件 (0.34 mA/cm²) 及び高め (1.0 mA/cm²) の電流強度において ItP を 1 時間実施後、皮膚における炎症性サイトカイン mRNA 発現量等の変動を評価した。その結果、通常条件における ItP はサイトカインの発現レベルや表皮形態に影響を与えなかったことから、ItP は安全な皮内薬物投与技術であることが確認された。</p> <p>FK-Lipo 製剤化及び ItP との併用による乾癬治療効果の評価：FK506 の皮内送達促進のため ItP に着目し、疎水性で荷電を有していない FK506 を ItP に適用するために、負電荷脂質を用いた FK-Lipo 製剤を脂質水和法により調製した。得られた FK-Lipo の粒子径、表面電荷、薬物封入率など、物理的および化学的特性を評価した。また、健常ラットの背部皮膚において蛍光標識化リポソームを ItP に供した後、皮膚切片を共焦点レーザー顕微鏡で観察することにより皮内分布を確認した。さらに、イミキモド処理によって誘発した乾癬モデルラットに対して FK-Lipo を ItP により皮内送達することによる治療効果を検討した。その結果、FK-Lipo の ItP 処理後 23 時間において、市販薬 (プロトピック軟膏) よりも炎症性サイトカイン mRNA 発現量がより強く抑制された。また、FK-Lipo/ItP 処理群のみ表皮の肥厚化が顕著に抑制された。さらに、FK-Lipo/ItP 処理群における治療効果は、時間依存的であり、皮内浸透した FK-Lipo からの薬物の徐放効果であることが示唆された。これらのことから、FK-Lipo と ItP の組み合わせは効果的な乾癬治療法であることが示唆された。</p>			