




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 薬 第 232 号	氏 名	演 眞 老
審査委員	主 査	小暮健太郎	
	副 査	石田 寛弘	
	副 査	五川 正豊	

学位論文題目

アルブミン結合型パクリタキセル製剤 Abraxane[®]の薬物輸送メカニズムの解明と新規アルブミンキャリアの創製

審査結果の要旨

Abraxane[®]には、従来のパクリタキセル製剤にはない切除不能な膵臓がんへの効能が認められており、高い有効性を示している。これには、一般的には血管内皮細胞に存在する正常アルブミン受容体 Gp60 や腫瘍間質に存在するアルブミン結合タンパク Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC)による効率的な経内皮輸送やがん細胞送達が関与していると考えられているが、多量な内因性のアルブミンとの競合回避メカニズムなど、Abraxane[®]の詳細な生体内分布機構は不明であった。本研究では、Abraxane[®]に含まれるアルブミンの構造特性解析や血管内皮細胞およびヒト膵臓がん細胞を用いた細胞取り込み実験の結果から、Abraxane[®]に含まれるアルブミンの構造特性として、正常アルブミンと比較し、二次構造や疎水面の露出の程度に差異が観察されたことから、正常なアルブミンとは異なる構造を有していることが明らかとなった。また、Abraxane[®]に含まれるアルブミンの取り込みに関しては、正常アルブミン受容体 Gp60 よりも変性アルブミン受容体の関与が高いことが明らかとなった。このことで、多量な内因性のアルブミンとの競合阻害を回避していると考えられる。さらにこの知見を活かし、新たなアルブミンキャリアを創製し、酸処理をしたアルブミンをパクリタキセルのキャリアとして用いることで、Abraxane[®]同等の抗腫瘍活性があることを見出した。

本研究は、変性アルブミン受容体を介した次世代アルブミンキャリアによる薬物輸送機構の新たな可能性を拓くものであり、博士学位を授与するに値すると判断した。