




論文審査結果の要旨

報告番号	甲創第75号	氏名	Tabassum Ara
審査委員	主査	石田 寛弘	
	副査	小暮 健太郎	
	副査	五川 正憲	

学位論文題目

Effects of liposomes encapsulating ferulic acid on CCl₄-induced oxidative liver damage in a rat model

(四塩化炭素誘導酸化的肝障害モデルラットに対するフェルラ酸含有リポソームの影響)

審査結果の要旨

酸化ストレス誘発肝障害治療には抗酸化物質が有効である。申請者は、天然由来抗酸化物質γ-オリザノールの活性代謝物フェルラ酸に着目した。しかしフェルラ酸は溶解性が悪い点が問題であるため、申請者はリポソーム製剤化による問題点克服と、静脈内投与による肝臓への効率的な送達を発想した。申請者は、フェルラ酸リポソーム製剤 (ferulic-lipo) を作製し、ferulic-lipo が HepG2 細胞における CCl₄ 誘発細胞毒性への有意な保護作用を示すことを見出した。さらに、CCl₄ 誘導酸化的肝障害モデルラットへの ferulic-lipo 静脈内投与により、肝障害指標 ALT/AST の有意な低下、肝中活性酸素産生の著しい減少、および肝細胞損傷の有意な抑制に成功した。さらに申請者は、フェルラ酸の安定性向上に着目してγ-オリザノールがフェルラ酸のプロドラッグになると仮説を立てγ-オリザノールリポソーム製剤 (γ-ory-lipo) を作製した。その結果、γ-ory-lipo 中のγ-オリザノールが高い安定性を示すとともに、in vitro および in vivo においてγ-オリザノールがフェルラ酸に速やかに変換されることを見出した。さらに、CCl₄ 誘導酸化的肝障害モデルラットにγ-ory-lipo を静脈内投与することで、ferulic-lipo と同等の肝障害抑制効果を得ることに成功している。

このように、本論文は、天然由来抗酸化物質フェルラ酸に着目し、γ-オリザノールをプロドラッグとしてリポソーム製剤化することにより、四塩化炭素誘導肝障害に対して顕著な治療効果を発揮できることを示したものであり、酸化ストレス誘発肝障害に対する治療法開発に有用な知見であることから、学位論文として問題ないと判断した。