

論文題目 肝クッパー細胞を標的とした抗酸化 DDS 戦略の構築と包括的肝疾患治療への展開

審査内容

本論文は、難治性の肝障害性疾患に対する新規の治療法の確立を目指した基礎研究を通じて得られた知見を報告している。具体的には、肝クッパー細胞に選択的に取込まれる性質を有する高マンノース含有 N 型糖鎖付加ヒト血清アルブミン(Man-HSA)を利用し、これに SH 基を複数導入することによって活性酸素種(ROS)除去能を強化した SH-Man-HSA を作成した。作成した SH-Man-HSA について立体構造の解析、体内動態特性の解析や抗酸化能の評価を行い、SH-Man-HSA が Man-HSA の立体構造および体内動態特性を保持しつつ優れた ROS 除去能を獲得することを明らかにした。加えて、アセトアミノフェン誘発肝障害モデルにおいて SH-Man-HSA が細胞死抑制作用をもたらすことも示した。続いて、ウイルス性および自己免疫性肝炎のモデル（コンカナバリン A 誘導急性肝障害）マウスを用いて SH-Man-HSA の効果を多角的に検証し、SH-Man-HSA が既存の治療薬（N-アセチルシステイン）と比較して極めて強力な肝保護効果を示すことや、繰返し投与を行っても肝保護効果に耐性が生じないことなどを示した。さらに、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)に対する治療効果についても検討を行ったところ、予想に反して有効性が見出されなかったことから、ニトロソ化修飾を導入して SH-Man-HSA に NO 供与体としての機能を持たせるという改良を行ったところ、当該誘导体(SNO-Man-HSA)が肝内血行動態改善に基づいて良好な肝移行性を示すことにより、肝組織内の ROS を除去し、肝組織の病理形成を阻止しうることを明らかにした。

以上の知見は、申請者が独自に創製した SH-Man-HSA および SNO-Man-HSA が、未だ十分な薬物治療法の確立されていない多様な種類の肝障害性疾患に対して有力な治療選択肢となる可能性を強く支持するものであり、今後の臨床への展開も大いに期待される優れた研究成果と言える。申請者は、自身の研究に関連する諸分野の知識を広く有しており、その知識に基づいて綿密な研究を遂行し、これらの新知見を得るに至った。以上のことから、本申請論文は博士(薬学)の学位授与に値するものと判断された。

審査委員 薬物活性学分野 教授 香月 博志



審査委員 薬物治療学分野 准教授 猿渡 淳二



審査委員 製剤設計学分野 准教授 本山 敬一

