





論文題目 組換え型糖鎖付加アルブミンの新規肝ターゲティング担体として有用性評価





本研究では、マンノース修飾ヒト血清アルブミン (Man-rHSA) の肝指向性 DDS 担体としての有用性評価を目的として、種々の検討を行い以下の知見を得ている。

- 1) 肝臓にはマンノース受容体 (MR) などの受容体が存在し、化学修飾によるマンノース付加 BSA などが肝ターゲティング担体として用いられているが、化学修飾では糖付加の不均一性や、リジン残基等の過度の修飾による構造変化等の課題があるため、MR をターゲットとした新規肝ターゲティング担体作製を目的として、*Pichia* 酵母を宿主として遺伝子組換え型マンノース修飾ヒト血清アルブミン(Man-rHSA)を作製し、その物理化学的性質及び体内動態について検討した。その結果、Man-rHSA は rHSA と非常に類似した構造を有していることが示唆された。また、その体内動態特性について検討したところ、Man-rHSA は rHSA と比較して高い肝臓移行性を示すことが明らかとなった。加えて、受容体の阻害実験などから、この肝臓移行性にはクッパー細胞に発現する MR が関与していることが示唆された。
- 2) 肝虚血再灌流 (IR) 障害は肝移植などの際に生じる急性の肝障害で、これまでに NO 補充による障害の抑制が報告されていることから、SNO-Man-rHSA を作製し、肝障害への有用性を検討した。その結果、SNO-Man-rHSA は肝障害を軽減することが判明した。その機序として、クッパー細胞へと輸送された NO によるヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) の誘導と、それに伴う抗酸化作用が関与している可能性が示唆された。
- 3) アセトアミノフェン (APAP) 誘発肝障害は急性の薬剤性肝障害であり、病態の進展にはクッパー細胞などから産生される活性酸素種 (ROS) が関与していることから、抗酸化作用を示すチオール基を付加した SH-Man-rHSA を作製し、APAP 肝障害に対する効果について検討した。その結果、SH-Man-rHSA は障害を有意に抑制することが組織レベルで確認された。さらに、そのメカニズムとして、SH-Man-rHSA の有する強力な抗酸化作用が関与していることが示唆された。

以上、本研究は Man-rHSA の肝指向性 DDS 担体としての有用性を多面的に評価したものである。得られた知見は新規の肝障害治療法を創出する上での基盤を構築したものであり、創剤学的に極めて意義深い研究と考えられ、博士の学位論文に十分値するものと判定した。

審査委員	薬物動態制御学分野	教授	丸山 徹	
審査委員	薬物治療学分野	教授	中川 和子	
審査委員	製剤設計学分野	教授	有馬 英俊	
審査委員	生命分析化学分野	教授	森岡 弘志	

試験結果の要旨

報告番号	甲 第 号	氏 名	平田 憲史郎
試験担当者	職 名	氏 名	
	教 授	丸山 徹	
	教 授	中川 和子	
	教 授	有馬 英俊	
	教 授	森岡 弘志	
<p>(成 績)</p> <p style="text-align: center;">合格 ・ 不合格</p>			
<p>(試験の結果の報告)</p> <p>試験担当者全員は、平田 憲史郎に対し、学位論文の内容及びその関連する分野について、種々諮問を行った結果、上記成績のとおり判定した。</p>			