

京都大学	博士 (医学)	氏 名	堀江 理恵
論文題目	Treatment of inner ear disorders using nano/micro particles based on drug delivery system (ナノ・マイクロパーティクルを用いたドラッグデリバリーシステム(DDS)による内耳治療)		
(論文内容の要旨)			
<p>内耳障害による感音難聴は高頻度な身体障害の1つであるが、その治療法は限られている。また、内耳の血流は少なく、血液内耳関門により薬物の内耳への移行は厳密に制御され、有効な濃度の薬物を内耳へ到達させることが困難である。そこで、ナノ・マイクロパーティクル型徐放製剤を用いてこれらを解決しようとした。</p> <p>1. リン酸ベタメサゾン含有ステルス型ナノパーティクルによる感音難聴治療</p> <p>古典的なナノ粒子は、主に肝臓に局在するマクロファージによる貪食作用により、蝸牛へ十分に到達しないが、ステロイドを封入したナノ粒子表面に、ポリエチレングリコールを結合させたステルス型ナノパーティクル (ステルス・ナノ・ステロイド) は、貪食を逃れ、薬剤の血中滞在性を亢進させるため、末梢組織により効率よく分布することが知られている。そこで、これを内耳治療に応用しようと考えた。</p> <p>CBA/N マウスに音響負荷を加えて内耳障害を生じさせた後、ステルス・ナノ・ステロイドまたはリン酸ベタメサゾン溶液、または生理食塩水を全身投与し、治療効果等を比較検討した。聴覚機能評価として聴性脳幹反応測定を行い、ステルス・ナノ・ステロイド投与群は他群と比較して良好な聴力改善が得られた。免疫組織学的評価において、蝸牛外有毛細胞の残存率が向上した。時間分解蛍光イムノアッセイ法にて蝸牛内のベタメサゾン濃度は、薬剤投与から24時間後でも高く保たれていた。以上より、ステルス・ナノ・ステロイドは内耳局所でのステロイド濃度を高く維持することでより良い治療効果を示すと考えられた。</p> <p>2. リドカイン含有マイクロパーティクルによる耳鳴り治療</p> <p>耳鳴りは感音難聴に伴う治療困難な症状の1つである。局所麻酔薬リドカインは、鼓室内投与で耳鳴り抑制効果があることが確認されているが、作用時間が短く、めまいなどの副作用のため実際の使用が困難であった。内耳は骨に囲まれた組織であるが、正円窓においてのみ膜で中耳と接している。そこで、リドカインを含有したマイクロパーティクル型徐放製剤を開発し、蝸牛正円窓膜上に直接留置するという内耳ドラッグデリバリーシステムの可能性を検討することとした。</p> <p>直径5μmと100μmの2種類のパーティクルを作製し、<i>In vitro</i>での徐放性を確認した。</p> <p><i>In vivo</i>では、100μm径の粒子2.5 mgをモルモットの蝸牛正円窓膜上に留置し、蝸牛内リドカイン濃度を液体クロマトグラフィー法にて計測したところ、少なくとも3日まで、適切な濃度が保たれていた。また、マイクロパーティクル留置後、聴性脳幹反応測定による聴力低下、赤外線カメラを用いた眼振観察によるめまいの発現、組織学的評価による炎症細胞浸潤を認めなかった。リドカイン含有マイクロパーティクルは、有害事象なく持続的な耳鳴り抑制効果が期待できる蝸牛への薬物徐放システムとして応用できる可能性がある。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

内耳障害により生じる急性感音難聴や耳鳴りは、臨床上頻回に遭遇する疾患であるがその治療法は限られている。理由の1つに、内耳に薬物を到達させ効果を持続させることが難しいことが挙げられる。本研究では、ドラッグデリバリーシステム (DDS) を用いた新しい内耳薬物治療法として、ステルス型ナノ粒子を用いた全身投与による検討およびリドカイン含有マイクロ粒子を用いた局所投与による検討を行った。

まず、マウスに音響負荷後、ポリ乳酸を用いたナノ粒子表面にポリエチレングリコールを結合させたリン酸ベタメサゾン含有ナノ粒子 (ステルス型ナノステロイド) または、リン酸ベタメサゾンを全身投与し内耳障害に対する治療効果を比較検討した。結果は、ステルス型ナノステロイド投与群で機能的、組織的に良好な治療効果を示し、蝸牛内ベタメサゾン濃度は薬剤投与後24時間でも高く保たれた。ステルス型ナノステロイドでは、同量の薬物投与量でより高い内耳治療効果が得られた。

リドカインの鼓室内局所投与は耳鳴りに有効であるが、めまいの副作用により使用し難い。そこで、リドカインを含有した徐放製剤を開発し、モルモット蝸牛正円窓膜上に投与し、その徐放性を検討した。蝸牛内リドカイン濃度を計測したところ投与後3日まで適切なリドカイン濃度が維持された。

以上の研究は DDS を用いた新しい内耳薬物徐放の解明に貢献し、急性感音難聴や耳鳴りの治療法の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成23年3月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降