

京都大学	博士（医学）	氏名	山下 幸大
論文題目	Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases using sustained release formula of cisplatin-incorporated gelatin hydrogel granules (腹膜播種に対するシスプラチン徐放ゼラチンハイドロゲルによる腹腔内化学療法)		
(論文内容の要旨) 悪性腫瘍における腹膜播種は、外科的な完全切除が不能な病態であり、その生命予後が不良であるばかりでなく、消化管の通過障害や腹水貯留に伴う腹部膨満など種々の症状を引き起こし、患者の生活の質を著しく低下させる。これまで、全身化学療法、温熱腹腔内化学療法(HIPEC)、減量手術などが試みられているが、十分な有効性が示された治療法は確立されていない。全身化学療法が現時点での標準治療であるが、腫瘍への薬物移行が限定的であることや全身の有害事象の問題がある。局所治療として腹腔内化学療法の可能性も模索されているが、多くの薬剤は投与後速やかに腹膜より吸収されることもあり、全身化学療法を上回る成果が得られていない。これまでに、生体分解性高分子であるゼラチンハイドロゲルにシスプラチンを結合させた、腹腔内徐放投与のためのシスプラチン結合ゼラチンハイドロゲル製剤(Gelatin microspheres incorporating CDDP, GM-CDDP)を開発し有用性を報告してきた。本研究において、製法の改良により、徐放性を向上させ、従来使用していた有機溶媒を使用せず作製した新規剤形(Gelatin hydrogel granules incorporating cisplatin, GHG-CDDP)を開発したため、その抗腫瘍効果と副作用について検証した。 GHG-CDDP の特性評価として分解性試験、シスプラチン放出試験、細胞毒性試験を施行した。更に健常マウスにおける製剤の腹腔内動態と薬物血行動態、副作用の評価を行った。加えて、ヒト胃癌細胞株(MKN45-Luc)による腹膜播種モデルマウスにおける抗腫瘍効果を検証した。 従来製剤(GM-CDDP)と同等の分解性を示したゼラチンハイドロゲルを基に新規製剤を作製した。従来製剤において 25-30%程度見られていた、投与直後の急激な薬剤放出(初期バースト)が本製剤では 3%以下に抑制された。細胞毒性試験において GHG-CDDP が分解されるにつれて細胞毒性を発揮することが示された。RI ラベル化した GHG-CDDP を用いた腹腔内動態試験において、GHG-CDDP 腹腔内投与 1 週間後で約 30%が腹腔内に残存することが示された。血行動態試験において Free CDDP 腹腔内投与直後に見られた血中 CDDP 濃度の急激な上昇は GHG-CDDP 投与後には認められなかった。副作用に関して、Free CDDP 投与群と比し有意に GHG-CDDP 投与群の体重減少は抑制され、Free CDDP 投与群にて観察された治療関連死や腎尿細管壊死、血小板減少を認めなかった。 腹膜播種モデルマウスでの検討において、GHG-CDDP 投与群では、PBS 投与群に対して有意な生存期間の延長(P=0.0012)を認めた。それに対して、いずれの濃度の Free CDDP 投与群においても生存期間延長を認めなかった。加えて、In Vivo Imaging System (IVIS)による腫瘍量評価においても GHG-CDDP による腫瘍発育の有意な抑制(P=0.02)を認めた。 初期バーストを最小限に抑えた徐放製剤である GHG-CDDP は、腫瘍成長を抑制し有意に生存期間を延長したことに加え、副作用の軽減を示した。GHG-CDDP を用いた腹腔内化学療法は胃癌腹膜播種に対する新たな治療法の一つとなりうる可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)

癌腹膜播種は、完全切除不能で予後不良であり、標準治療は全身化学療法であるが、腫瘍への薬物移行性や全身の有害事象の問題がある。局所治療としての腹腔内化学療法は、多くの薬剤が投与後早期に腹膜より吸収されるため、全身化学療法を上回る成果が得られていない。これまでに、生体分解性高分子であるゼラチンにシスプラチンを結合させた、腹腔内投与のためのシスプラチン徐放ゼラチンハイドロゲル(Gelatin microspheres incorporating cisplatin, GM-CDDP)を開発し有用性を報告してきた。本申請者は、徐放性を向上させ、有害な有機溶媒を使用せず作製した新規剤形(Gelatin hydrogel granules incorporating cisplatin, GHG-CDDP)を開発した。

新規作製法により、従来製剤において 25-30%程度見られていた投与直後の急激な薬剤放出(初期バースト)は 3%以下に抑制された。GHG-CDDP は分解に伴い細胞傷害性を発揮し、GHG-CDDP 腹腔内投与 1 週間後で約 30%の腹腔内残存を示した。Free CDDP 腹腔内投与直後に見られた血中 CDDP 濃度の急激な上昇は GHG-CDDP 投与後には認められず、Free CDDP 投与群と比し有意に GHG-CDDP 投与群の体重減少は抑制され、Free CDDP 投与群にて観察された治療関連死や腎尿細管壊死、血小板減少を認めなかった。

腹膜播種モデルマウスモデルにおいて、GHG-CDDP 投与群では、腫瘍発育の有意な抑制を認め、PBS(Phosphate-Buffered Saline)投与群に対して有意な生存期間の延長を認めた。

以上の研究は、開発した GHG-CDDP が腹膜播種に対して治療効果を有し副作用を軽減することを解明し、胃癌腹膜播種に対する新たな治療法の開発に寄与するところが大きい。

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、令和元年5月29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