

氏名	田 畑 泰 彦 た ばた やす ひこ
学位の種類	工 学 博 士
学位記番号	工 博 第 991 号
学位授与の日付	昭 和 63 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	工 学 研 究 科 高 分 子 化 学 専 攻
学位論文題目	Macrophage phagocytosis of polymer microspheres and anti-tumor activation of macrophages (高分子微粒子のマクロファージによる貪食とマクロファージの抗腫瘍活性化) (主査)
論文調査委員	教 授 筏 義 人 教 授 東 村 敏 延 教 授 今 西 幸 男

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、生体分解吸収性高分子微粒子のマクロファージ (Mφ) による貪食と、それによって活性化した Mφ の抗腫瘍活性化に関する研究である。すなわち、種々の高分子微粒子と Mφ との相互作用を調べ、その知見に基づいて薬剤担体用高分子微粒子の分子設計を行ない、Mφ の抗腫瘍活性を増大させた応用研究をまとめたものであり、2編9章からなっている。

緒論は、薬剤担体としての高分子微粒子の重要性、これまでの高分子微粒子の薬剤学への応用研究の状況と問題点、本研究の目的と意義、および以下の各章の概要について述べている。

本論文の第1編は、高分子微粒子の Mφ 貪食について調べている。第1章では、Mφ 貪食への高分子微粒子のサイズと表面電荷の影響に関する研究を行っている。Mφ による貪食を受けやすい粒子サイズ領域は 1~2μm の範囲に存在し、親水性表面をもつ微粒子よりも疎水性表面をもつ粒子のほうがより Mφ に貪食されやすく、親水性表面の中では、非電荷親水性表面が Mφ に最も貪食されにくいことを示している。

第2章では、微粒子表面の疎水性度の Mφ 貪食に及ぼす影響について検討し、接触角が 50~60° の表面をもつ微粒子が、他の接触角の表面をもつ微粒子に比較してより Mφ による貪食を受けやすいことを確認している。

第3章では、微粒子の Mφ 貪食に対するタンパク質の影響について述べており、血清アルブミンが微粒子の貪食を抑制したのに対し、オプソニンタンパク質は、貪食を促進させる傾向を示した。この傾向は、タンパク質の微粒子表面への固定化が化学結合か物理吸着によるかということに無関係であった。特に、ゼラチンの貪食促進作用が顕著であることを見出した。

第4章では、生体分解吸収性高分子であるポリグリコール酸およびそれらの共重合体よりなる微粒子の Mφ 貪食とその分解性について調べている。高分子の種類に無関係にいずれの微粒子も同程度に貪食され、Mφ 内で徐々に分解をうけ、それらが微粒子構成高分子の性質により制御できることを確認した。

第5章では、グルタルアルデヒドで架橋したゼラチン微粒子のMφ貪食とその分解性を調べている。微粒子は、その架橋度によらず、容易にMφに貪食され、Mφ内で徐々に分解をうけ、その速度が、架橋の程度を変えることで制御できることを確認した。

第2編、第6章では脂溶性活性化剤(MDP-B 30)を包含したポリ乳酸系微粒子によるMφの抗腫瘍活性化について述べている。MDP-B 30を微粒子に包含することにより、Mφは、MDP-B 30単独に比較して、より少量のMDP-B 30の投与量で、より短時間に活性化され、しかも、その活性持続時間も延長した。この活性持続時間と微粒子からのMDP-B 30の徐放期間との間に良好な相関性があり、それらが、分子量および共重合体組成などの高分子の性質により制御できることを見出ししている。これらの結果より、微粒子による有効なMφの抗腫瘍活性発現は、貪食された微粒子がMφ内で分解され、それに伴ってMDP-B 30がMφ内で徐放されたためであると考えられている。

第7章では、微粒子のMφ貪食性とそれによるMφの抗腫瘍活性化との関係について検討し、貪食されやすい微粒子ほどMφを強く活性化することを明らかにしている。

第8章では、水溶性活性化剤(MDP)含有ゼラチン微粒子により、Mφの抗腫瘍作用を有効に活性化できることを明らかにし、その活性持続時間が、微粒子の架橋度を変えることで制御できることを確認している。

第9章では、インターフェロン(IFN)をゼラチン微粒子に包含することによるMφの有効な抗腫瘍活性化を確認している。さらに、この微粒子によるMφの活性化機構が、従来より云われているレセプター介在性のIFNの作用機構と異なることを見出し、微粒子包含によりIFNの種特異性の超越の可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

医用高分子の最近の大きな動向は、再建外科用材料に関する研究と薬剤の有効利用に関する研究に大別できる。本研究は後者に属し、高分子を用いて薬剤の標的指向化を目的としたものである。一般に、体内に投与された高分子微粒子は細網内皮系組織により排除される。これは、生体のもつ防御機構に基づくものであり、それらの組織を薬剤の標的とする際には有利である。しかしながら、高分子微粒子を用いてそれ以外の組織に薬剤を配送したり、薬剤の長期徐放化を図る際には、これら組織からの薬剤への攻撃を回避することが必要である。マクロファージ(Mφ)は、この細網内皮系の中心的細胞であり、高分子微粒子とMφとの相互作用を調べることは、薬剤の標的指向化を目的とした高分子微粒子の開発研究には不可欠である。本論文の著者は、表面特性のはっきりした高分子微粒子を合成し、それらのMφによる貪食挙動を研究した。得られた基礎的知見に基づいて、高分子微粒子による薬剤のMφへの標的指向化を検討し、生体分解吸収性高分子微粒子によりMφの抗腫瘍作用を有効に発現させることに成功した。得られた成果は次の通りである。

1. Mφによって貪食をうけやすい高分子微粒子のサイズ領域は1~2μmの範囲にあること、さらに、親水性表面をもつ高分子微粒子よりも疎水性表面をもつ微粒子のほうが貪食されやすく、親水性表面の中

では、非荷電親水性表面をもつ微粒子がMφに最も貪食されにくいことを明らかにした。

2. 接触角が50～60°程度の疎水表面をもつ微粒子が他の接触角の表面をもつ微粒子よりもMφによる貪食をうけやすいことを見出した。

3. 血清アルブミン固定による微粒子表面の親水性の増加により微粒子の貪食が抑制され、オプソニンタンパク質の表面固定により貪食が促進されることを確認した。タンパク質の微粒子表面への固定化を化学結合あるいは物理吸着のいずれの方法で行っても、同一の傾向が認められた。また、ゼラチンが特に顕著な高分子微粒子貪食促進作用を示すことを見出した。

4. ポリ乳酸、ポリグリコール酸およびそれらの共重合体からなる高分子微粒子の粒子径を、超音波乳化法を利用することで、Mφによる貪食可能な範囲にまで低下させることに成功した。さらに、その微粒子が、分子量および共重合体組成に関係なくMφに貪食され、Mφ内で徐々に分解吸収されることを確認し、その分解速度が、微粒子構成高分子の性質を変化させることで制御可能であることを見出した。

5. グルタルアルデヒドで架橋することにより水不溶性ゼラチン微粒子を超音波乳化法によって調製した。これらの微粒子は容易にMφに貪食され、そのMφ内における分解性が、微粒子の架橋度を変化させることで制御できることを明らかにした。

6. 脂溶性のMφ活性化剤であるMDP-B 30を包含したポリ乳酸系微粒子が、MDP-B 30単独の場合に比較してより有効にMφを抗腫瘍活性化させることを初めて見出した。すなわち、Mφは、MDP-B 30単独の場合の約 $\frac{1}{2000}$ の投与量で、しかもより短い処理時間で有意に活性化され、その活性持続時間の延長も認められた。さらに、その活性化持続時間と微粒子からのMDP-B 30徐放期間との間に良好な相関性が認められた。それらが、微粒子構成高分子の分子量および共重合体組成などにより容易に制御できることを見出した。さらに、貪食されやすい高分子微粒子ほどMφを強く活性化することを確認した。このように、生体分解吸収性高分子微粒子によりMφが長期間にわたって活性化されるのは、Mφ内で微粒子から活性化剤が徐放されるためと結論された。

7. 水溶性のMφ活性化剤であるMDPを含有したゼラチン微粒子が、Mφを有効に抗腫瘍活性化させることを見出し、その活性持続時間が、微粒子の架橋度を変えることで制御できることを確認した。

8. インターフェロン(IFN)含有ゼラチン微粒子貪食によりMφを有効に活性化できることに初めて成功した。特に、IFNを微粒子に包含してMφを活性化した場合の活性化機構が、以前から提唱されてきたレセプター経路によるIFNのMφ内への取込みと異なることを明らかにするとともに、この方法によってIFNの種特異性を超越できる可能性の強いことを示した。

以上要するに本論文は、高分子微粒子の医学への有効な応用を目的とし、微粒子とMφとの相互作用を調べたのみでなく、その研究結果に基づいて薬剤担体用高分子微粒子の具備すべき性質を明らかにし、一つの応用例としてMφ活性化剤含有生体内分解吸収性高分子によりMφの抗腫瘍作用を増強できることを見出したもので、学術的また実地的な寄与が少なくない。よって本論文は工学博士学位論文として価値あるものと認める。

また、昭和62年11月16日、論文内容とそれに関する事項について試問を行った結果、合格と認めた。