

氏 名	え 江 した 下 ゆき 恒 つな 統
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2883 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Drug delivery system using microspheres that contain tacrolimus in porcine small bowel transplantation (豚小腸移植における、タクロリムス含有小粒子を用いたドラッグデリバリーに関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 千 葉 勉 教 授 和 田 洋 巳 教 授 坂 口 志 文

論 文 内 容 の 要 旨

拒絶反応は今なお小腸移植における最大の障壁であり、それゆえ新しい免疫抑制剤の開発が必要とされている。近年、生体分解性の高分子化合物を用いたドラッグデリバリーの有用性が認識されている。ある一定の大きさの高分子化合物小粒子を経口投与すると小腸パイエル板に取り込まれ、生体内で分解され、その内容物を徐放する。このことから、既存の免疫抑制剤で現在の免疫抑制剤の主剤であるタクロリムスを高分子化合物の小粒子に閉じ込めて投与することにより、局所で免疫抑制剤が徐放され有効性が高まると考え、ブタ小腸移植モデルにおいてその有用性を検討した。

20頭のブタを4群に分け、以下の様に免疫抑制剤を投与した。A群(n=5)には免疫抑制剤を投与せず、B群(n=6)には0.2mg/kg/dayのタクロリムスを、C群(n=3)には1.0mg/kg/dayのタクロリムスを、D群(n=6)には0.04mg/kg/dayのタクロリムスを小粒子につめて各々投与した。拒絶は内視鏡の所見と生検により診断し、死因は剖検にて確定した。

各群の平均生存期間と標準偏差はA群8.8±3.5日、B群11.0±1.4日、C群9.7±2.5日、D群28.6±22.5日であり、有意にD群は他の群より長かった。またタクロリムスの平均血中トラフ濃度はB群10.5±2.2ng/ml、C群27.9±6.0ng/ml、D群10.5±3.5ng/mlであり、B群とD群の間には有意差がなかった。A群とB群では全頭が感染症なしに拒絶皮応で死亡し、C群では全頭が拒絶反応なしに感染症で死亡したのに対し、D群では1頭も拒絶反応も感染症も認めず、全体の40%に当たる2頭の長期生存を認めた。

これによりタクロリムス含有の高分子化合物小粒子は有用であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者らは既存の免疫抑制剤で現在の臨床小腸移植における免疫抑制剤の主剤であるタクロリムスを生体分解性高分子化合物小粒子に閉じ込めて経口投与することにより、小粒子が小腸パイエル板に取り込まれ、局所でタクロリムスが徐放され、より有効性が高まると考え、それをブタ小腸移植モデルにおいて検討した。

20頭のブタを4群に分け、以下の様に免疫抑制剤を投与した。A群(n=5)には免疫抑制剤を投与せず、B群(n=6)には0.2mg/kg/dayのタクロリムスを、c群(n=3)には1.0mg/kg/dayのタクロリムスを、D群(n=6)には0.04mg/kg/dayのタクロリムスを小粒子につめて各々投与した。拒絶は内視鏡の所見と生検により診断し、死因は剖検にて確定した。

各群の平均生存期間と標準偏差はA群8.8±3.5日、B群11.0±1.4日、c群9.7±2.5日、D群28.6±22.5日であり、有意にD群は他の群より長かった。またタクロリムスの平均血中トラフ濃度はB群10.5±2.2ng/ml、C群27.9±6.0ng/ml、D群10.5±3.5ng/mlであり、B群とD群の間には有意差がなかった。A群とB群では全頭が感染症なしに拒絶反応で死亡し、C群では全頭が拒絶反応なしに感染症で死亡したのに対し、D群では1頭も拒絶反応も感染症も認めず、全体の40%

に当たる2頭の長期生存を認めた。

以上の研究は、小腸移植における新しい免疫抑制剤の開発に貢献し、小腸移植の臨床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17年3月10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。