



|              |                                                                                                                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Ethiodized Oil Emulsion for Sustained Release of Anti-PD-L1 Antibodies                                                                                |
| Author(s)    | 里村, 洋樹                                                                                                                                                |
| Citation     | 大阪大学, 2026, 博士論文                                                                                                                                      |
| Version Type |                                                                                                                                                       |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/105713">https://hdl.handle.net/11094/105713</a>                                                                 |
| rights       |                                                                                                                                                       |
| Note         | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名<br>Name                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 里村 洋樹                                                                                                                               |
| 論文題名<br>Title                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ethiodized Oil Emulsion for Sustained Release of Anti-PD-L1 Antibodies<br>(抗PD-L1抗体を徐放するヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル(リピオドール®)エマルジョンに関する基礎的検討) |
| <p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的 (Objective)〕</p> <p>抗PD-L1抗体は、肝細胞癌（HCC）をはじめとする多くの固形腫瘍に対して有効性が報告されているが、奏効率はまだ不十分で、全身投与による免疫関連有害事象（irAEs）の発生も大きな課題である。ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル（以下、リピオドール）をベースにしたエマルジョンは、HCCに対する肝動脈化学塞栓術（TACE）で長年用いられ、局所的な腫瘍集積と薬剤放出が可能である。一方、リピオドールエマルジョンは比較的不安定であるため、薬剤早期放出の問題を抱えている。近年報告されたPLGAナノ粒子で安定化されたピッカリングエマルジョンは、エマルジョン安定性が向上し、より制御された薬剤徐放が可能とされるが、抗PD-L1抗体の組み込みに関しては未開拓である。</p> <p>よって本研究では、ピッカリングエマルジョンを応用し、腫瘍局所へ抗PD-L1抗体を持続的に送達可能な新規ドラッグデリバリーシステム（DDS）を構築し、<i>in vitro</i>で詳細かつ多角的に評価することを目的とした。</p> <p>〔方 法 (Methods)〕</p> <p>本DDSは、油相にリピオドール、水相に抗PD-L1抗体溶液を用い、界面安定化剤として生分解性のポリマーから成るPLGAナノ粒子を加えて作成した。油相と水相は、シリンジと三方活栓を用いたポンピング操作により混合し、油中水型（water-in-oil型）エマルジョン化した。対照群としてPLGAナノ粒子を含まない従来型エマルジョンを設定した。</p> <p>抗体の封入を確認するため、ローダミンB染色PLGAナノ粒子とAlexa Fluor 488標識抗PD-L1抗体を用いて共焦点レーザー顕微鏡観察を行った。エマルジョンの液滴サイズは光学顕微鏡を用いて測定した。持続的な抗体放出に関して、エマルジョンを生理食塩水中で37℃の振盪恒温槽中でインキュベートし、定期的に上清を採取して抗体濃度をビシニコニン酸（BCA）アッセイで評価した。徐放された抗体の機能性評価として、組み換えPD-L1タンパクへの結合（ウエスタンブロッティング）、培養細胞表面のPD-L1への結合（フローサイトメトリー）をネイティブ抗体と比較しながら評価した。</p> <p>〔成 績 (Results)〕</p> <p>共焦点レーザー顕微鏡解析の結果、蛍光標識した抗PD-L1抗体は水相に分布し、PLGAナノ粒子は油-水界面に均一に局在していることが確認された。これらの所見から、本DDSはPLGAナノ粒子により抗PD-L1抗体が安定保持されたwater-in-oil型エマルジョンであることが示された。光学顕微鏡での粒径解析では、ピッカリングエマルジョンの液滴径は平均31.2 μmと従来型（54.1 μm）より有意に小さく（<math>P &lt; 0.001</math>）、粒径分布の均一性にも優れていた。持続放出性の評価では、上清中の抗体濃度はピッカリングエマルジョンの方が従来型より全期間で有意に多く、2週後で約4.8倍、4週後で約3.8倍の累積放出量を示した（<math>P &lt; 0.001</math>）。機能保持性の評価では、いずれのアッセイでも抗PD-L1抗体はネイティブ抗体と同様にPD-L1への特異的結合能を有し、機能活性が保持されていることが確認された。</p> <p>〔総 括 (Conclusion)〕</p> <p>本研究の意義は以下の3点に集約される。第一に、PLGAナノ粒子による界面安定化により、従来型リピオドールエマルジョンでは困難であった長期安定性、小粒径、粒径均一性を達成し、経動脈的DDSに求められる製剤特性を満たした点。第二に、抗原結合能を保持したまま8週にわたる抗体の持続放出を実現し、局所免疫療法への応用可能性を大きく広げた点。第三に、TACEで広く用いられるリピオドールを基材とすることで、安全性と臨床応用性の両立が期待できる点である。一方で、本研究は<i>in vitro</i>実験にとどまっており、今後は<i>in vivo</i>モデルでの腫瘍内分布、抗腫瘍効果、免疫細胞との相互作用の評価が必要である。</p> <p>近年注目される、免疫療法と局所治療の融合による“局所免疫制御戦略”の観点から、本研究はその先駆的取り組みである。免疫チェックポイント阻害剤と画像下治療（Interventional Radiology: IVR）の融合による新たな治療概念に基づき、HCCをはじめとする悪性腫瘍に対する次世代型局所免疫治療の重要な基盤を提供する。高い製剤安定性、制御放出性、抗体機能保持性を兼ね備えた本DDSは、今後の<i>in vivo</i>検証および臨床応用を通じてがん治療の革新につながる可能性があり、その応用はHCCにとどまらず他の固形腫瘍へも波及することが期待される。</p> |                                                                                                                                     |

論文審査の結果の要旨及び担当者

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |        |       |  |       |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|--|-------|--|
| (申請者氏名)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |        |       |  | 里村 洋樹 |  |
| 論文審査担当者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | (職) |        | 氏 名   |  |       |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 主 査 | 大阪大学教授 | 富山 恵幸 |  | 署 名   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 副 査 | 大阪大学教授 | 江口 英利 |  | 署 名   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 副 査 | 大阪大学教授 | 小川 和幸 |  | 署 名   |  |
| 論文審査の結果の要旨                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |        |       |  |       |  |
| <p>本論文では、免疫チェックポイント阻害剤である抗PD-L1抗体を、ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル（リピオドール）を基盤としたピッカリングエマルジョンに封入し、腫瘍局所へ持続的に送達する新規DDSを構築した。PLGAナノ粒子により界面が強固に安定化された本エマルジョンは、従来型と比較して液滴径が小さく均一で、長期にわたり構造安定性を保持した。8週間にわたって抗PD-L1抗体を段階的に放出し、その放出抗体はPD-L1への特異的結合能を維持しており、DDSとして十分な機能性を有することが示された。これらの成果は、全身投与に伴う毒性を軽減しつつ、腫瘍局所での免疫応答を効果的に高める新たな治療戦略として高く評価できる。本研究は、免疫療法とIVRを融合した次世代型局所免疫治療の基盤を確立するものであり、臨床応用に向けて極めて発展性が高い。以上より、本研究は博士（医学）の学位授与に値すると認められる。</p> |     |        |       |  |       |  |