



Title	Tumor Endothelial Cell-Specific Drug Delivery System Using Apelin-Conjugated Liposomes
Author(s)	河原, 弘宜
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51901
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 Name	河原 弘宜
論文題名 Title	Tumor Endothelial Cell-Specific Drug Delivery System Using Apelin-Conjugated Liposomes (アペリン修飾リポソームを利用した腫瘍内血管内皮細胞特異的薬剤送達システムの開発)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>腫瘍血管新生は腫瘍増大およびがん細胞の転移経路および浸潤の足場を提供することから、腫瘍血管を標的とした治療法の開発が発展してきている。しかし過剰量の血管新生抑制剤投与は正常血管に障害を与えることから現状の治療薬投与方法には限界がある。そのため腫瘍血管のみを標的とするドラッグ・デリバリー・システム (DDS) の開発が必要である。本研究では腫瘍内血管内皮細胞特異的に発現する分子を標的としたDDSによる腫瘍血管への薬剤集積効果を検討した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>腫瘍内血管特異的に発現が認められる分子として当研究室でAPJというGタンパク質共役受容体(GPCR)を同定したが、今回はこのAPJを標的としたDDSを開発した。そのDDSの担体としてリポソームを選択し、また標的性の付与としてAPJのリガンドであるアペリンをリポソームに修飾した。この作製したリポソームがAPJを介して取り込まれるか評価を行った。まずIn vitroの評価としてAPJに緑色蛍光蛋白質であるGFPを融合させたAPJ-GFPを発現する細胞を作製した。この細胞に蛍光色素であるローダミンで標識したアペリン修飾リポソームを添加・培養した後、固定し蛍光によるリポソームの取り込み評価を行った。同時にアペリン修飾リポソームに加え遊離のアペリンを過剰に添加する阻害実験も行った。</p> <p>またIn vivoでのリポソームの取り込みを評価するために、B16/BL6もしくはcolon26を右肢の皮下に移植した担がんマウスを作製しローダミン標識したアペリン修飾リポソームを静脈注射にて投与した。投与後24時間にて腫瘍を回収・固定し凍結切片を作製した。作製した凍結切片を血管マーカであるCD31で蛍光免疫染色し腫瘍内血管特異的にリポソームが取り込まれているか評価を行った。これらの評価系の下、アペリン修飾リポソームはin vitroにおいてAPJを介して取り込まれ、in vivoにおいても腫瘍内血管特異的に取り込まれることが判明した。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>今回作製したアペリン修飾リポソームは腫瘍内血管特異的に取り込まれたことから、アペリン-APJ系は腫瘍内における血管新生阻害を目的とした薬剤の標的分子として有用であると考えられる。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		河原 弘宜	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	高倉 伸幸
	副 査	大阪大学教授	岡田 雅人
	副 査	大阪大学教授	三木 裕明

論文審査の結果の要旨

腫瘍血管新生は腫瘍増大およびがん細胞の転移経路および浸潤の足場を提供することから、近年腫瘍血管を標的とした新薬開発が盛んに行われている。その一方で過剰量の血管新生抑制剤投与は正常血管に障害を与えることから現状の治療薬投与方法には限界がある。そのため腫瘍血管のみを標的とできる新薬開発が急務とされている。

本研究では腫瘍内血管内皮細胞特異的に発現するAPJを標的としたDDS (リポソーム) 開発による腫瘍血管への薬剤集積効果を検討し、実際に腫瘍内血管に取り込まれることを明らかにした。

この結果よりAPJの抗腫瘍血管新生治療の標的としての有用性が示されたとともに、新たな治療法開発の一助となると考えられる。

この結果は学位の授与に値するものと考えられる。