

## 論文内容要旨

報告 番号	甲 薬 第 号	氏 名	濱 眞 吉
学位論文題目	アルブミン結合型パクリタキセル製剤 Abraxane <sup>®</sup> の薬物輸送メカニズムの解明と新規アルブミンキャリアの創製		
<p>内容要旨</p> <p><b>【研究目的】</b>  Abraxane<sup>®</sup>には、従来のパクリタキセル製剤にはない切除不能な膵臓がんへの効能が認められており、高い有効性を示している。これには、一般的には血管内皮細胞に存在する正常アルブミン受容体Gp60や腫瘍間質に存在するアルブミン結合タンパク Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC)による効率的な経内皮輸送やがん細胞送達に関与していると考えられている。しかしながら、循環血液中に存在する多量な内因性アルブミンの存在下におけるAbraxane<sup>®</sup>の体内分布機構の詳細については、不明な部分が多く残されている。そこで本研究では、Abraxane<sup>®</sup>のパクリタキセル送達機構の解明を試みた。加えて、Abraxane<sup>®</sup>由来HSAの構造特性や物性についての知見を基に、より腫瘍集積性の高いアルブミンキャリアの創製を試みた。</p> <p><b>【方法】</b>  Abraxane<sup>®</sup>由来HSAの高次構造や分子表面の疎水性評価は、CDスペクトル法や疎水性蛍光プローブ法を用いて、内因性アルブミンであるNormal HSAと比較検討した。また、アルブミンの変性については、酸処理や加熱処理により調製し、<i>in vitro</i>において膵臓がん細胞における細胞内移行性の評価、さらに担癌マウスを用いた体内動態および抗腫瘍効果の評価を行った。</p> <p><b>【結果】</b>  Normal HSAはGp60経路を介した輸送であった一方で、Abraxane<sup>®</sup>由来HSAは変性アルブミンによって細胞内取り込みが減少したことから、変性アルブミン受容体による全く別の輸送機序を介していることが明らかとなった。実際に、Abraxane<sup>®</sup>由来HSAはNormal HSAとは異なる膜タンパク質と相互作用していることが確認された。さらに、Abraxane<sup>®</sup>由来HSAの構造特性をNormal HSAと比較したところ、二次構造変化や分子表面の疎水性変化が惹起されていることが示唆された。以上のことから、細胞への取り込みに関して、Abraxane<sup>®</sup>由来HSAは、Normal HSAの取り込みに関与するGp60ではなく、変性アルブミン受容体等を介していることが明らかとなった。そこで、変性剤や加熱処理により調製した変性アルブミンの細胞取り込みを評価したところ、<i>in vitro</i>において酸処理HSAや熱処理HSAはAbraxane<sup>®</sup>由来HSAよりもさらに高い細胞内取り込みが観察された。また<i>in vivo</i>において、酸処理HSAではNormal HSAに比べ、有意に高い腫瘍組織への集積が認められた。</p> <p><b>【考察】</b>  本研究ではAbraxane<sup>®</sup>の腫瘍移行機構の解明を行い、Abraxane<sup>®</sup>由来HSAは、おそらく製造工程で暴露された有機溶媒などによってHSAが僅かに変性を受けたことで、Gp60ではない変性アルブミン受容体を介して腫瘍に移行するというユニークなメカニズムを有することを見出した。Abraxane<sup>®</sup>由来HSAの取り込みに寄与する変性アルブミン受容体の同定には至らなかったものの、がん細胞での発現が知られているGp18やGp30等の変性アルブミン受容体に関与している可能性を考えている。本検討から、変性アルブミン受容体の同定を行うことで、受容体との親和性をより高めた新規HSAキャリアの開発が可能であることが示唆された。</p> <p><b>【結論】</b>  本検討で、Abraxane<sup>®</sup>に含まれているHSAが単なる可溶化剤としての役割だけではなく、パクリタキセルのDDSキャリアとしても機能していることを初めて明らかにした。本知見は、変性アルブミン受容体を介した次世代アルブミンキャリアによる薬物輸送機構の新たな可能性を拓く有用な基礎資料となることが期待される。</p>			