

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 金丸麻衣

主論文 1編

Nanoparticle-mediated local delivery of pioglitazone attenuates bleomycin-induced skin fibrosis.

Journal of Dermatological Science (掲載予定)

## 審査結果の要旨

強皮症に代表される皮膚の線維化は副腎皮質ステロイド等により治療されるが難治であることが多く、より効果的な治療法の開発が期待される。ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) は内因性の抗線維化機構に重要な役割を果たしており、合成 PPAR- $\gamma$  活性化剤であるチアゾリジン薬を全身投与すると線維化および炎症を軽減できることが近年複数報告された。ポリ乳酸グリコール酸共重合体 (PLGA) 等を応用した徐放性薬剤にすることで投与回数を減らし、さらに病変部でより高い効果を発揮することが期待できる。

申請者は、本邦で糖尿病薬として承認されているピオグリタゾンと PLGA を組み合わせることにより、強皮症の中でも特に限局性強皮症および限局皮膚硬化型全身性強皮症による皮膚の線維化病変への局所投与を目的としたピオグリタゾン局所徐放性薬剤を開発した。まず、乳化溶媒蒸発法にて直径がナノメートルオーダーのピオグリタゾン内包 PLGA 粒子 (以下ピオグリタゾン内包粒子) を作製し、溶媒へのピオグリタゾン放出挙動を分析した。また、蛍光物質であるクマリン-6 およびシリコンナフタロシアニンをそれぞれ内包する粒子も作製した。ピオグリタゾン内包粒子をブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスの罹患皮膚に週1回、計3回局所投与した後、同部皮膚を病理組織学的解析およびリアルタイム PCR 法によって線維化の抑制を評価した。培養線維芽細胞内での粒子の動態はクマリン-6 内包粒子を用いて蛍光顕微鏡で観察した。また、培養線維芽細胞内にあらかじめピオグリタゾン内包粒子を加えることで TGF- $\beta$ 1 刺激による筋線維芽細胞への分化が抑制されるかどうかを、リアルタイム PCR 法によって評価した。最後に、シリコンナフタロシアニン内包粒子をマウス皮膚に局所投与し、*in vivo* 蛍光イメージングシステムを用いて体内動態を観察した。その結果、ピオグリタゾン内包粒子は *in vitro* で持続的な徐放を示した。ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスにおいて、ピオグリタゾン内包粒子の局所投与により皮膚線維化が減弱し、COL1A1 遺伝子の発現低下を認めた。培養線維芽細胞はクマリン-6 内包粒子を細胞質内に取り込み、あらかじめピオグリタゾン内包粒子を加えられた培養線維芽細胞は TGF- $\beta$ 1 刺激による CTGF 遺伝子の発現上昇が抑制され、ACTA2 遺伝子の発現上昇も抑制される傾向にあった。シリコンナフタロシアニン内包粒子は非粒子化シリコンナフタロシアニンと比較し注射部位周辺の皮膚に拡がり、1週間後により多くが残存した。結論として、ピオグリタゾン内包粒子の局所投与がブレオマイシン誘発強皮症モデルマウス皮膚において線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を抑制し、線維化抑制効果を有することが実証された。

以上が本論文の要旨であるが、直径ナノメートルオーダーの粒子型薬剤の皮膚における薬物動態とピオグリタゾン内包粒子の有する線維化抑制効果を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

平成31年1月17日

審査委員 教授	福井道明
審査委員 教授	松田修
審査委員 教授	矢部千尋