



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Enhancing Intracellular Delivery and Pharmacokinetics of Small and Hydrophobic Drugs Using Nanoparticles [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Saed, Amjad Yousef Abbasi
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13334号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71874
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Saed_Amjad_Yousef_Abbasi_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏名 Saed Amjad Yousef Abbasi

主査教授 原島 秀吉
審査担当者 副査教授 脇本 敏幸
副査准教授 山田 勇磨
副査主任研究員 梶本 和昭（産業技術総合研究所）

学位論文題名

Enhancing Intracellular Delivery and Pharmacokinetics of Small and Hydrophobic Drugs Using Nanoparticles

（疎水性低分子の体内動態・細胞内動態を制御する新規ナノ粒子法）

博士学位論文審査等の結果について（報告）

Curcumin はウコンなどに含まれる黄色のポリフェノール化合物であり、抗腫瘍効果や抗炎症効果などの多様な薬理活性を有することから、機能性食品や創薬への応用が期待されている。しかし、curcumin はその水溶性の低さ故に bioavailability が極めて悪く、十分な薬理作用を発揮させるには至っていない。こういった化合物の溶解性や安定性の問題をナノ粒子を用いて克服しようとする試みは数多くなされているが、curcumin への応用はほとんど行われていない。筆者らは、本論文において、これらの問題を解決するため、curcumin を効率良くナノ粒子化するための基本的な戦略および方法論を確立した。

本方法を開発するにあたり、ボトムアップ型のアプローチにより curcumin の抱える物理化学的課題を克服するためのナノ粒子構築を試みた。広範な物質に対する curcumin の溶解性を調べ、curcumin に対する高い親和性を有することが判明した物質をナノ粒子構築の材料として用いて異なる構造的特徴を有するナノ粒子を構築した。構築したナノ粒子の *in vitro* における薬理効果を比較解析した結果、ナノ粒子の構造によっては搭載した curcumin の単純拡散やエンドサイトーシスによる送達という従来の概念では説明できない極めて意外な薬理効果が発現することを見出し、FRET 等を利用した解析から、ナノ粒子の表面と細胞膜が近接した際に生じる membrane-mediated transfer と呼ばれる機構によって効率よく curcumin を細胞内へ送達できることを明らかにした。第二章では、これらの curcumin 搭載ナノ粒子を用いた *in vivo* 解析を行い、ナノ粒子からの極めて速い薬物放出の現象について詳細に評価している。Curcumin 搭載ナノ粒子を静脈内投与すると、curcumin は急速にナノ粒子から放出され、循環血液中から消失した。この現象は、curcumin に限らず、他の多くの低分子医薬にとって創薬・医療応用を妨げる最も深刻な問題の一つである。そこで、curcumin をモデル化合物として用い、この現象を適正にコントロールして問題を克服するための方法論を確立した。例えば、従来の方法では、低分子化合物に何らかの化学的修飾を加えることで物理化学的性質を変化させることでナノ粒子からの放出速度を制御する試みが報告されている。これに対し、筆者は薬物分子に対する化学的修飾は行わずに血中滞留性を改善するための基本戦略を提唱した。この戦略を検証するにあたり、筆者は curcumin と非共有結合性相互作用によって高い親和性を有する oil-like material を新規に合成し、これをナノ粒子のコア材料として用いること

で curcumin の血中滞留性を改善することに成功した。さらに、oil-like material を用いたナノ粒子は、curcumin と同様の問題を抱える quercetin や paclitaxel 等の血中滞留性を改善し得ること示したことから、今後、様々な低分子化合物の in vivo 応用に適用できると期待される。

以上筆者は、curcumin に代表される低分子化合物の in vivo 応用につながるナノ粒子の構築に成功し、新たな創薬原理を切り拓くための戦略を提唱した。よって、筆者は北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。