

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 山本 雅史

学位論文題目: アムホテリシン B 含有バブルリポソームと超音波
の併用による *Candida albicans* の発育阻止効果について

審査委員 (主査) 竹内 弘



(副査) 吉岡 泉



(副査) 松尾 拓



論文審査結果の要旨

アムホテリシン B (AMB) は、真菌細胞膜成分のエルゴステロールと結合し、膜に小孔を形成することで殺菌作用を示す。しかし、動物細胞膜成分のコレステロールにも親和性を持つため、腎毒性および低カリウム血症といった重篤な副作用が報告されている。このような副作用を軽減すべく、AMB をリン脂質二重膜 (リポソーム) 中に保持し、徐放性と感染部位局在性を獲得したリポソーマル AMB (AmBisome®) が開発された。

山本雅史氏は、超音波照射によるバブルリポソーム圧壊メカニズムに着目し、より部位特異的に低用量での治療が可能となるドラッグデリバリーシステムの構築を目指して、AMB のバブルリポソーム製剤を作製した。本研究では、バブルリポソーム製剤と超音波照射の併用による真菌の発育阻止効果を、*in vitro* の実験系を用いて検証した。

真菌株は *Candida albicans* ATCC18804 を使用し、抗真菌薬には AmBisome® を用いた。AmBisome® に超音波造影ガスのパーフルオロプロパンを封入し、バブルリポソーマル AMB を作製した。Optical density (OD) 値 0.1 に調製した菌液に、バブルリポソーマル AMB (0.5 μ g/mL) を加えて超音波を照射し、12 時間培養後の OD 値を測定した。さらに、菌液を寒天培地にて 24 時間培養後の colony forming unit (CFU) を計測した。次に、直径 100 μ m 程度に発育したコロニーに対して、バブルリポソーマル AMB (0.5 mg/mL) を加え超音波を照射した。12 時間培養後、光学顕微鏡を用いてコロニーの長径と短径の平均を測定した。

OD 値測定では、コントロール: 100% に対し、バブルリポソーマル AMB のみ: 65.6%、超音波のみ: 96.5% であり、バブルリポソーマル AMB と超音波併用群では 23.2% と有意な発育阻止効果を認めた。CFU 計測では、コントロール: 100% に対し、バブルリポソーマル AMB のみ: 76.3%、超音波のみ: 103.7% であり、バブルリポソーマル AMB と超音波併用群では 14.2% と有意な発育阻止効果を認めた。コロニーの直径測定結果より、コントロール: 100% に対し、バブルリポソーマル AMB のみ: 72.0%、超音波のみ: 89.5% であり、バブルリポソーマル AMB と超音波併用群では 26.5% と有意な発育阻止効果を認めた。これら超音波照射の効果はリポソーマル AMB ではほとんど認めず、バブルリポソーマル AMB との併用することが重要だった。

以上の結果は、今回作製したバブルリポソーマル AMB に超音波を併用する方法は、*in vitro* の実験系において、より低濃度で著明な発育阻止効果を発揮することを示しており、効率的なドラッグデリバリーシステムとなることを示唆するものである。申請者の山本雅史氏に対して、主査及び2名の副査による試問を行い、実験手法や結果の解釈及び当該分野における意義について概ね適切な回答を得たことから、本論文を学位論文として価値あるものと判断した。