

学位論文審査結果の報告書

氏名

出口 粧央里

生年月日

1992年7月15日

本籍(国籍)

日本 大阪府

学位の種類

博士(薬学)

学位記番号

第 195 号

学位授与の条件

学位規程第5条該当

(博士の学位)

論文題目 湿式ビーズミル法を核と

したナノ点眼剤の開発と眼組織

を介した薬物送達システムへの

展開

学位論文受理日

2024年1月12日

学位論文審査終了日

2024年2月10日

審査委員

(主査) 大鳥 徹

(副主査) 川畑 篤史

(副主査) 長井 紀章

指導教員

長井 紀章

論文内容の要旨

本研究では、ナノサスペンション技術を応用し、水晶体や網膜を標的とした ocular DDS の展開について検討を行うとともに、結膜を介したインスリンの体内輸送の可能性について模索し、その成果を以下3章構成にて示した。

第1章では、水晶体混濁改善が期待できるラノステロール(LAN)とニルバジピン(NIL)を用いた眼科用ナノサスペンション (LAN-NPs および NIL-NPs) の調製を試み、平均粒子径 108.8 ± 10.8 nm の LAN-NPs と 89 ± 9 nm の NIL-NPs をそれぞれ得た。また、LAN-NPs と NIL-NPs を併用点眼することで、亜セレン酸ナトリウム誘発白内障ラットの混濁抑制効果を見出した。

第2章では、ジスルフィラム (DIS) を用いたナノサスペンション (Dis-NPs) を調製するとともに、本ナノ製剤と in situ ゲルシステムの組み合わせによる DIS 封入 in situ ゲル製剤 (Dis-NPs/ISG) を設計した。その結果、Dis-NPs/ISG の粒子サイズは 80-250 nm であり、点眼後の網膜中薬物濃度は DIS をシクロデキストリンに溶解させた Dis-sol に比べ高値であった。さらに、Dis-NPs/ISG の点眼により、2型糖尿病モデル Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラット網膜における網膜電図の低下が回復することを明らかにした。このように、ナノサスペンション化することで、点眼による眼後部(水晶体や網膜)への薬物送達が可能であることを示した。

第3章では、湿式ビーズミル法を用いて懸濁インスリン (INS) 製剤であるプロタミン亜鉛インスリン (PZI) のナノサスペンション (nPZI) を調製するとともに、本製剤にポリアクリル酸 (PAA) を配合した眼科用 PZI ナノ製剤 (nPZI/P) を設計した。nPZI の平均粒子径は 197 ± 23 nm であり、0.001~0.1% PAA を配合した nPZI/P の平均粒子径はおよそ 200 nm と、PAA 配合は粒子径に影響しなかった。次に、正常ウサギに nPZI を点眼した際の血糖 (PG) 値および血中 INS 値を測定した。その結果、PG の低下は見られなかったが、血中 INS 値は市販 INS 点眼群より有意に高値であった。さらに、ブドウ糖負荷試験下における nPZI/P 点眼によるウサギ PG 値について確認したところ、nPZI/P の点眼によりブドウ糖負荷による急性高血糖は有意に抑制された。これら結果は、インスリンのナノ製剤化の点眼は食後高血糖(血糖値スパイク)の予防に繋がる可能性を示唆した。

以上、本研究を通して、湿式ビーズミル法を用いたナノ点眼製剤を開発し、本製剤の点眼は従来の溶液型点眼剤より眼内薬物移行量が高く、水晶体(白内障)や網膜疾患(糖尿病網膜症)に対しても効果的であることを見出した。また、ナノサスペンション技術とインスリンを組み合わせることによる食後高血糖の軽減効果が得られる可能性を示した。本知見が、眼科用ドラッグデリバリーシステム及び眼疾患治療法の新たな確立に繋がることを期待する。

論文審査結果の要旨

本研究課題では、ナノサスペンション技術を応用し、水晶体や網膜を標的とした ocular DDS の展開について検討を行うとともに、結膜を介したインスリンの体内輸送の可能性について模索し、その成果を3章構成にて報告している。

第1章では、水晶体混濁改善が期待できるラノステロール(LAN)とニルバジピン(NIL)を用いた眼科用ナノサスペンション (LAN-NPs および NIL-NPs) の調製を試み、平均粒子径 108.8 ± 10.8 nm の LAN-NPs と 89 ± 9 nm の NIL-NPs をそれぞれ得ている。また、LAN-NPs と NIL-NPs を併用点眼することで、亜セレン酸ナトリウム誘発白内障ラットの混濁抑制効果を見出している。

第2章では、ジスルフィラム (DIS) を用いたナノサスペンション (Dis-NPs) を調製するとともに、本ナノ製剤と in situ ゲルシステムの組み合わせによる DIS 封入 in situ ゲル製剤 (Dis-NPs/ISG) の設計を試みている。その結果、Dis-NPs/ISG の粒子サイズは 80-250 nm であり、点眼後の網膜中薬物濃度は DIS をシクロデキストリンに溶解させた Dis-sol に比べ高値であることを示している。さらに、Dis-NPs/ISG の点眼により、2型糖尿病モデル Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラット網膜における網膜電図の低下が回復することを明らかとしている。このように、ナノサスペンション化により、点眼による眼後部 (水晶体や網膜) への薬物送達が可能であることを見出している。

第3章では、湿式ビーズミル法を用いて懸濁インスリン (INS) 製剤であるプロタミン亜鉛インスリン (PZI) のナノサスペンション (nPZI) を調製するとともに、本製剤にポリアクリル酸 (PAA) を配合した眼科用 PZI ナノ製剤 (nPZI/P) を設計している。まず、nPZI の平均粒子径は 197 ± 23 nm であり、0.001~0.1% PAA を配合した nPZI/P の平均粒子径はおよそ 200 nm と、PAA 配合は粒子径に影響しないことを確認している。また、正常ウサギに nPZI を点眼した際の血糖 (PG) 値および血中 INS 値を測定し、PG の低下は見られなかったが、血中 INS 値は市販 INS 点眼群より有意に高値であることを明らかとしている。さらに、ブドウ糖負荷試験下における nPZI/P 点眼によるウサギ PG 値について確認したところ、nPZI/P の点眼によりブドウ糖負荷による急性高血糖は有意に抑制されることを見出している。これら結果から、インスリンのナノ製剤化の点眼は食後高血糖 (血糖値スパイク) の予防に繋がる可能性があるとして結論付けている。

以上、湿式ビーズミル法を用いたナノ点眼製剤を開発し、本製剤の点眼は従来の溶液型点眼剤より眼内薬物移行量が高く、水晶体 (白内障) や網膜疾患 (糖尿病網膜症) に対しても効果的であることを見出すとともに、ナノサスペンション技術とインスリンを組み合わせることによる食後高血糖の軽減効果が得られる可能性を示している。本製剤に対する検証においては、いずれの実験においても操作は注意深く行われ、慎重に解析した結果であることが認められた。よって、本論文は博士課程 博士論文として十分評価できるものと考えられる。

(課程・論文)

博士学位論文最終試験結果の報告書

2024年 2月 10日

審査委員	主査 大鳥 徹
	副主査 川畑 篤史
	副主査 長井 紀章
学位申請者氏名	出口 粧央里
論文題目	湿式ビーズミル法を核としたナノ点眼剤の開発と眼組織を介した薬物送達システムへの展開
<p>申請者の博士学位論文に関する最終試験は論文発表の形で、令和5年2月10日に行われた。同発表会における質疑に対する申請者の応答は適切であり、論文内容及びその周辺知識についても適切な応答ができた。</p> <p>以上のことから、申請者は最終試験に合格したものと判定する。</p>	