



TITLE:

A Simple Preparation Method of Gelatin Hydrogels Incorporating Cisplatin for Sustained Release( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Suzuki, Takahisa

---

CITATION:

Suzuki, Takahisa. A Simple Preparation Method of Gelatin Hydrogels Incorporating Cisplatin for Sustained Release. 京都大学, 2023, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2023-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24794>

RIGHT:

Pharmaceutics 2022, 14, 2601.

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122601>

京都大学	博士 ( 医 学 )	氏 名	鈴 木 貴 久
論文題目	A Simple Preparation Method of Gelatin Hydrogels Incorporating Cisplatin for Sustained Release  (シスプラチン徐放ゼラチンハイドロゲルの簡便な作製法)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>転移性癌への治療の第一選択である化学療法は、低い水溶性、短い生体内半減期、安定性の欠如、非選択的な薬物分布など抗腫瘍薬の薬理学的特性のため、治療効果の減弱や重篤な有害事象が発生する。様々な癌種に対し使用されるシスプラチン(CDDP)は、腎毒性、骨髄抑制、嘔気・嘔吐などの有害事象のために、その使用がしばしば制限される。これらを克服するため、生分解性高分子であるゼラチンハイドロゲルを用いた CDDP 徐放製剤(CDDP 結合ゼラチンハイドロゲル)が開発され、その局所投与の有効性が報告されている。その製法は、グルタルアルデヒド(GA)もしくは熱脱水処理による化学的なゼラチン架橋後に CDDP を配位結合させるものである。しかし、有機化合物である GA は毒性が高く臨床応用の制限となりうること、熱脱水処理には長い真空加熱時間(2 日)が必要であることより、製法には改善の余地がある。本研究では、ゼラチン架橋のために GA や熱脱水処理を使用しない、新製法を開発し、新製法による新規製剤(CDDP-crosslinked gelatin hydrogels, 以下 CCGH)の特性を、分解性試験、CDDP 徐放試験、細胞毒性試験で評価した。動物実験として、非担癌マウスにおける腹腔内投与後の腹腔内滞留性、有害事象の評価を行った。さらに、ヒト胃癌細胞株(MKN45-Luc)による腹膜播種モデルマウスにおける抗腫瘍効果を検討した。</p> <p>新製法では、ゼラチン水溶液と CDDP 水溶液を 40℃下で混合・攪拌後、4℃に冷却することで、CDDP がゼラチン架橋剤として機能し、ゼラチン架橋とゼラチンへの CDDP 結合が同時に達成された。本法は従来法と比べ、手順が簡略化され、作製に要する時間も短縮された。CCGH は、分解性試験および CDDP 徐放試験において、コラゲナーゼ分解による CDDP 徐放性を示した。40℃攪拌時間および 4℃冷却時間の検討では、40℃攪拌時間が長いほど、CCGH の CDDP 含有量は多く、CDDP 徐放は緩徐であった一方、4℃冷却時間は CCGH の CDDP 含有量および CDDP 徐放性に相関を認めなかった。細胞毒性試験において、CCGH の分解産物は CDDP 水溶液よりは軽度であるものの細胞毒性を維持していることを示した。非担癌マウスにおける腹腔内投与後の腹腔内滞留性試験から薬物動態パラメーターを算出したところ、CCGH と CDDP 水溶液の平均滞留時間(MRT)が同程度であったことから、CCGH から放出され血中に移行した CDDP の大部分は、遊離形態の CDDP やゼラチンの小さな分解断片とキレート形成した CDDP であることが示唆された。さらに CDDP の総投与量に比し血清濃度-時間曲線下面積(AUC)が小さいことから、CCGH が CDDP 水溶液と比べ血中に移行しにくいことが示唆された。また、より高い CDDP 投与量にも関わらず、CCGH 投与群では CDDP 水溶液投与群よりも体重減少は抑制されたが、両群ともに腎障害や重度の骨髄抑制は認められなかった。腹膜播種モデルマウスでの検討では、CCGH 投与群で PBS 投与群に対し有意な生存期間延長(p&lt;0.001)を示したが、CDDP 水溶液投与群では生存期間延長を認めなかった。</p> <p>CDDP によるゼラチン架橋法を用いた CCGH は、有機化合物である GA や熱脱水処理が不要で簡便に作製可能な CDDP 徐放製剤であり、特に全身化学療法が困難な腹膜播種を伴う進行癌患者の治療選択肢となる可能性がある。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

シスプラチン(CDDP)は、強力な抗腫瘍効果を持つ一方で、全身投与においては重篤な有害事象のためその使用がしばしば制限され、腹腔内投与を行っても速やかに血中に移行するため全身投与同様の有害事象が発生する。これまでに生分解性高分子であるゼラチンハイドロゲルを用いた CDDP 徐放製剤の局所投与の有用性が報告されている。しかし、その製法過程においてゼラチン架橋のためグルタルアルデヒド(GA)もしくは熱脱水処理を使用しており、GA は毒性が高いこと、熱脱水処理には長い真空加熱時間が必要であることから、臨床応用に向けて製法に改善の余地があった。

本申請者は、ゼラチン架橋のために GA や熱脱水処理ではなく CDDP そのものを利用する CDDP 徐放製剤(CDDP-crosslinked gelatin hydrogels, CCGH)の新たな製法を開発した。新製法では CDDP とゼラチン水溶液を 40℃下で混合・攪拌後に 4℃に冷却することで CDDP によるゼラチン架橋を達成した。CCGH は、コラゲナーゼによる製剤分解に伴う CDDP 徐放性を示し、放出された CDDP は細胞障害性を有していた。CCGH は CDDP 水溶液と比較してマウス腹腔内投与後の CDDP の血中移行が緩徐かつ軽度であり、体重減少は抑制された。さらに胃癌腹膜播種モデルマウスに対する腹腔内投与において、CDDP 水溶液投与群では少量では治療効果がなく増量すると毒性により生存期間が短縮した一方で、CCGH 投与群は CDDP 水溶液投与群と比べて体重減少を抑制し、有意な生存期間延長を示した。

以上の研究は、CDDP のみでゼラチン架橋しえることを明らかにし、CDDP 架橋 CDDP 徐放製剤の腹腔内投与が胃癌腹膜播種に対して軽度な有害事象で抗腫瘍効果を有することを示し、予備力の低い胃癌腹膜播種患者に対する新たな治療オプションの開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 ( 医学 ) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 3 月 29 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降