

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	稲垣 洋三
論文審査担当者	主査	耳鼻咽喉科学	小川 郁	
臨床薬剤学	谷川原 祐介		薬理学	安井 正人
解剖学	仲嶋 一範			
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	谷川原 祐介
			試問日	平成28年11月 1日
(論文審査の要旨)				
論文題名：Sustained Effect of Hyaluronic Acid in Subcutaneous Administration to the Cochlear Spiral Ganglion (蝸牛ラセン神経節に対するヒアルロン酸皮下投与の持続効果)				
<p>本研究では、内耳蝸牛ラセン神経節に強いレポーター発現を有するマウス (GFAP-luc) を用い、ルシフェリン・ルシフェラーゼ反応の光子カウントを計測することにより内耳薬物動態を観察し、ヒアルロン酸 (hyaluronic acid : HA) の使用や投与方法による内耳薬物動態の違いを検討した。その結果、HA抱合ルシフェリン皮下投与群 (HA-sc) は、生理食塩水を溶媒としたルシフェリン溶液の皮下投与群 (NS-sc)、腹腔内投与群 (NS-ip) と比べ最高濃度到達時間、半減期が統計学的に有意に延長しており、蝸牛ラセン神経節に対するHA皮下投与の持続効果が示された。</p> <p>審査では、HAを用いた理由が問われたが、HAの徐放効果は各領域において報告があり、その有用性と安全性が確立されていること、薬剤の徐放化は有効成分血中濃度の適正水準維持、効果の持続、副作用の軽減につながる可能性があり、徐放剤であるHAにより内耳薬物動態の改善が期待できると考えたためと回答された。HAの徐放機序について問われたが、文献上、HAハイドロゲルはタンパク質とペプチドの生物活性を阻害せず封入し徐放することが示されているが、詳細は不明であると回答された。ルシフェラーゼが発現するGFAPの局在が問われたが、本実験形態での測定に影響を及ぼす頭頸部領域においては両側の内耳と嗅球に限局されると回答された。内耳薬物動態の指標として光子カウントを使用することの正確性、体表から見た場合の線形性について問われたが、ルシフェリン・ルシフェラーゼ反応はlinear rangeの広さからin vivoで様々な定量評価に汎用されているが、内耳における反応を体表から見た際の線形性については不明であると回答された。光子カウント曲線における最終測定点での光子カウントと総光子カウントにおいて、HA-scとNS-sc・NS-ip間に有意差がある可能性が指摘され、HAによる薬物代謝の変化の可能性につき問われたが、以降の計測を行っていないため検討が困難であり、今後の課題としたいと回答された。内耳由来の光子カウントと循環血中薬物濃度との比較が重要であることが指摘されるとともに、HA皮下投与による全身薬物動態の変化から内耳薬物動態に変化が起きた可能性について問われ、体循環血及び内耳におけるルシフェリンを実測し比較・検討する必要性を認識し、今後の課題とする旨、回答された。</p> <p>以上のように、本研究には今後さらに検討すべき課題が残されているものの、内耳薬物動態をモニタリングする手法とその実用性、HA皮下投与における内耳への持続効果を明らかにした点において有意義な研究であると評価された。</p>				