

Anti-inflammatory response of activated macrophages using lipid based formulation and its synergy with antioxidant toward the healing of inflammatory diseases

エムディー， ザハンジル ホサイン

<https://doi.org/10.15017/1654683>

出版情報：九州大学，2015，博士（システム生命科学），課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済



氏名	エムディー ザハンジル ホサイン		
論文名	Anti-inflammatory response of activated macrophages using lipid based formulation and its synergy with antioxidant toward the healing of inflammatory diseases (脂質を基盤とする製剤を用いた活性化マクロファージの抗炎症性応答と、炎症性疾患治療を志向した抗酸化剤との相乗効果)		
論文調査委員	主査	九州大学	教授 片山 佳樹
	副査	九州大学	教授 工藤 奨
	副査	九州大学	教授 木戸秋 悟 (先導物質化学研究所)
	副査	九州大学	准教授 森 健

論文審査の結果の要旨

多くの病態に見られる炎症の制御は、疾患の治療、臓器の移植などにおいて極めて重要かつ本質的な医用工学上の対象である。従来、炎症性疾患の治療には種々の抗炎症剤が用いられるが、持続的な使用は重篤な副作用を生じてしまう。炎症には多くの免疫細胞が関与するが、中でもマクロファージは中心的な役割を果たし、もしその活性を制御できれば多くの慢性炎症の治療に大きな貢献ができること期待できる。本論文では、マクロファージが認識することにより炎症型 (M1 型) から抗炎症型 (M2 型) に形質転換することが知られている死細胞表面に提示されるホスファチジルセリン(PS)を利用した粒子状材料を開発して、それらが実際に炎症型のマクロファージを抑制して抗炎症型に誘導できることを実証するとともに、抗酸化剤である α -トコフェロールを併用して、抗炎症効果をさらに増強できることを示したものである。得られた成果は次のとおりである。

まず、血中投与を想定した剤形として PS を用いたリポソームを調製し、脳虚血時などに活性化する脳内局在マクロファージであるミクログリアに対する効果を検証している。その結果、PS を含まないリポソームは活性化ミクログリアに取り込まれないが、PS を用いると細胞に取り込まれること、活性化ミクログリアの産生する炎症性サイトカインの産生を低下させ、抗炎症性サイトカインであるインターロイキン-10 の産生を増大させることを見出した。また、本リポソームにトコフェロールを封入すると、炎症時の一酸化窒素の産生を低下させ、前述のサイトカイン産生に対する効果を増強することを見出している。

次に、組織内への留置を指向して、表面に PS を提示したポリマー (D,L-ポリ乳酸) 粒子を開発している。本粒子は、リポポリサッカライドで活性化したマウス腹腔マクロファージにおいて、PS を解して高効率に取り込まれること、および炎症性サイトカインである TNF- α の産生をほぼ完全に抑制しうることを見出している。さらに、持続炎症疾患としてのアトピー性皮膚炎モデルマウスを作成し、本粒子を皮下投与したところ、顕著に皮膚炎のスコアを低下させ、良好な治療効果が得られることを明らかにしている。

最後に前述した PS を提示したポリマー粒子に α -トコフェロールを封入した粒子を調製し、マクロファージへの影響を検証している。その結果、当該粒子は、マクロファージの生存率を向上させ、炎症性サイトカイン (IL-6) の産生を低下させ、抗炎症性サイトカイン (IL-10) の産生を増加させて、抗炎症能を有することを見出している。さらに、 α -トコフェロールは、一酸化窒素の産

生を抑制するとともに、PS を介した抗炎症効果を大きく増強することを明らかにしている。

以上要するに、本研究は、PS を識別してマクロファージが炎症性から抗炎症性に表現型を屈かさせる現象を利用した、新規な抗炎症材料を開発し、それらがマクロファージの表原型を実際に抗炎症性に変換し、顕著な抗炎症能を有すること、 α -トコフェロールは、併用により PS を介する抗炎症作用を大きく増強できることを明らかにしており、新規な抗炎症性材料、および治療法を提供するものであり、生命工学の分野において価値ある業績と認められる。

よって、本研究者は博士（システム生命科学）の学位を受ける資格があるものと認められる。