

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 石 島 歩

本論文では、新規がん治療法として超音波とナノ粒子を利用した選択的細胞内気泡化を提案し、その有用性を *in vitro* において示している。ナノ粒子が超音波応答的に気泡化する物理現象を医療に応用することで、薬効が機械的作用である今迄に存在しなかったタイプの抗がん剤の臨床応用を目指している。本論文では、実現に向けた基礎となる知見を多く与えている。

第 1 章では、これまでの、がん治療法について概説し、技術的課題と医学的課題について論じている。選択的細胞内気泡化による治療法を提案し、これを実現する構成要素である超音波、ナノ粒子、能動標的分子について述べ、研究目的を示している。

第 2 章では、細胞内気泡化の実現に向け、物理現象としてのナノ粒子の気泡化挙動を解析している。ナノ粒子の超音波に応答した気泡化現象の解析を可能とする高速度撮影系と超音波照射系を構築し、高速度観察によって生成気泡の気泡寿命を測定している。これにより、細胞内気泡化に用いるナノ粒子の超音波応答性及び生成気泡挙動の解析を行い、ナノ粒子はパルス超音波 (5 MHz, 5 cycle, 7.3 MPa) で気泡化可能であることを示している。さらに、生体内温度 37°C 環境下においては、気泡寿命が 10  $\mu$ s 程度であることを明らかにしている。ナノ粒子が過熱状態であるか否かが生成気泡の寿命に大きく影響を与え、周囲温度を変化させることで気泡寿命を制御可能であることを示している。

第 3 章では、標的化したナノ粒子の標的細胞への標的性能に関する評価を行うことを目的に、ナノ粒子と抗体を組み合わせた標的化ナノ粒子を作製し、フローサイトメトリ解析による標的性能の定量的評価実験及び共焦点顕微鏡観察による細胞内移行の評価実験を行っている。共焦点顕微鏡観察によって、1–3 h で標的化ナノ粒子が標的細胞内に移行し、細胞内でナノ粒子が凝集した様子を観察している。フローサイトメトリによる標的化ナノ粒子の標的性能の定量的評価によって、98% の標的細胞に対して選択的にナノ粒子が細胞内移行することを示している。これらの結果から、作成した標的化ナノ粒子が、標的となるがん細胞に対して、高精度の治療に十分な標的性能を有していることを示した。

第 4 章では標的化ナノ粒子と超音波照射による選択的細胞内気泡化の細胞傷害作用に関する検討を行うことを目的とし、細胞内気泡化による傷害作用の可視化、細胞内気泡化の傷害作用の選択性評価、細胞内気泡化と細胞外気泡化の傷害効果の比較評価を行っている。まず、それぞれの実験に必要な実験系構築をしている。構築した高速度撮影系を用いて、細胞内気泡化の高速度観察を行い、標的細胞の破壊現象を可視化している。さらに、構築した超音波照射系を用いて最大で 94%の標的細胞を傷害可能であることを示している。また、細胞内気泡化と細胞外気泡化の傷害作用の比較を通して、細胞内にナノ粒子を導入することで、ナノ粒子の気泡化に伴う細胞傷害に要する超音波の閾値音圧が低下することを示している。さらに、細胞内気泡化によって、標的細胞からの腫瘍免疫反応促進性物質の放出を確認している。これらの結果から選択的細胞内気泡化が高い抗腫瘍効果を有することを示した。

第 5 章では研究全体に対する考察と臨床応用に向けた課題について議論し、第 6 章で結論を述べている。

以上、分野横断的に研究を進めることにより得られた研究成果であり、工学的・医学的に十分な新規性を有している。よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。