

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 チュアノイ サーヤン (Chuanoi Sayan)

近年、ドラッグデリバリーシステム (DDS) におけるナノ材料の重要性は高まる一方にあり、がんなどの難治性疾患の治療・診断に向けたアプローチとして期待が高まっている。特に、高分子の自己組織化に基づき構築される高分子ナノ材料では柔軟な設計が可能であり、目的に合わせての機能付与もできるため実用化に向けての検討が進んでいる。本論文では、高分子ナノ材料の中でも中空粒子に注目し、現時点では十分とはいえない機能開発、具体的には、物質透過性と簡便な調製を両立させつつ安定性に優れる材料を合理的に設計するための検討を詳細に行っている。特に、ポリイオンコンプレックス (PIC) 型ベシクル PICsome に注目してこの課題の解決に取り組み、PICsome の基礎物性の知見を深めつつ、その設計指針を明らかにしている。以下に、各章に対する審査結果の概要を述べる。

第一章の序論では、自己組織化分子集合体における中空粒子 (ベシクル) の位置付けの説明とともに従来法である両親媒性分子を用いた手法を解説し、ベシクルの特徴とその重要性、特に DDS 応用における価値がまとめられている。後半では、本論文で中心的に扱う PIC の基本とその特徴、これまでの PICsome 研究の概要とその利点と課題が述べられ、それに続いて最後に、本論文の意義が記載されている。

第二章では、PICsome 構築に向けた構成ポリマーの構造因子の影響の評価が行われ、主としてイオン連鎖の鎖長とポリカチオン側鎖に含まれるアルキルスペーサーの鎖長の影響について検討されている。その結果、PIC 中に含まれるポリエチレングリコール (PEG) の含有量 ( $f_{\text{PEG}}$ ) が担う重要な役割を明らかとしている。特に、 $f_{\text{PEG}} < 10\%$  の時、側鎖アルキル鎖が長い場合に粒径が 100 nm 以下の PICsome が形成し、短い場合にミセル状構造体を形成することを見出している。同時に、PEG 鎖がアニオン連鎖、カチオン連鎖のどちらに連結されるかの影響も評価し、いずれの場合でも PICsome 形成が可能なことを示している。これらの成果を通じ、PICsome 形成に必要な設計指針が明瞭に示されている。

第三章では、ポリカチオン側鎖のアルキルスペーサーの鎖長が、いかに

PICsome の生理条件下での安定性に影響するかを評価している。特に、生体温度と生理的 NaCl 濃度に対する安定性が詳細に検討され、側鎖炭素数 8 のポリカチオンを用いた PICsome が、既報にある側鎖炭素数 5 の PICsome と比較して熱と塩濃度に対してより高い安定性を示し、疑似生体条件下においても十分な安定性を示すことを見出している。また、炭素数 8 の PICsome は安定性に優れるだけでなく、同一調製条件において炭素数 5 のものに比して小さい粒径、高い収率を与えることを明らかにしている。これらの知見は、PICsome を生医学材料へと応用する上で大変有用であると評価される。

第四章では、従来の PICsome では、その活用に PIC 架橋が必要なことが懸念点であったため、第三章にて開発した炭素数 8 の PICsome を用いて架橋不要のナノリアクターの構築を行い、その有用性を実証している。炭素数 8 の PICsome 内部に  $\beta$ -ガラクトシダーゼを封入した場合、架橋せずとも生体温度、生理的 NaCl 濃度条件下でベシクル形態を保ちつつ内部に封入した酵素の活性を維持でき、さらに酵素をタンパク質分解酵素から守れることを明らかにしている。これは、炭素数 8 の PICsome が、外部から基質を透過させるがタンパク質分解酵素は透過させない半透過性を維持していることの証明であり、生体条件下においても機能するナノリアクターであることを明瞭に示す結果である。

第五章では、PICsome の概念を生理活性のある高分子電解質の siRNA へと拡張している。PEG-ポリカチオンブロック共重合体と、アニオン性の siRNA から PICsome を得る条件を探索し、第二章で明らかにした原理に基づき  $f_{\text{PEG}}$  と混合比を制御して PICsome を得ることに成功している。また、siRNA の生理活性を適切に発現させるための手法を開発し、培養細胞において RNA 干渉の効果を確認するとともに、この場合にも、側鎖炭素数 8 のポリカチオンを用いて安定性が向上することを証明している。以上の結果は、本論文を通じて得られた知見が核酸系にも適用でき、応用範囲の拡大が可能であることを示している。

第六章では、総括として本論文における発見と意義をまとめるとともに、今後の PICsome の医療応用に向けての将来展望が述べられている。

以上、本論文では、ナノスケールでサイズ制御された中空微粒子 PICsome の設計指針を明確にし、その物性の向上、特に生理環境での安定性の向上を実現している。また、応用に向けての実例として、PICsome の特徴である半透過性を生かしつつ生理的 NaCl 濃度・生体温度耐性を持つナノリアクターの構築、及び、生理活性高分子電解質を利用した PICsome の構築に成功している。これらの成果は、PICsome を DDS ナノ材料として活用する上で基礎的な知見を与えるとともに新たな応用の可能性を提示しており、バイオエンジニアリング研究の発展にも大きく貢献するものである。

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。