

審査の結果の要旨

氏名井上 雄太

本研究は、腫瘍血管のドラッグデリバリーシステムにおいて、高分子ミセルを効率的に送達するのに重要な役割を演じていると考えられる Nano-eruption という現象を明らかにするため、TGF- $\beta$  阻害薬とクロロキンに着目して 30-nm と 70-nm 蛍光標識ナノメディシンにこれらを併用して Nano-eruption の変化の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

本論文の 11 章から構成される。

第 1 章は論文の要旨を述べている。

第 2 章は本論文で使用されている用語の説明と略語の一覧を記述している。Nano-eruption が腫瘍血管で不規則に開閉する動的な穴である Dynamic vent から高分子ミセルを含む成分が腫瘍組織へ送達される現象であることを示している。

第 3 章は序文であり、本研究に関連する最新の知見を含めた背景や研究意義について述べている。

第 4 章は本研究の目的について記述している。

第 5 章は本研究に用いた材料及び実験方法や解析法に関する記述である。

第 6 章は本研究で得られた結果の記述であり、以下にその内容の要点をまとめる。

本研究は、高分子ミセルと腫瘍の微小環境に影響を与える薬物の同時注入により、Nano-eruption が変化することを示した。TGF- $\beta$  阻害薬は、腫瘍血管の内皮細胞の被覆作用を減少する作用から Nano-eruption における frequency を増やし、duration time を延長し、幅広いサイズの dynamic vent を生成すると考えられた。クロロキンは、腫瘍血管の normalization 作用から Nano-eruption の vessel diameter、maximum area および maximum radial increase を増加させた。TGF- $\beta$  阻害薬とクロロキンはそれぞれ異なるメカニズムで Nano-eruption を増大させた。高分子ミセルのサイズの違いについて、TGF- $\beta$  阻害薬とクロロキンいずれも Nano-eruption への影響は 30-nm より 70-nm 高分子ミセルの方が大きかった。

第 7 章は考察であり、以上の結果を踏まえた総括的な議論が行われ、今後の展望や本研究の限界について述べられている。

第 8 章は結論であり、本研究で得られた新たな知見についてまとめられている。

第 9 章は謝辞、第 10 章は掲載論文、第 11 章は引用文献を示している。

以上、本論文は腫瘍血管におけるドラッグデリバリーシステムにおいて、Nano eruption の解析から、腫瘍の微小環境の調節する薬物と高分子ミセルのサイズを介して Nano-eruption が変化することを明らかにした。本研究はこれまで明らかでなかった腫瘍血管におけるドラッグデリバリーシステムの効果をさらに促進することが示唆された。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。