

審査の結果の要旨

氏名 易 宇

がんは日本の死因第一であり、依然としてその治療法の開発は世界的に注目されている。一方、small interfering RNA (siRNA)に代表される核酸医薬は、配列特異的に遺伝子発現を抑制することから、がんを含む難治性疾患の新たな治療薬として注目されている。しかしながら、核酸医薬は生体内では速やかに代謝されることに加え、疾患部位への到達効率が低く、医薬品としての応用は困難を極めている。本論文では、siRNA を効率良く腫瘍組織まで送達するための方法論として、合成高分子と無機ナノ粒子から構築される「siRNA キャリア」に関する研究が述べられている。とりわけ、ブロック共重合体の精密構造設計を通じてサイズとその分布が非常に均一な siRNA キャリアを設計し、さらに表面機能化を行うことで、腫瘍組織への優れた siRNA 送達が可能となることが示されている。以下、各章ごとに審査の概要を述べる。

第一章は、背景としてがんの性質を述べ、それに対する治療薬候補として siRNA の特徴および siRNA キャリア開発の現状を説明している。次いで、現在の課題をまとめるとともにそれを解決するための方法論として、siRNA とブロック共重合体 1 分子ずつから形成される単位ポリイオンコンプレックス(uPIC)と金ナノ粒子(AuNP)から調製されるサイズが約 40 nm かつ分布の揃ったナノコンジュゲート(uPIC-AuNP)を提案している。特に、uPIC-AuNP の表層にがん細胞表面を認識するリガンド分子を導入することで、腫瘍組織特異性を高めることができると説明されている。

第二章は、uPIC を構築するブロック共重合体の合成、uPIC-AuNP の調製条件の確立、および腫瘍集積性を高めるための構造最適化を検討している。結果として、ブロック共重合体を構成するポリエチレングリコール(PEG)の分子量の調節、uPIC を AuNP 上に担持する際の官能基の選択、AuNP のサイズ調節、および短鎖 PEG を用いた追加的な AuNP 表面修飾を通じて、uPIC-AuNP の腫瘍集積効率が有意に上昇することが示されている。

第三章は、uPIC-AuNP の腫瘍組織集積性をさらに改善する方法論として、uPIC-AuNP 表層への環状 RGD ペプチド(cRGD)リガンド導入によるアクティブターゲティング法を検討している。がん細胞表面に過剰発現していることで知られる $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに高い親和性を有する cRGD リガンドを表層に導入することで、uPIC-AuNP の子宮頸がん細胞への取り込み量および子宮頸がん移植腫瘍組織への集積量が有意に上昇することが示されている。また、透過型電子顕微鏡を用いた uPIC-AuNP の細胞内動態の評価も行っており、細胞内へ侵入する様子やエンドソーム内から細胞質へ移行する様子が観察されている。さらに、子宮頸がんの原因遺伝子として知られるパピローマウイルス由来 E6/E7 遺伝子に対する siRNA を送達することで、有意な抗腫

瘍効果を得ることに成功している。

第四章は、がん幹細胞表面を特異的に認識するリガンド分子として、グルコースを搭載した uPIC-AuNP (Gluc-uPIC-AuNP) を構築し、その siRNA 送達機能を検証している。がん幹細胞の存在はがんの転移や再発の原因となることが示唆されており、その治療標的化は薬物送達におけるチャレンジであることが述べられている。また、このようながん幹細胞はグルコーストランスポーター1(GLUT1)を過剰発現している可能性が指摘されており、GLUT1 の標的化を通じて難治がんに対する選択的 siRNA 送達が可能になると提案されている。実際に、幹細胞性を有することで知られているがん細胞株を用いて、培養条件下で Gluc-uPIC-AuNP のアクティブターゲティング能の検証が行われている。結果として、グルコースリガンドの導入により、がん細胞取り込み効率の上昇、および配列特異的な遺伝子発現抑制効果の増強が確認されている。さらに、細胞取り込み効率の上昇は、GLUT1 に対する阻害剤により消失したことから、Gluc-uPIC-AuNP は GLUT1 を介してがん細胞内に侵入したことが示唆されている。

第五章は総括と展望であり、一連の結果をまとめるとともに、リガンド分子を搭載した uPIC-AuNP が多様な標的組織への siRNA 送達を可能にするプラットフォームデザインとなり得ることが述べられている。さらに、uPIC-AuNP をプラットフォームとすることで、酸化鉄微粒子や低分子抗がん剤の内包も可能となり、生体イメージングや抗がん剤と核酸医薬の併用療法への高い適性も述べられている。

以上、本論文は、構造が精密に制御された siRNA キャリアのボトムアップ構築法を確立するとともに、表面機能化を通じて標的組織特異的な siRNA 送達が可能となることが実証されている。これらの知見は、バイオエンジニアリングの研究分野において大きな意義があり、また今後の siRNA キャリア開発に対して有益な設計指針を提示している。

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。