

審査の結果の要旨

氏名 野本 貴大

がんは日本において死因の第1位を占める難治性疾患であり、がんに対する画期的な低浸襲治療法の開発が強く求められている。近年、リポソームや高分子ミセルなどのナノキャリアの全身投与による治療方法が開発されてきており、副作用を低減しながら標的疾患部位選択的に治療効果を誘導する技術として大きな注目を集めている。しかし、全身投与の系では、少なからず薬剤が正常組織にも移行してしまうことが不可避であり、副作用を最小限に抑えたピンポイント治療を実現するためには、治療効果の選択性をさらに高めるための新たなアプローチが必要とされている。本論文では物理エネルギーの光に着目し、光照射部位選択的に治療効果を誘導するための全身投与型光応答性ナノキャリアの開発を目的としている。これを実現するために、ナノキャリアの生体内挙動を追跡するための光学的手法を構築し、そこで得られた情報を活用して材料設計を行い、全身投与型光応答性ナノキャリアをデザインしている。以下に各章ごとに対する審査結果の概要を述べる。

第1章では、まず、がんの治療方法に関する基本的な知識を記述し、ナノキャリアによる新たな治療方法の重要性について述べている。次に、ナノキャリアが疾患部位選択的に治療効果を誘導するまでの生体内バリアと、それを克服するために必要な機能について、最近の研究動向とともにまとめ、物理エネルギーを利用したナノキャリアの必要性を説明している。そして、光を利用したナノキャリアに関連する研究の近年の動向を記述し、本研究の学術的有意性を説明している。

第2章では、生体内でナノキャリアが設計通りに機能しているかを直接的に評価する手法として生体内顕微鏡システムを構築している。このシステムを利用して、皮膚、腎臓、肝臓、腫瘍における薬剤のリアルタイム追跡に成功している。さらに生体内顕微鏡システムを用いて、DNAを搭載したナノキャリアの血流中挙動の定量的観察を行っており、その結果、poly(ethylene glycol)-poly(L-lysine) (PEG-PLys)とプラスミドDNA (pDNA) から構成されるポリプレックスミセルが、生体内物質との非特異的相互作用を抑制しながら血

流を循環することができる全身投与型ナノキャリアのプラットフォームとして極めて有用であることを見出している。

第3章では、第2章で得られた知見を利用し、コア-シェル構造のポリプレックスミセルにさらに光応答性機能を搭載するための中間層を新たに構築した三層構造ポリプレックスミセルを開発している。この光応答性三層構造ポリプレックスミセルの構造に関しては透過型電子顕微鏡、光散乱、蛍光共鳴エネルギー移動などを通じて詳細に検討されている。*in vitro*においては、超解像顕微鏡、共焦点顕微鏡により細胞内動態が精査されており、光応答性三層構造ポリプレックスミセルが約100倍の光選択的遺伝子導入効率の上昇を示すことを明らかにしている。また、*in vivo*の研究では、2種類の皮下腫瘍モデルにおいて全身投与後の光選択的遺伝子導入効率の上昇を得ることに成功している。

第4章では、より汎用性の高い光応答性ナノキャリアを構築するため、無機材料のリン酸カルシウムに着目し、臨床に用いられるような低分子の両親媒性光増感剤を搭載することが可能な有機-無機ハイブリッドナノキャリアを構築しており、このハイブリッドナノキャリアの調製において、水熱合成法がハイブリッドナノキャリアの安定性向上に極めて有用であることを見出している。ハイブリッドナノキャリアを用いることで、光と酸性環境に応答した治療効果の誘導に成功しており、また、正常血管に対する光化学的ダメージを低減できることを、第2章で構築した生体内顕微鏡システムを利用して示している。

第5章では、一連の結果を整理するとともに、他の研究との比較を行い本研究の重要性をより明らかにし、全身投与型の多機能性ナノキャリア開発における本論文の学術的意義と展望をまとめている。

以上、本論文では、生体内顕微鏡システムというドラッグデリバリーシステム(DDS)の画期的な評価手法を構築し、そこから新たに見出された知見をベースにしながら、今までのナノキャリア設計では到達できなかった全身投与後の光選択的遺伝子導入を可能とするポリプレックスミセルの開発に成功している。また、材料設計に無機材料を導入することでより汎用性の高い光応答性ナノキャリアのプラットフォームを構築している。本論文に記載された第2章の生体内顕微鏡システムは今後のDDS研究において重要な評価手法になり、第3章、第4章のナノキャリア設計は新たな多機能性ナノキャリアを開発するにあたって極めて有用な知見を与え、関連する学術領域に大きく貢献できるものと判断される。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。