

審査の結果の要旨

氏名 持田 祐希

がん治療において、患者の **quality of life (QOL)** を低下させる要因の一つに、制がん剤の投与に起因する耐え難い副作用が挙げられる。そのため、制がん剤の全身投与における副作用を軽減し、がん治療効果を向上させる技術として、薬物をがん組織に選択的に届ける薬物送達システム(**DDS**)の開発が期待されている。ブロック共重合体の自己会合によって形成する高分子ミセルは、親水性シェルに保護されたコアに薬物を担持することができるため、**DDS** としての応用が活発に研究されている。しかし、現状ではこれらの大部分が生体内環境における安定性やがん組織に対する薬物送達効率に問題を有しており、治療効果を高めるために必要な高分子ミセルの設計基準が得られていない。本研究では、臨床試験において優れたがん治療成績を挙げている、白金錯体制がん剤(**cisplatin** または **DACHPt**)を内包する高分子ミセルのコアの構造に着目し、優れた薬剤機能を発揮するために必要なコアの構造特性を明らかにすることを目的としている。以下、各章ごとに、本論文の審査結果の概要を述べる。

第1章では、**DDS** としての高分子ミセルの利点とその応用例を概説し、本研究の導入を行っている。特に、白金錯体制がん剤を内包する **poly(ethylene glycol)-poly(glutamic acid) [PEG-*b*-P(Glu)]** ブロック共重合体から形成される高分子ミセルの優れた生物活性を紹介し、それらが **P(Glu)** 鎖と白金錯体から成るミセルコアの構造に由来すると仮説を立てている。そして、その根拠となる **P(Glu)** の高次構造と白金錯体の配位状態の化学的性質を紹介することにより、本研究の切り口と目的を明快に示している。

第2章では、白金錯体制がん剤内包ミセルの構造形成に及ぼす **P(Glu)** 鎖の二次構造の重要性を明らかにしている。**P(Glu)** 鎖の二次構造形成能が異なるブロック共重合体を用いて白金錯体内包ミセルを調製し、その形成過程や得られたミセルの構造を比較することで、**P(Glu)** 鎖に α -helix が誘導されることにより、ミセルの粒径が小さく単分散に制御され、その収率が向上することを明らかにしている。特に、疎水性が高い **DACHPt** を内包する場合には、 α -helix による粒径制御はより効果を発揮することを示している。また、**cisplatin** 内包ミセル

の全体構造を明らかにし、コアの中心では α -helix がバンドル状に集合していることを提案している。

第 3 章では、白金錯体制がん剤内包ミセルの物理化学的特性について詳細に調べ、ミセルのコアを形成する P(Glu)鎖の高次構造の影響を明らかにしている。生理条件下では、P(Glu)鎖に担持された白金錯体が塩化物イオンによる配位子交換反応により徐放され、それに伴いミセル構造の解離が進行するが、コアが α -helix の規則構造で安定化されることにより、解離が一定の速度で進行し、その過程においてミセルの構造が維持されることが示されている。

第 4 章では、膵臓がんの治療における白金錯体制がん剤内包ミセルの生物活性とコアの高次構造の関係を明らかにしている。コアの P(Glu)鎖に α -helix を導入することで、肝臓と脾臓に対するミセルの集積が抑制された結果、ミセルの血中滞留性と膵臓がんに対する白金錯体送達効率が向上し、効果的な制がん効果が得られることが示されている。また、第 3 章の結果と対応させることで、血漿中における構造解離を抑制することが、肝臓と脾臓に対するミセルの集積を低減し、その血中滞留性を高めるために重要であると提唱されている。

第 5 章では、P(Glu)の二次構造の構造特性を利用した、がんの治療と診断を同時に行うことができる中空粒子の開発について述べている。二本鎖 PEG-P(L-Glu)の ω 末端に cholesterol を導入したブロック共重合体と DACHPt を水中で反応させることで、 α -helix 二重層から成る膜を有する中空粒子 (Pt-some) が得られ、その内水層に親水性高分子を内包できることが示されている。Pt-some は長期血中滞留性と腫瘍に対する高い集積性を示すため、蛍光プローブを内包させることで、腫瘍のイメージングと治療を同時に行うことができることを提唱している。

第 6 章では、DACHPt 内包ミセルのコアに存在する白金原子の配位状態を制御する戦略を考案し、ミセルの安定性を幅広く制御することに成功している。ミセル調製時の温度を制御することにより、P(Glu)鎖の側鎖カルボキシラートの白金原子に対する配位数を調整し、ミセルの安定性を広範囲で制御できることを示している。また、白金原子の酸化数を増加させることによって、がん細胞内で過剰発現する還元剤 glutathione に応答して DACHPt の放出とミセルの解離を進行させることに成功している。

第 7 章では、総括として一連の結果を整理するとともに、ポリペプチドや金属元素を応用した超分子材料の設計における本論文の意義と展望を述べている。

以上、本論文では、白金錯体制がん剤内包ミセルのコア構造、物理化学的特性、生物活性を有機的に結びつけることで、コアを構成する P(Glu)鎖と白金錯体の有する特性、すなわち、P(Glu)鎖の高次構造及び白金原子の配位状態が、本ミセルの特徴である優れたがん治療効果の決定的要因であることを明らかに

している。また、これらの構造特性を制御することにより、本ミセルの安定性を自在に制御できることが示され、高分子ミセル型 DDS の基本的設計方針を得ることに成功したことは極めて意義深い。さらに、P(Glu)の二次構造の構造特性を利用することにより、がんの治療と診断を同時に行うことができる中空粒子型 DDS を誘導できることを示したことも有益である。よって本論文は、高分子ミセル型 DDS の基本設計指針を提示することによって、DDS 用バイオマテリアルの研究領域の進展に寄与すること多大であり、博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。