

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Injectable Enzymatically Crosslinked hydrogel Systems for Drug Delivery and Tissue Engineering
著者(和文)	LEE Fan
Author(English)	Lee Fan
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:乙第4132号, 授与年月日:2016年6月30日, 学位の種別:論文博士, 審査員:早川 晃鏡, 柿本 雅明, 手塚 育志, 高田 十志和, 石曾根 隆, 芹澤 武
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:乙第4132号, Conferred date:2016/6/30, Degree Type:Thesis doctor, Examiner:
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

(2000字程度)

報告番号	乙 第 号	学位申請者	LEE Fan	
論文審査員	氏 名	職 名	氏 名	職 名
	主査 早川晃鏡	准教授	芹澤武	教授
	柿本雅明	教授	石曾根隆	教授
	手塚育志	教授		
	高田十志和	教授		

本論文は“Injectable Enzymatically Crosslinked Hydrogel Systems for Drug Delivery and Tissue Engineering”「薬物送達と組織工学を目的とする酵素架橋インジェクタブルヒドロゲルの開発」と題し、英文で書かれ、以下の9章から構成されている。

第1章“General Introduction”「緒論」では、本研究の背景及び研究の意義と目的について述べている。

第2章“Injectable enzymatically-crosslinked hyaluronic acid-tyramine hydrogel system with tunable gelation rate and crosslink density for protein delivery”「ゲル化速度と架橋密度を調整可能とする酵素架橋インジェクタブルヒアルロン酸-チラミン(HA-Tyr)ヒドロゲルを用いたプロテイン放出制御」では、HA-Tyr ヒドロゲルのゲル化速度と架橋密度をそれぞれペルオキシダーゼと過酸化水素によって独立に調整可能であることを明らかにしている。インターフェロン (IFN)を含有する HA-Tyr ヒドロゲルを用いた肝臓癌マウスモデル実験において、IFN を単独に投与するよりも抗腫瘍効果が高くなることを明らかにしている。

第3章“Degradation-triggered release of trastuzumab from hyaluronic acid-tyramine hydrogels for breast cancer therapy”「乳がん治療のためのヒアルロン酸-チラミンヒドロゲルの分解によるトラスツズマブ放出制御」では、正荷電の抗体医薬トラスツズマブとヒアルロニダーゼを含有する HA-Tyr ヒドロゲルからのゲル分解に基づくトラスツズマブの徐放を達成しており、トラスツズマブを単独に投与するよりも抗腫瘍効果が高いことを明らかにしている。

第4章“A dextran-tyramine hydrogel system with poly(ethylene glycol) microdomains for the sustained and burst-free release of PEGylated interferon- $\alpha 2a$ ”「PEG マイクロドメインを有するデキストラン-チラミンヒドロゲルによる PEG 化 IFN (PEG-IFN)のバーストフリー放出制御」では、PEG マイクロドメインを有するデキストラン-チラミン (Dex-Tyr)ヒドロゲルが3ヶ月間の PEG-IFN の徐放を達成し、C型肝炎動物モデルにおいて、本ゲルシステムが PEG-IFN 単独投与よりも著しく少ない投与頻度で肝炎治療が可能となることを見出している。

第5章“Formation and stability of interpenetrating polymer network hydrogels consisting of fibrin and hyaluronic acid-tyramine conjugate for tissue engineering”「組織工学のためのフィブリンと HA-Tyr 共役から構成される相互侵入高分子網目(IPN)ヒドロゲルの合成と安定性」では、IPN ヒドロゲルの安定性がフィブリンゲルよりも、細胞による収縮やプロテアーゼに対して高いことを見出している。さらに IPN ヒドロゲルを用いた細胞増殖及び毛細管の形成を明らかにしている。

第6章“Enzymatic conjugation of a bioactive peptide into an injectable hyaluronic acid-tyramine hydrogel system to promote the formation of functional vasculature”「インジェクタブル HA-Tyr ヒドロゲルへの生理活性ペプチドの酵素的共役化による血管形成促進」では、細胞接着因子である RGD にフェノールを化学的に導入し、HA-Tyr 共役とペルオキシダーゼ存在下で反応させることにより、RGD を有する HA-Tyr ヒドロゲルを作製している。このヒドロゲルをネズミの皮下でインジェクションによって形成する場合、血管が形成されることを明らかにしている。

第7章“Enzymatically crosslinked hyaluronic acid-tyramine hydrogel as a 3D culture system for controlled propagation of human embryonic stem cells”「酵素架橋 HA-Tyr ヒドロゲルを用いたヒト胚性幹細胞の3次元増殖」では、ヒト胚性幹細胞を低架橋密度 HA-Tyr ヒドロゲル中で培養すると細胞の生存率、増殖速度及び多分化能が保たれることを見出している。

第8章“Injectable degradation-resistant hyaluronic acid hydrogels crosslinked via the oxidative coupling of green tea catechin”「緑茶カテキンの酸化カップリングによる分解耐性を有するインジェクタブル HA ヒドロゲル」では、緑茶カテキンの主成分である Epigallocatechin gallate (EGCG)を HA に共役し、HA-EGCG から成るヒドロゲルを EGCG の酸化カップリングによって、マウスの皮下で形成させることに成功している。この HA-EGCG の分解性は EGCG の分解酵素活性阻害によって HA-Tyr ヒドロゲルよりも著しく低いことを明らかにしており、幅広い生医学分野への応用に可能性を見出している。

第9章“Conclusion”「総括」では各章で得られた結果について要約するとともに、酵素反応を用いたゲル化反応の問題点と今後の展望を述べている。これを要するに、プロテインデリバリーや組織工学のためのインジェクタブルシステムの開発に関する研究であり、工学上、生体工学上ならびに工業上貢献するところが大きい。よって本論文は博士(工学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意:「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。