

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Antigen presenting cells-targeted liposome by Levilactobacillus brevis surface layer protein coating
著者(和文)	陳政霖
Author(English)	Zheng Lin Tan
出典(和文)	学位:博士(学術), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12261号, 授与年月日:2022年9月22日, 学位の種別:課程博士, 審査員:山本 直之,八木 透,林 宣宏,折原 芳波,小倉 俊一郎
Citation(English)	Degree:Doctor (Academic), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12261号, Conferred date:2022/9/22, Degree Type:Course 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

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名	Tan Zheng Lin	
		氏名	職名		氏名	職名
論文審査 審査員	主査	山本 直之	教授	審査員	折原 芳波	准教授
	審査員	八木 透	教授			
		林 宣宏	教授			
		小倉 俊一郎	准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Antigen presenting cells-targeted liposome by *Levilactobacillus brevis* surface layer protein coating」と題し、英文で記述され、6つの Chapter から構成されている。

Chapter 1「Introduction」では、経口投与におけるリポソームによる薬物輸送における可能性と課題を整理し、消化管環境における安定性の強化と組織特異的デリバリーシステム開発の必要性について述べている。また、そのためのアプローチとして、乳酸菌 *Levilactobacillus brevis* 由来の表層蛋白質 Surface Layer Protein B(SlpB)をリポソーム (LP) 表層に吸着することで安定性が強化されること、腸管免疫組織 Peyer's patches (パイエル板) への特異的デリバリーが可能となることを指摘し、本研究の目的を明示している。

Chapter 2「Preparation and characterisation of surface layer protein-coated liposomes」では、*Lv. brevis* から SlpB を精製し LP 表層への吸着条件を最適化した結果、SlpB はマイナス荷電の LP 表層に単層を形成し (SlpB-LP)、 ζ 電位が低下することを示している。SlpB-LP は LP に比べ各種 pH、胆汁酸、模擬胃酸液と模擬腸液に対する安定性が強化されたことから、経口投与後の消化管内での安定性改善の可能性を示している。

Chapter 3「SlpB enhances endocytosis and induces adjuvant effect for antigen presenting cells」では、樹状細胞 (DC) およびマクロファージ (MΦ) への、SlpB-LP のエンドサイトーシスを評価している。SlpB-LP は LP に比べて、DC および MΦ に対して高い効率で取り込まれ、DC 表層の各種レセプターに対する抗体を用いた評価により、SlpB は MΦ や DC 表層の C-Type レクチンである DC-SIGN や Mincle に結合することを示している。

Chapter 4「In vivo uptake of liposomes in Peyer's patches」では、SlpB-LP の経口投与後の消化管内安定性、組織局在性について評価を行い、特に、腸管パイエル板へのデリバリー効果について議論している。すなわち、マウスへの経口投与 1 時間後において、SlpB-LP は LP に比べて血液中の bioavailability が 428 倍向上した。一方、パイエル板への結合性評価により、SlpB-LP は LP に比べて M 細胞への結合と、その後の抗原提示細胞へのエンドサイトーシスが有意に上昇した。また、免疫調節剤である α -ガラクトシルセラミドを内封した LP 投与の場合、SlpB 吸着により IL-12、IFN- γ 、TNF- α の有意な発現誘導と、IL-4、IL-5 の発現抑制を確認した。この結果から、SlpB-LP の経口投与は、リポソームの安定性向上、抗原提示細胞への薬物デリバリーに有用であることを示している。

Chapter 5「Mechanism of SlpB-DC binding」では、SlpB の抗原提示細胞への結合について、SlpB が保有する糖鎖の関与について議論している。SlpB を N-グリコシダーゼ処理することにより分子量が低下し、DC への結合が減少すること、各種糖添加により SlpB の DC への結合が抑制されることから、SlpB の糖鎖が DC 結合に関与することを示している。また、SlpB のトリプシン分解断片を用いた DC 結合試験により、4 つのペプチド断片における糖鎖存在の可能性を示している。

Chapter 6「Conclusion and future prospect」では、LP の消化管内での安定性向上とパイエル板への薬剤の効率的デリバリーに果たす SlpB の役割と有用性について考察を行い、今後の生体への利用における展望を述べている。

以上を要するに、本論文では *Levilactobacillus brevis* 由来 SlpB の LP 表層への吸着により、LP の経口投与後の生体内安定性が維持され、さらに薬剤を内封することでパイエル板への特異的デリバリーを可能とし、腸管免疫調節効果を高めるという重要な知見を提示したものであり医療分野において学術上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (学術) の学位論文として十分な価値があると認められる。