

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Research on lanthanide doped upconversion nanoparticles for photodynamic therapy
著者(和文)	リウユ
Author(English)	Yu Liu
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9256号, 授与年月日:2013年9月25日, 学位の種別:課程博士, 審査員:湯浅 英哉,関根 光雄,清尾 康志,大窪 章寛,林 宣宏,小倉 俊一郎
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9256号, Conferred date:2013/9/25, 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

(2000字程度)

報告番号	乙 第 号	学位申請者	劉 渝 (Liu Yu)	
	氏 名	職 名	氏 名	職 名
論文審査員	主査 湯浅 英哉	教授	林 宣宏	准教授
	関根 光雄	教授	小倉 俊一郎	准教授
	清尾 康志	准教授		
	大窪 章寛	准教授		

本論文は、「Research on lanthanide doped upconversion nanoparticles for photodynamic therapy (光線力学治療に向けたランタニドドーブしたアップコンバージョンナノ粒子に関する研究)」と題し英文で書かれており、糖修飾ランタニドナノ粒子の合成、および 5-アミノレブリン酸 (ALA) を併用した光線力学治療 (PDT) への応用研究について述べたものであり、以下の五章から構成されている。

第一章「Introduction (序論)」では、本研究の背景として、アップコンバージョン現象、アップコンバージョンランタニドナノ粒子 (UCLNP)、および ALA を用いた PDT の基本事項について述べている。まず、アップコンバージョンは、低エネルギーの励起光を高エネルギーの発光へと変換する現象であり、これを可能にするのが UCLNP であることが述べられている。また、ALA から生合成され癌選択的に蓄積されるプロトポルフィリン IX (PPIX) は青色光励起により増感され、結果として生じる活性酸素により癌細胞を殺傷することを説明している。さらに、ALA を用いた PDT における問題点として、励起に必要な青色光は深達性が低いことを指摘している。これに対し、深達性の高い近赤外線 (NIR) で励起され緑色および青色光を発光する UCLNP を癌組織近傍に配置できれば、これらの発光により励起される PPIX の増感作用が期待でき、深い癌組織に対する PDT が可能になることを示している。そして、生体適合性と癌組織関連マクロファージに対する標的能を備えるために糖で修飾された UCLNP の合成とその PDT への展開が本研究の目的であると述べている。

第二章「Synthesis of various lanthanide doped upconversion nanoparticles (アップコンバージョンランタニドナノ粒子の合成)」では、種々のドーパントを加えることにより、発光強度の大きい UCLNP の開発を試みたことについて述べている。すなわち、 $B(OH)_3$ を $NaYF_4:Yb/Er$ に加え、高温でアニーリングすることにより、発光強度が強くなることを見出している。そのほか、エチレンジアミン四酢酸や金属イオンの添加を試みているが、発光強度の増加には至っていない。さらに、発光強度についての興味深い溶媒効果、 $D_2O > DMSO > EtOH > H_2O$ 、を見出しており、H-O 伸縮振動による脱励起 (非輻射遷移) および水による NIR の吸収が原因であることを突き止めている。さらに、UCLNP の性質を変化させる因子についていくつかの重要な知見を得ている。

第三章「Sugar-attached upconversion lanthanide nanoparticles (UCLNP への糖付加)」では、UCLNP への糖の付加、およびそのレクチンアッセイとマクロファージアッセイへの応用について述べている。すなわち、ポリエチレンジアミン (PEI)、またはオレイン酸 (OA) で修飾した UCLNP にマンノース、またはガラクトースを付加させることに成功している。糖と PEI-UCLNP をつなげるリンカーを数種検討した結果、グルタル酸が優れていることが示されたが、これに糖を付加すると発光強度が劇的に減少することを見出している。一方、OA-UCLNP 中のオレフィンをカルボン酸に酸化した後、糖を付加させると発光強度にほとんど変化がないことを見出している。この糖-OA-UCLNP は、レクチンやマクロファージ細胞のハイスループットスクリーニングに応用可能であることを示している。すなわち、糖-OA-UCLNP は、この糖特異的なレクチンを添加すると凝集をおこし、この凝集体に NIR レーザー照射すると強い発光を示すため、レクチン特異性や阻害剤を素早くスクリーニングすることが可能であると述べている。

第四章「Using synthesized UCLNP in PDT experiments (合成 UCLNP の PDT への応用)」では、ボロン酸ドーブ $NaYF_4:Yb/Er$ (18/2 mol%) の PDT への展開を試みた結果について述べている。この UCLNP と ALA で前処理した MKN45 ヒト胃癌細胞を培養後、NIR レーザーで照射したところ、40% の細胞が死滅したについて述べている。この結果は、深達性の高い PDT として UCLNP を用いる本方法が有効であることを示すものである。また、この UCLNP が PDT 効果を示す濃度において細胞毒性がないことを示している。

第五章「Conclusion (結論)」では、各章の結果をまとめ、今後の展望について概観している。

これを要するに、本論文では、発光強度が大きく生体適合性の高いアップコンバージョンナノ粒子の合成と、深達性の大きい近赤外線照射による光線力学治療の可能性を示すことに成功している。これらの成果は、今後の発光材料関連化学の発展に貢献するところが大きく、医学の進展にも寄与するものである。よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分な価値があるものと認められる。