

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Cell Penetration and Cell-Selective Drug Delivery Using α -Helix Peptides Conjugated with Gold Nanospheres
著者(和文)	ParkHyejin
Author(English)	Hyejin Park
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:甲第9483号, 授与年月日:2014年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:三原 久和,中村 聡,和地 正明,小島 英理,蒲池 利章
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9483号, Conferred date:2014/3/26, 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

(博士課程)

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	Park Hyejin		
論文審査 審査員		氏名	職名		氏名	職名
	主査	三原久和	教授	審査員	蒲池利章	准教授
	審査員	中村 聡	教授			
		和地正明	教授			
小島英理		教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Cell Penetration and Cell-Selective Drug Delivery Using α -Helix Peptides Conjugated with Gold Nanospheres」と題し、英語で書かれ、5章より構成されている。

第1章「Introduction」では、今回研究に利用している細胞膜透過ペプチドと金ナノ粒子に関する研究の背景、および病気の診断・治療における細胞内ドラッグデリバリの重要性について述べている。さらに、細胞透過ペプチドと金ナノ粒子を複合化させたナノプローブは、高効率、高細胞選択性、低細胞毒性の細胞導入作用が期待されるため、新規の細胞内ドラッグデリバリシステムの構築に有用であり、癌診断や治療分野へ応用が可能であることを示し、本論文の目的を述べている。

第2章「Construction of α -helix peptide-conjugated gold nanospheres」では、4種のサイズの金ナノ粒子 (10, 16, 25, 41 nm) を調製し、これらと2種の細胞膜透過性 α -ヘリックスペプチドを合成し、複合化することによりペプチドナノプローブを構築している。種々の濃度のペプチドと4種の金ナノ粒子とを複合化させた結果、41 nm の金ナノ粒子が1個の金ナノ粒子あたり最も多くのペプチドを複合化できることを明らかにしている。また、構築したナノプローブは細胞毒性が低いことを明らかにし、バイオ分野への応用が可能であることを示している。

第3章「Cell penetrating activity and drug delivery application of α -helix peptide-conjugated gold nanospheres」では、41 nm の金ナノ粒子を用いて構築した2種のペプチドナノプローブを利用し、細胞導入活性とドラッグデリバリへの応用性を検討している。その結果、ペプチド中の1アミノ酸の違いで細胞導入活性に大きな差異があり、本ペプチドナノプローブを用いることで遊離ペプチドの場合より100倍程度少ない濃度で細胞イメージングが可能であることを明らかにしている。また、抗癌剤であるドキソルビシンをナノプローブに複合化させることで、ペプチドの細胞導入活性に応じた細胞選択的ドラッグデリバリに成功している。これらのナノプローブは同濃度の遊離ドキソルビシンと比べ、10~20%高い細胞死活性を誘導していることから、効率のよい細胞選択的ドラッグデリバリが可能であることを示している。

第4章「Cell-selective drug delivery system using α -helix peptide-conjugated gold nanospheres」では、より高効率のドラッグデリバリのシステムを構築するため、41 nm から 25 nm の金ナノ粒子にサイズを変更している。また、ペプチドライブラリから4種の α -ヘリックスペプチドおよび代表的細胞膜透過ペプチドである TAT を用いて、5種類のペプチド金ナノ粒子を構築することでペプチドナノプローブの多様性を広げている。さらに、pH 変化によって抗癌剤ドキソルビシンが放出できる PEG リンカーを合成し、細胞内に挿入された後、エンドソームやリソソームから抗癌剤が効率よく放出できるように設計している。その結果、第3章で構築したナノプローブより、約2倍高い細胞死活性を示すことを明らかにしている。また、TAT ペプチドと同程度の細胞導入活性と細胞死誘導活性を示すとともに、アミノ酸の配列の違いにより高い細胞選択性を有するシステムが構築できたことを述べている。

第5章「Conclusions and future prospects」では、本論文の要点を総括し、今後の展望を述べている。

これを要するに、本論文は細胞膜透過ペプチドと金ナノ粒子を複合化することにより、細胞選択的なドラッグデリバリシステムの構築が可能であることを実証したものであり、工学上および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。