

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	DEVELOPMENT OF TUMOR ACIDIC pH-RESPONSIVE POLYCARBOXYBETAINE-BASED POLYZWITTERION
著者(和文)	RannehA-Hackam
Author(English)	Ranneh Hackam
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11112号, 授与年月日:2019年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:西山 伸宏,丸山 厚,上田 宏,宍戸 厚,三重 正和
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11112号, Conferred date:2019/3/26, 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

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	Abdul Hackam Ranneh	
	氏 名	職 名	氏 名	職 名
論文審査員	主査 西山 伸宏	教授	三重 正和	准教授
	丸山 厚	教授		
	上田 宏	教授		
	穴戸 厚	教授		

本論文は「Development of Tumor Acidic pH-Responsive Polycarboxybetain-Based Polyzwitterion」と題して、腫瘍内の酸性環境下で電荷が中性からカチオン性に変化する双性イオン型高分子の合成と薬物送達システム(DDS)への応用に関する研究の成果が記されたものであり、英文で書かれ、6章より構成されている。

第1章「Introduction」では、腫瘍内低 pH 環境を標的とする DDS を中心にして、本研究に至る背景と研究目的が述べられている。がんを標的とする DDS の基本概念と臨床応用例について概説するとともに、腫瘍内低 pH 環境を標的とすることの意義と具体的な pH 応答性ポリマーの設計を先行研究に触れながら述べている。また、血中でステルス性を示す双性イオン型高分子の先行研究例と課題についても記述している。これらを踏まえて、本研究では、構造中にジアミノエタンを採用することによって腫瘍内 pH に応答する双性イオン型高分子を開発することの意義とその DDS 材料への応用を目的とすることが記されている。

第2章「Synthesis of the polymers and polymer-coated QDs」では、側鎖にジアミノエタン構造を有する双性イオン型高分子[PGlu(DET-Car)]の合成と PGlu(DET-Car)で表面修飾を行った量子ドット(QD)の調製について述べられている。 γ -benzyl L-glutamate N-carboxy anhydride (BLG-NCA)の開環重合と側鎖の化学修飾によって分子量分布が1.2以下のPGlu(DET-Car)が合成できることが示されている。また、QDの表面のアミノ基を利用することによって1粒子あたり35本のポリマーを有する30nmのPGlu(DET-Car)修飾QDが調製できることが示されている。

第3章「Physicochemical assay of responsiveness to tumorous pH」では、PGlu(DET-Car)およびPGlu(DET-Car)修飾QDのpH応答性と生体分子との相互作用について述べられている。PGlu(DET-Car)およびその対照となる類似構造を有する双性イオン型高分子[PGlu(EDA-Car)、PGlu(DPT-Car)]の酸塩基滴定を行った結果、PGlu(DET-Car)のみが、血中pHで電荷的に中性であるが[カチオン/アニオン比(C/A)=1.04]、pH7以下でカチオン性[C/A=1.28]に変化することが示されている。また、各種ポリマーおよびポリマー修飾QDの異なるpH条件でのアニオン性のヘパリンとの相互作用を評価した結果、PGlu(DET-Car)およびPGlu(DET-Car)修飾QDのみがpH7.4以下の酸性環境でヘパリンとの相互作用を示すことが明らかにされている。さらに、PGlu(DET-Car)修飾QDは、99%血清中での1時間培養後においても粒径が変化せず、優れた生体適合性を有することが示されている。

第4章「*In-vitro* evaluation of the responsiveness of PGBs to tumorous pH」では、PGlu(DET-Car)およびPGlu(DET-Car)修飾QDの異なるpH環境でのがん細胞による取り込みについて述べられている。マウス結腸がん由来C26細胞に対して、PGlu(DET-Car)およびPGlu(DET-Car)修飾QDは、pH7.4では細胞内に移行しないが、pH6.5において効率的に細胞内に取り込まれることがフローサイトメトリーおよび共焦点レーザー顕微鏡による細胞内分布の観察により示されている。また、PGlu(DET-Car)は、マクロファージ由来264.7細胞に対して高濃度条件でも細胞毒性を示さないことが明らかにされている。

第5章「*In-vivo* evaluation of the responsiveness to tumorous pH and related properties of PGlu(DET-Car)」では、PGlu(DET-Car)修飾QDの血中滞留性およびがん集積性について述べられている。生体適合性高分子として広く利用されているポリエチレングリコール(PEG)修飾QDと比較して、PGlu(DET-Car)修飾QDは同等以上の血中滞留性を示す一方で、C26細胞の皮下腫瘍モデルに対して3.3倍のがん集積性を示すことが明らかにされている。このようなPGlu(DET-Car)修飾QDの固形がんへの顕著な集積は、生体内pHで電荷的中性のPGlu(EDA-Car)およびカチオン性のPGlu(DPT-Car)で表面修飾されたQDでは得られず、PGlu(DET-Car)の血中から腫瘍への移行に伴う電荷的中性からカチオン性への変化に起因することが示唆されている。

第6章「Summary」では、本研究の成果が総括され、将来展望が述べられている。

これを要するに、本論文では、腫瘍内の酸性環境下で電荷が中性からカチオン性に変化する双性イオン型高分子を合成し、ナノ粒子型DDSのシェル構成材料としての有用性を実証することに成功しており、工学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、東工大リサーチポジトリ(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。