

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	複数の環状RGDペプチドを担持したポリマーコンジュゲート型汎用性腫瘍標的リガンド分子の開発と光増感剤デリバリーへの応用
Title(English)	Development of polymer conjugates having multiple cyclic RGD peptides as versatile ligand molecules to target malignant tumors and its application in delivery of photosensitizers and nucleic acids
著者(和文)	DouXuebo
Author(English)	Xuebo Dou
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11111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,小畠 英理,中村 浩之,宍戸 厚,田巻 孝敬
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11111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	Xuebo Dou	
	氏 名	職 名	氏 名	職 名
論文審査員	主査 西山 伸宏	教授	田巻 孝敬	准教授
	小島 英理	教授		
	中村 浩之	教授		
	穴戸 厚	教授		

本論文は「Development of polymer conjugates having multiple cyclic RGD peptides as versatile ligand molecules to target malignant tumors and its application in delivery of photosensitizers and nucleic acids」と題して、複数の環状 RGD ペプチドを担持したポリマーコンジュゲート型腫瘍標的リガンド分子の開発と光増感剤および核酸デリバリー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、5章より構成されている。

第1章「Introduction」では、がんの光線力学治療(PDT)と光増感剤(PS)のデリバリーシステム(DDS)を中心として、本研究に至る背景と研究目的が述べられている。がんの PDT の課題とその克服のための光増感剤の DDS の現状、PDT の原理を応用した核酸デリバリー手法である Photochemical Internalization(PCI)に関して概説するとともに、光増感剤の DDS の設計指針に関して先行研究に触れながら述べている。これらを踏まえて、本研究では、複数の環状 RGD ペプチドを担持したリガンド分子を開発し、光増感剤の DDS に応用することによって、PDT や PCI の効果を高めることを目的としたことが記されている。

第2章「Synthesis of PS polymer conjugates」では、poly(ethylene glycol)-*block*-poly(L-glutamate) 共重合体(PEG-*b*-PGlu)の側鎖に複数の環状 RGD ペプチドを導入した新規リガンド分子とその光増感剤コンジュゲートの合成について述べられている。 $\omega$ 末端にアミノ基を有する PEG(分子量 12,000)を開始剤とする  $\gamma$ -benzyl L-glutamate *N*-carboxy anhydride (BLG-NCA)の環重合によって PGlu 重合度が 40 の PEG-*b*-PGlu を合成し、側鎖に環状 RGD ペプチドを 5 および 15 個導入したポリマーを合成できたことが示されている。また、PEG の  $\alpha$ 末端のアジド基の還元によってアミノ基に変換した後、光増感剤 IR 色素 700DX の活性エステル体と反応させることにより、ポリマー型リガンド-光増感剤コンジュゲート(700DX-PEG-PGlu-cRGDx)が合成できたことが示されている。

第3章「Biological activities of PS polymer conjugates」では、700DX-PEG-PGlu-cRGDx の培養がん細胞および固形がんモデルを用いた生物活性評価について述べられている。環状 RGD ペプチドが高い親和性を示す  $\alpha v \beta_3$  インテグリンを過剰発現するヒト膠芽腫由来 U87MG 細胞に対して環状 RGD が 15 個導入された 700DX-PEG-PGlu-cRGD<sub>15</sub> は環状 RGD が 1 および 5 個導入された 700DX コンジュゲートと比較して効率的に細胞内に取り込まれ、高い光毒性を発揮することが示されている。また、U87MG 細胞の皮下移植モデルマウスを用いた体内動態評価においても 700DX-PEG-PGlu-cRGD<sub>15</sub> が最も優れたがん集積性を示し、がん以外の組織からは速やかに排泄されることで高いがん特異性が得られること、さらに組織切片の蛍光顕微鏡観察により 700DX-PEG-PGlu-cRGD<sub>15</sub> はがん組織のみならず腫瘍血管内皮細胞にも集積することが明らかにされている。この結果、固形がんへの 680 nm のレーザー光照射によって 700DX-PEG-PGlu-cRGD<sub>15</sub> が顕著な腫瘍増殖抑制効果を示すことが示されている。

第4章「Photochemical internalization application for siRNA delivery system」では、700DX-PEG-PGlu-cRGDx の異なる用途として光選択的な siRNA の導入への応用について述べられている。U87MG 細胞と 700DX-PEG-PGlu-cRGD<sub>10</sub> および 700DX-PEG-PGlu-cRGD<sub>15</sub> を培養し、光照射を行うことによって、エンドソームが破壊されることが示されている。そこで、U87MG 細胞のルシフェラーゼ(Luc)遺伝子安定発現株に対して、Luc を標的とする siRNA とポリエチレンイミン(PEI)からなる複合体と 700DX-PEG-PGlu-cRGDx を同時に作用させ、光照射を行った結果、700DX-PEG-PGlu-cRGD<sub>15</sub> を用いた場合において、光毒性を示すことなく、Luc のノックダウン効果が得られることが明らかにされている。

第5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、複数の環状 RGD ペプチドを担持したポリマーコンジュゲート型リガンド分子の開発に成功し、その光増感剤および核酸デリバリーへの応用における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。