T2R2 東京工業大学リサーチリポジトリ
Tokyo Tech Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Poly(N-isopropylacrylamide)-based polymer inducing isothermal hydrophilic-to-hydrophobic phase transition via detachment of hydrophilic acid-labile moiety for effective photodynamic therapy
著者(和文)	ElMuttaqien S.
Author(English)	S Muttaqien
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11165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,中村 浩之,丸山 厚,小畠 英理,近藤 科江
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11165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

Powered by T2R2 (Tokyo Institute Research Repository)

（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		El Muttaqien Sjaikhurrizal	
論文審査 審 査 員		氏　名	職　名		氏　名	職　名
	主査	西山 伸宏	教授	審査員	近藤 科江	教授
	審査員	中村 浩之	教授			
		丸山 厚	教授			
		小畠 英理	教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「Poly(*N*-isopropylacrylamide)-based polymer inducing isothermal hydrophilic-to-hydrophobic phase transition via detachment of hydrophilic acid-labile moiety for effective photodynamic therapy」と題して、腫瘍内の酸性環境下で水溶性の pH 応答性基の脱離によって水溶性から疎水性に相転移する機能性高分子の合成と光線力学治療(PDT)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「General introduction」では、腫瘍内低 pH 環境に応答する機能性ポリマーに基づく薬物送達システム(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。下限臨界共溶温度(LCST)を示す Poly(*N*-isopropylacrylamide)(PNIPAAm)の基本的な性質と NIPAAm 誘導体の先行研究例を概説するとともに、既往の研究における課題と克服すべき点について述べている。さらに、がんの PDT のための DDS 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、pH 応答性基の脱離によって LCST が大きく変化する NIPAAm 誘導体を開発することの意義とそのがんの PDT 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 polymer backbone of P(NIPAAm/AIPAAm)」では、PNIPAAm の側鎖の isopropyl 基の連続性を維持しつつ官能基を導入することの設計指針と P(NIPAAm/AIPAAm)の合成について述べられている。可逆的付加開裂連鎖移動（RAFT）重合によって、 分子量分布が 1.2 以下の Poly(*tert*-butyl acrylate)を合成し、側鎖の脱保護および化学修飾によって、アミノ基を有する AIPAAm 導入率が 2.5、4、10%の P(NIPAAm/AIPAAm)が合成できることが示されている。また、pH7.4 における LCST の測定において、アクリル酸(AAc)を有する PNIPAAm 誘導体と比較して、P(NIPAAm/AIPAAm)は AIPAAm の導入に伴う LCST の変化が小さいことが示され、これは P(NIPAAm/AIPAAm)が isopropyl 基の連続性を維持していることに起因すると結論づけられている。

第３章「Synthesis of pH-responsive LCST polymer of P(NIPAAm/AIPAAm-PMM)」では、第２章で合成した P(NIPAAm/AIPAAm) に pH 応答性基として 2-propionic-3-methylmaleic acid (PMM) を導入した P(NIPAAm/AIPAAm-PMM)の合成とその機能評価について述べられている。P(NIPAAm/AIPAAm-PMM)の低 pH 環境に応答した PMM の脱離の確認、LCST の変化（濁度測定および散乱光測定）、酸性環境での LCST の時間依存的変化と PMM 基の脱離速度の評価を行い、本研究で狙い通りの機能が実現されたことが示されている。

第４章「End functionalization and biological evaluation」では、第３章までに合成された P(NIPAAm/AIPAAm-PMM)の異なる pH での細胞内取り込み量や静脈内投与後の固形がん集積性について述べられている。蛍光標識したポリマーを用いて評価を行った結果、2.5%の AIPAAm 基を導入した P(NIPAAm/AIPAAm(2.5%)-PMM)は、約 13 倍の低 pH 環境(pH6.0)選択的ながん細胞への取り込みを示し、細胞内に局在することが確認されたことや低 pH 環境で脱離する PMM を利用することの重要性が示されている。さらに、担がんマウスへの投与において、P(NIPAAm/AIPAAm(2.5%)-PMM)は腫瘍内に長期滞留することが明らかにされている。

第５章「Photosensitizer conjugation and its biological evaluation」では、光増感剤 700DX を結合した P(NIPAAm/AIPAAm-PMM)の物性、異なる pH でのがん細胞による取り込みと光毒性、固形がんに対する集積性と PDT 効果、皮膚に対する光傷害について述べられている。700DX 結合 P(NIPAAm/AIPAAm-PMM)は、低 pH 環境で疎水性へと変化し、その結果として、in vitro 実験では、がん細胞に効果的に取り込まれ、20 倍以上の光毒性を示すこと、in vivo 実験では、静脈内投与後に固形がんに長期滞留し、皮膚傷害等の副作用を示すことなく顕著な抗腫瘍効果を示すことが明らかにされ、がんの PDT におけるポリマーコンジュゲートの有用性が示されている。

第６章「Summary and future perspectives」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。

以上を要するに、本論文では、腫瘍内の酸性環境下で水溶性から疎水性に変化する新規機能性ポリマーを開発し、がんの PDT における有用性を実証することに成功しており、工学上ならびに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。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ（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。