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)	ポリフェノール/フェニルボロン酸導入高分子複合体を基盤とした新規薬物送達システムの構築
Title(English)	Construction of polyphenol/phenylboronic acid-conjugated polymer complexes-based drug delivery system
著者(和文)	本田雄士
Author(English)	Yuto Honda
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11986号, 授与年月日:2021年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:西山 伸宏,近藤 科江,上田 宏,丸山 厚,北本 仁孝
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11986号, Conferred date:2021/3/26, 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	本田　雄士	
論文審査 審 査 員		氏　名	職　名	氏　名	職　名
	主査	西山 伸宏	教授	北本 仁孝	教授
	審査員	上田　宏	教授		
		近藤 科江	教授		
		丸山　厚	教授		

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「ポリフェノール/フェニルボロン酸導入高分子複合体を基盤とした新規薬物送達システムの構築(Construction of Polyphenol/Phenylboronic Acid-Conjugated Polymer Complexes-Based Drug Delivery System)」と題して、ポリフェノールの一つであるタンニン酸 (TA)とボロン酸導入高分子で構成された複合体の構造物性及び薬物送達システム(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、5 章より構成されている。

第 1 章「Introduction」では、ポルフェノール及び TA の性質を中心にして、本研究に至る背景と研究目的が述べられている。ポリフェノールの一種であるタンニン酸(TA)はその接着性によってタンパク質など様々な生理活性物質と複合体を形成することができ、それらの薬物送達システムとして有用であることが記されている。一方、この目的において、TA の生体組織や血中成分との非特異的な相互作用が課題であることが記載されている。これらを踏まえて、本論文では、TA のガロイル基とエステル結合を水中で形成するボロン酸導入高分子を用いることで、高分子をシェル、TA を中間層、送達物質をコアとした三元系複合体を形成し、前述の課題を解決した薬物送達システムを構築することを目的としたことが記されている。

第 2 章「Construction of self-assembly ternary complex comprising tannic acid (TA) and phenyl boronic acid conjugated polymer」では、タンパク質を内包したタンパク質/TA/ボロン酸導入高分子三元系複合体の構造解析および薬物動態について述べられている。内包するタンパク質として緑色タンパク質(GFP)を用いて、複合体の形成を粒子径測定および電気泳動により評価したところ、GFP/TA 複合体(4nm 前後)にボロン酸導入高分子(PEG-PLys(FPBA)を加えることで、粒径が 20nm の均一な GFP/TA/PEG-PLys(FPBA)三元系複合体(GFP 三元系複合体)の形成が確認されたことが示されている。また、血中成分との相互作用を調べるために、牛血清(FBS)中での複合体の粒径を測定したところ、GFP/TA 複合体は FBS 濃度が上がるにつれて粒径が増加した一方で、GFP 三元系複合体の粒径は FBS 濃度に影響を受けず一定であったことから、PEG-PLys(FPBA)がシェルとして複合体の血中成分との相互作用が抑制されたことが示されている。さらに、皮下腫瘍モデルマウスを用いて GFP 三元系複合体の体内動態を評価したところ、GFP 三元系複合体は GFP および GFP/TA に比べて優れた血中滞留性と腫瘍集積性を示すことが確認され、これらの結果より、三元系複合体は、血中で安定であり、内包タンパク質の体内動態を改善できるものと結論づけられている。

第 3 章「Development of nanoreactor comprising TA and phenyl boronic acid conjugated polymer」では、酵素を内包した三元系複合体の酵素プロドラッグ療法への展開について述べられている。この目的において、β-Galactosidase(β-Gal)を内包させたβ-Gal/TA/PEG-PLys(FPBA)三元系複合体(β-Gal 三元系複合体)を形成させ、酵素反応により蛍光を発する Tokyo Green-β-Gal を基質として用いて活性評価を行ったところ、生理的 pH(7.4)で低下したβ-Gal 三元系複合体の酵素活性がん細胞内においてはβ-Gal 単体と同等まで回復することが確認され、この結果はエンドソーム pH(5.5)におけるβ-Gal の放出によるものと考察されている。さらに、β-Gal 三元系複合体は、GFP 三元系複合体と同様に優れた腫瘍集積性を示し、β-Gal 単体およびβ-Gal/TA 複合体と比較して腫瘍選択的で、且つ、より高い酵素活性を示すことが明らかにされている。これらの結果より、三元系複合体は、酵素プロドラッグ療法のための酵素送達システムとして有用であるものと結論づけられている。

第 4 章「Construction of L-DOPA/PV(PBA) complex for targeting LAT1-overexpressed tumor.」では、ポリフェノールとボロン酸導入高分子の組み合わせによる標的指向性(リガンド)分子の開発について述べられている。がんと相互作用を示すポリフェノール分子とボロン酸導入高分子からなる複合体が in vitro および in vivo 両方においてがん標的リガンド分子として機能することが明らかにされている。

第 5 章「Summary and Future perspective」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、ポリフェノールとボロン酸導入高分子で構成される複合体の薬物送達システム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。