

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	単一高分子薬物キャリアの設計と合成および癌標的治療への応用
Title(English)	Design and Synthesis of Self-folding Macromolecular Drug Carriers and their Biological Applications for Tumor-directed Treatment
著者(和文)	GaoShan
Author(English)	Shan Gao
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12769号, 授与年月日:2024年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:西山 伸宏,三浦 裕,北本 仁孝,田中 克典,神谷 真子,岡田 智
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12769号, Conferred date:2024/3/26, 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

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	GAO SHAN	
論文審査 審査員		氏名	職名		
	主査	西山 伸宏	教授	審査員	氏名 神谷 真子 職名 教授
	審査員	三浦 裕	准教授		氏名 岡田 智 職名 准教授
		北本 仁孝	教授		
田中 克典		教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「Design and Synthesis of Self-folding Macromolecular Drug Carriers and their Biological Applications for Tumor-directed Treatment」と題して、精密合成高分子の自己折りたたみに基づく単一高分子薬物キャリアの固形がんのイメージングと中性子捕捉治療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、7章より構成されている。

第1章「Introduction」では、ナノ粒子型薬物送達システム(ナノ DDS)の基本設計を中心にして、本研究に至る背景と研究目的が述べられている。ナノ DDS としてブロック共重合体の多分子集合に基づき形成される高分子ミセルが広く研究され、その一部が実用化されているが、臨界ミセル濃度(CMC)の為に希釈下で不安定化する可能性があること、サイズが比較的大きく標的化できる組織や組織浸透性に限界があること等の課題が存在し、これらを解決しうる新たなナノ DDS 設計戦略が必要であると述べられている。これらを踏まえて、本論文では、親水性セグメントおよび疎水性基を有する複数のモノマーの可逆的付加開裂連鎖移動(RAFT)重合により得られるランダム共重合体の自己折りたたみ(self-folding)に基づく単一高分子薬物キャリア(SMDC)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「RAFT polymerization of macromolecules for SMDC formation」では、poly (ethylene glycol) methyl ether acrylate (PEGA)、benzyl acrylate (BZA)、carboxyethyl acrylate (CEA)の RAFT 重合による三元系ランダムポリマーの合成について述べられている。モノマーの反応性比、重合条件を検討し、得られたポリマーのプロトン核磁気共鳴 ($^1\text{H-NMR}$)、サイズ排除クロマトグラフ-多角度光散乱検出システム(SEC-MALS)による解析を行った結果、ポリマーの重合速度論を確立し、ランダム性の三元系ポリマーが合成できたことが記載されている。

第3章「Formation and characterization of SMDC and SMDC Gd」では、第2章において合成した重合度(DP)と BZA/PEGA 比が異なる三元系ポリマーによる SMDC の調製について述べられている。三元系ポリマーによって形成されるナノ粒子に関して、SEC-MALS、動的光散乱(DLS)、小角 X 線散乱(SAXS)、透過型電子顕微鏡(TEM)による解析を行った結果、SMDC の形成に適した三元系ポリマーの組成を同定することができたことが記載されている。さらに、CEA のカルボキシ基への S-2-(4-aminobenzyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane tetra-tert-butylacetate (*p*-NH₂-Bn-DOTA-tBu)の導入によって、異なる量の Gd イオンを担持した 5-7nm の SMDC(SMDC-Gd)が調製され、4°Cにおいて 40 日間安定であったことが述べられている。

第4章「In vitro and in vivo properties of SMDC Gd」では、第2章において調製した SMDC-Gd の in vitro および in vivo 特性について述べられている。SMDC-Gd は、Gd イオンの漏出、細胞毒性を示さず、担がんマウスへの投与においては固形がん選択的な集積性を示す一方で、速やかに体外への排泄される理想的な体内動態特性を示したことが記載されている。

第5章「Performance of SMDC Gd in MRI for cancer」では、SMDC-Gd の磁気共鳴画像法(MRI)の造影剤としての特性について述べられている。SMDC-Gd は臨床で使用される Gd 錯体と比較して、優れた緩和能を示し、この効果は SMDC 内での Gd イオンの分子運動の抑制に基づくものと考察されている。また、担がんマウスの MRI では、SMDC-Gd により固形がん選択的なイメージングが可能となり、SMDC-Gd が 1 時間後において尿中に排泄されることが明らかにされ、有効性と安全性を兼ね備えた MRI 造影剤になりうる結論づけられている。

第6章「Performance of SMDC Gd in Gd NCT for cancer」では、SMDC-Gd の中性子捕捉治療(NCT)における有用性について述べられている。担がんマウスに対して、SMDC-Gd を連日で 3 回投与することで十分な腫瘍内 Gd 濃度が達成され、熱中性子線の照射によってマウスの体重減少を示すことなく顕著な抗腫瘍効果が得られたことが記載されている。

第7章「Conclusion」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、精密合成高分子の自己折りたたみに基づく単一高分子薬物キャリアの固形がんのイメージングと治療における有用性を実証することに成功しており、学術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。