



Title	Development of an innovative drug delivery system targeted to adipose vessel utilizing novel nucleic acid aptamer for control of obesity [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Nargis, Mahmuda
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第11558号
Issue Date	2014-09-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/57307">http://hdl.handle.net/2115/57307</a>
Rights(URL)	<a href="http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Mahmuda_Nargis_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏名 Mahmuda Nargis

審査担当者	主査	教授	原島秀吉
	副査	教授	武田宏司
	副査	准教授	秋田英万
	副査	特任准教授	梶本和昭

### 学位論文題名

Development of an innovative drug delivery system targeted to adipose vessel  
utilizing novel nucleic acid aptamer for control of obesity  
(新規核酸アプタマーを用いた脂肪血管標的化ナノ送達システムの開発)

### 博士學位論文審査等の結果について（報告）

近年、肥満の増加は地球規模の健康問題となっており、動脈硬化性疾患や糖尿病といった有効な治療法が存在しない疾患を未然に防ぐためにも安全かつ有効な肥満治療法の開発が強く望まれている。現在までに臨床応用されている肥満治療薬の多くは、中枢神経系に作用して食欲を抑制する、あるいは消化管における脂肪吸収を阻害するといった戦略に基づくものであり、十分な有効性・安全性を有するとは言い難い。従って、従来とは異なる新たな治療戦略と技術開発は、世界中に蔓延する肥満および関連疾患の克服に向けて、国家を挙げて挑戦すべき重要な研究課題と言える。

本論文は、肥満の本体である脂肪組織に酸素と栄養を供給する血管の重要性に着目し、脂肪組織の血管のみを特異的に認識するリガンド分子を新規に同定し、これをリポソームに搭載することで脂肪組織血管への選択的薬物送達を可能にする能動的送達システムの開発を目的としたもので、学術的にも極めて独創性の高い研究である。脂肪組織の血管に対する新規リガンド分子の探索という観点からは、マウス脂肪組織由来血管内皮細胞の初代培養系を用いた Cell-SELEX 法と生きたマウスを用いた *in vivo*-SELEX 法を組み合わせることで、脂肪組織の血管に対する結合性を有する新規の DNA アプタマー分子を複数同定することに成功し、得られた DNA アプタマーが *in vivo* において脂肪血管への移行性を有することを明らかとした。現在までのところ、脂肪組織の血管を認識可能な分子としては、2004 年に Kolonin らによって同定された KGGRAKD ペプチド以外に報告は皆無であるため、能動的ターゲティングに基づく選択的薬物送達システムの開発を行う上で、極めて有益な知見である。また、著者は、同定した一本鎖 DNA 配列 (76mer) から PCR 増幅のためのプライマー配列を除去した 40mer の DNA 配列が 76mer とほぼ同等の脂肪血管内皮細胞に対する結合性を有することを見出した。そこで、40mer の DNA アプタマーを標的化リガンドとして搭載したリポソーム型送達システムを構築し、*in vitro* の検討では DNA アプタマー搭載リポソームが脂肪組織由来血管内皮細胞に取り込まれること、また、*in vivo* の検討では、静脈内投与した DNA アプタマー搭載リポソームが脂肪組織の血管に集積することを明らかとした。さらに、DNA アプタマー搭載リポソームの *in vivo* における脂肪組織血管への標的化能を最適化するために、ポリエチレングリコール (PEG) の鎖長や修飾密度に着目し、平均分子量 5000 の PEG を総脂質の 5mol% 修飾することで DNA アプタマー搭載リポソームの脂肪組織血管への移行性が有意に向上することを見出した。その際、KGGRAKD ペプチドを搭載したリポソームよりも優れた移行性が認められており、本研究で見出された DNA アプタマーおよびこれを搭載したナノ送達システムが脂肪組織血管への選択的薬物送達のための新たなツールとして極めて有用であることを意味している。

これを要するに、著者は、脂肪組織の血管を特異的に認識する新規の DNA アプタマーを同定し、これを標的化リガンドとして搭載した独自の脂肪血管標的化ナノ送達システムの開発に成功したものであり、安全かつ効果的な新たな肥満治療法の確立、更には、地球規模の健康問題である肥満に対し、これを克服する次世代ナノ医療システムの創出に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。