



Title	Precise Control of Thermo-responsive Properties of OEG-alkanethiol Modified Gold Nanoparticles [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	熊, 坤
Citation	北海道大学. 博士(ソフトマター科学) 甲第15325号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/89807
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
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	Kun_Xiong_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（ソフトマター科学） 氏名 熊坤 (Kun Xiong)

審査担当者	主査	教授	居城 邦治
	副査	教授	黒川 孝幸
	副査	教授	玉置 信之
	副査	准教授	三友 秀之

学位論文題名

Precise Control of Thermo-responsive Properties of OEG-alkanethiol Modified Gold Nanoparticles
(OEG を有するアルカンチオールで修飾した金ナノ粒子の温度応答性の精密制御)

博士學位論文審査等の結果について（報告）

近年、ナノサイズ材料が示す特異な性質に関する研究が盛んに行われている。中でも、金のナノ粒子が示す局在表面プラズモン共鳴の現象は、光アンテナ効果による光エネルギーの効率的な利用や、蛍光やラマン散乱光の増強効果を利用したセンシングデバイスへの応用など、多岐にわたる分野で注目されている。医学・生命科学に関する領域においても、金は化学的に安定であり生体不活性であることから、生体内に導入して利用する方法も研究されている。例えば、金ナノ粒子は DDS (Drug Delivery System) のキャリアとしての応用や EPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果として知られるナノサイズの粒子がガン組織へ特異的に堆積する機構と生体透過性を有する近赤外光を熱へと変換する光熱効果を組合わせたガンの光熱治療への応用が検討されている。DDS においても、光熱治療においても、近赤外光を吸収する金ナノ粒子（主に棒状の金ナノ粒子）を利用することで外部からの光照射（刺激の印加）によって特定の部位で作用させることが可能になる点が優れている。しかしながら、特にガン治療においては転移や再発の観点からガン組織を完全に死滅させることが重要とされているが、光照射の範囲を 3 次元的に厳密に制御することは難しく、対象部位以外に存在している金ナノ粒子が光を吸収すると副作用を引き起こす可能性が排除できない。そのため、ガン組織においてのみ機能を発現するナノ材料が望まれている。

このような背景を踏まえて、著者は、分散状態では可視領域の光は吸収するが近赤外領域の光は吸収しない球状の金ナノ粒子が集合化することで吸収波長が長波長シフトする現象に着目し、球状の金ナノ粒子にガン組織内でのみ特異的に集合化する機構を導入することにより、ガン組織特異的な光熱治療の実現を目指した研究に取り組んだ。具体的には、ガン組織が正常組織よりも 1~2 度温度が高いという性質を利用することを考え、既に開発されていたオリゴエチレングリコールを有するアルカンチオール分子で粒子の表面を被覆することで金ナノ粒子に温度に応答した自己集合化能を付与する方法について、適切な温度範囲で制御可能にする分子デザインを検討した。その結果、均一な分子量を有する低分子リガンドを適用することで、1 度の温度変化で分散状態から集合状態へと鋭敏に状態変化を起こす温度応答性金ナノ粒子ができることを明らかにした。また、リガンド分子の末端の疎水性が異なる分子を混合することで、混合比率に応じて集合化する温度を任意に設計できることを明らかにした。一方で、2 種類のリガンド分子を混合して修飾した際に、粒子の表面に固定化される分子の比率が溶液中の混合比率と一致するかどうかという点についても注意深く検討を行った。アルカンチオール分子の金表面への修飾は、安定かつ均一な自己組織化膜の形成技術として広く使われているものであり、形成過程についても初期の

吸着状態から時間をかけて徐々に分子が立ち上がり、高密度に充填された well-packed 構造を形成することが知られていた。そのため、アルカンチオール分子を用いた自己組織化膜は時間をかけて作製されることが一般的であった。しかしながら、著者のアプローチにより、末端のわずかな疎水性の違いによっても表面への修飾比率に違いが起こること、形成された安定な自己組織化膜においてもアルカンチオール分子の交換反応が活発におこること、そしてこの交換反応において大きな不公平性があるために修飾比率にズレが生じることを明らかにした。さらに、この知見を基に表面修飾の条件を適切にすることで、溶液中のリガンド分子の混合比と粒子表面の修飾比率のズレを最小化し、OEG を有するアルカンチオールで修飾した金ナノ粒子の温度応答性の精密制御を確立した。今後、ガン組織選択性の高い光熱治療への道を拓いていくことが期待される意義深い成果であると判断される。

これを要するに、著者は、近赤外光を利用したガン治療法に有効であると期待される新しい刺激応答性ナノ材料の開発を行い、ナノ材料化学における新知見を得たものであり、今後のガン治療法の発展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（ソフトマター科学）の学位を授与される資格あるものと認める。