



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	自然免疫応答制御を考慮した遺伝子送達システムの開発と癌治療への応用 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	富樫, 亮平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第12279号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62163
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryohei_Togashi_review.pdf, 審査の要旨



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 富 樫 亮 平

審査担当者	主査	准教授	秋 田 英 万
	副査	教 授	原 島 秀 吉
	副査	教 授	菅 原 満
	副査	准教授	武 隈 洋

学 位 論 文 題 名

自然免疫応答制御を考慮した遺伝子送達システムの開発と癌治療への応用

博士学位論文審査等の結果について（報告）

近年、DNA や siRNA などの核酸医薬を用いた創薬研究が進められてきた。これらの分子は標的遺伝子選択的な発現抑制や、欠損遺伝子の補足を介して、従来の低分子化合物では対処不可能な疾患に対する治療法となり得る可能性を秘めている。しかし一方で、その実用化のためには、核酸分子の生体内での安定性を向上させ、さらには標的組織への導入効率を高めるための送達システムの開発が不可欠である。著者らの研究室では独自の pH 応答性機能素子 ssPalm (SS-cleavable and pH-activated lipid-like material)を用いた脂質ナノ粒子型核酸送達システムの開発を行ってきた。本論文では ssPalm を用いた脂質ナノ粒子による遺伝子送達システムの性能向上と疾患治療への応用について報告している。

第1章において著者は、ssPalm 分子の疎水性部構造並びに親水性部構造を改変することにより、肝臓を標的とした遺伝子送達に適したナノ粒子脂質組成の最適化を行っている。その結果、DNA 搭載ナノ粒子送達による遺伝子発現活性を従来型 ssPalm 粒子と比較して 100 倍以上向上させることに成功している。更に、ナノ粒子の体内動態や pH 応答性に着目した一連の検証により、本研究により見出された新規 ssPalm 粒子が高い肝臓移行性、並びに周辺環境 pH 変化に応答した高い膜障害活性という肝臓への遺伝子送達に適した性質を有していることを明らかとしている。その一方で著者は、粒子投与が炎症反応を誘起するという新たな課題を見出している。この課題の解決に向け、著者は、血中サイトカイン濃度や肝臓、脾臓における遺伝子発現変動を検証し、粒子投与時の炎症反応における DNA の関与を示唆するデータを得るに至っている。更に、著者は抗炎症剤であるデキサメタゾンを用いて、この炎症反応の抑制にも成功している。その結果、デキサメタゾンの搭載が DNA 搭載ナノ粒子を投与した際の炎症反応の抑制、並びに送達遺伝子の発現活性の向上に寄与すること明

らかとした。

第2章において著者は、DNA 搭載ナノ粒子送達による免疫活性化と、腫瘍環境を変化させる蛋白を遺伝子発現させることによる癌免疫治療法の確立を試みている。著者は、第1章にて得られた知見を元に、新たな構造を有する ssPalm を設計し、腫瘍への遺伝子送達に適したナノ粒子の調製を試みた。その結果、ssPalm の疎水性部構造の改変により、担癌マウスへ粒子を投与した際の腫瘍移行性を高めることに成功している。更に DNA の投与により、免疫活性化の一つの指標である I 型 IFN の腫瘍内での発現亢進が誘導可能であることを示している。さらに著者は、この DNA 搭載粒子による免疫系活性化が腫瘍成長の抑制に働くと考え、担癌マウスへ連続投与した際の抗腫瘍効果の検証を行った。その結果、タンパク質をコードしていない DNA 搭載ナノ粒子の投与によっても腫瘍の成長が抑制されることを明らかにしている。また、筆者らは、腫瘍由来 PGE2 が癌細胞のアポトーシス抑制や抗腫瘍免疫抑制等を介して腫瘍成長の促進に働くことに着目し、その異化代謝酵素である 15PGDH (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase) 遺伝子の送達により、更なる抗腫瘍効果を得ることに成功している。更に著者は、遺伝子送達による抗腫瘍免疫抑制への影響を検証するための指標として、骨髄由来免疫抑制細胞 MDSC (Myeloid-derived suppressor cells) に着目した。また、腫瘍由来の PGE2 が MDSC の腫瘍や脾臓への動員を促進する因子の一つであることに着目し、著者は 15PGDH 遺伝子の送達が MDSC による免疫抑制の解除に有効であると考えた。15PGDH 遺伝子の投与により脾臓中 MDSC 数が減少する一方で、T 細胞数が増加することを明らかにし、自身の考えの正当性を実証している。腫瘍由来の PGE2 等の因子や、MDSC 等の免疫抑制細胞は臨床現場においても再発や抗がん剤耐性などの病態との高い関連性が報告されており、遺伝子送達によるこれらへの有用性を検証した本研究の果たす意義は大きい。

以上、著者は、ナノ粒子を用いた遺伝子送達による発現活性の大幅な向上及び炎症反応抑制に成功し、更に、DNA 搭載ナノ粒子のがん治療への応用により、粒子の投与による「抗腫瘍免疫の活性化」と「免疫抑制の解除」という、自身の考えに基づく戦略の有用性を実証するに至った。本研究により見出された結果は、遺伝子送達システムの安全性向上や癌治療への応用に寄与する、非常に有益な知見であるといえる。

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。