



Title	ナノ粒子の物性解析に基づいた環境感受性脂質様物質の分子設計と高次集合体化 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	田中, 浩揮
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第12737号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65320
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroki_Tanaka_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 田 中 浩 揮

審査担当者	主 査	教 授	原 島 秀 吉	(千葉大学)
	副 査	教 授	前 仲 勝 美	
	副 査	教 授	秋 田 英 万	
	副 査	准教授	山 田 勇 磨	

学 位 論 文 題 名

ナノ粒子の物性解析に基づいた
環境感受性脂質様物質の分子設計と高次集合体化

博士学位論文審査等の結果について（報告）

これまで、核酸を作用部位である細胞質や核へ送達するために、pH 感受性脂質を基盤とする核酸キャリアの開発が世界的に進められてきた。これらの研究は主に核酸送達効率に主眼が置かれてきた一方、これらの人工的に開発された新規物質に関する物理化学的特性の解析は実施例が乏しい現状であった。

田中氏は、更なる核酸キャリアの改良を進めるうえで、pH 感受性脂質の物性に関する詳細な知見を得ることが必須であると考え、その一つである **SS-cleavable Proton-Activated Lipid-like Material (ssPalm)** を選択し、本材料から形成されるナノ粒子の物性を解析した。ssPalm は中性表面を持つ遺伝子キャリアの構築を目的に開発された、第三級アミンとジスルフィド結合を構造に含む機能性分子である。著者は、pH 感受性脂質からなるナノ粒子が、リポソーム等のベシクル構造ではなくエマルション構造をとることを明らかとし、蛍光色素を用いた比色分析から、その内部は常に流動的である一方で、界面は酸性環境でのみ流動性を獲得することを明らかとした。さらに興味深いことに、加温による極性が低下するという、pH 感受性脂質に特有の現象を見出している。加えて著者は、還元反応を感受して波長が変化する色素を開発し、ナノ粒子内部における還元反応が 20 分以内に終了することを明らかとした。本研究により著者は、環境感受性脂質の細胞内動態を物性面から実証し、その設計デザインの正当性を実験的に裏付けを与えたと言える。

次に著者は、先に見出したナノエマルションの低分子医薬品キャリアへの応用を目指している。これは ssPalm が持つエンドソーム脱出能と細胞内崩壊能が、低分子医薬品の細胞質送達に対しても有用に働くと考えられたためである。医療費の高騰が続く現在、低分子医薬品の動態制御を基盤としたドラッグリポジショニングは、従来型医薬品を用いた安価かつ安全な治療戦略の達成に不可欠であり、社会的に見ても意義深いものと言える。田中氏はまず、ナノエマルションの粒子径制御法を確立した。腫瘍を対象臓器とし研究を進め、30 nm 程度の粒子が経時的かつ腫瘍選択的に集積することを明らかとした。さらに搭載薬物の体内動態の検証から、腫瘍や炎症部位を標的とする際には薬物の cLogP 値が 9 以上必要であるという課題点を見出した。本要件は一般的に市販されている難水溶性低分子医薬品の多くが有する cLogP 値よりも低いものであり、原薬そのものの体内動態を、本ナノ粒子を用いて制御する

ことは困難であり。そこで田中氏は疎水性薬物を二量体化することにより、更なる疎水性の向上を目指す戦略を提案している。本戦略を適用した抗がん剤の二量体は、副作用の低減と顕著な腫瘍成長抑制効果を示した。本研究により田中氏は、エマルション型キャリアを用いた低分子医薬品送達技術の課題点とその解決法を見出し、今後更なる研究の発展に有益な知見を見出したと言える。

最後に著者は、ナノエマルションを構成要素として含む階層性構造体の開発を行った。遺伝子キャリアの動態を制御するためには、体内動態や細胞内動態を制御するための機能性素子が必須である。従来の遺伝子キャリアにおいては、使用する全ての機能性素子が同一表面に配置されるため、各々の素子の機能発動を時空間的に制御することが困難であった。著者は DNA ナノテクノロジーと粒子径制御技術を組み合わせ、コア粒子がサテライト粒子に被覆された構造体である Nano-SOLA を開発した。著者は本構造体に関する多面的な物性評価を行い、Nano-SOLA が DNA により物理的に結合した均一な粒子集団であることを見出している。著者は Nano-SOLA の細胞内取り込みに着目し、複合体形成により複数の粒子が単一の構造体として細胞に認識されることを実証した。迅速かつ簡便な階層性構造体の作成法は細胞内動態制御技術のプラットフォームと成り得ると考えられる。DNA ナノテクノロジーとナノ粒子の組み合わせは無機材料を中心に発展してきた分野であり、ソフトマテリアルとの組み合わせにより DDS キャリアを開発した本研究は、本分野における新たな領域を開拓したものである。

以上、田中氏の博士論文は、pH 感受性脂質の物理化学的特性に関して得られた情報を基盤とし、低分子医薬品の体内動態制御、並びに細胞内動態制御を可能とする階層型構造体の開発に成功したものであり、ドラッグデリバリーシステムの新たな原理を提唱したと言える。従って、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格のあるものと認める。