



|                     |                                                                                                                                                                    |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | Development of envelope-type lipid-coated gold nanorods for anti-cancer photothermal therapy<br>[an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s)           | Paraíso, West Kristian D.                                                                                                                                          |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                                                              |
| Degree Name         | 博士(薬科学)                                                                                                                                                            |
| Dissertation Number | 甲第12889号                                                                                                                                                           |
| Issue Date          | 2017-09-25                                                                                                                                                         |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/67377">https://hdl.handle.net/2115/67377</a>                                                                                  |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a>                                          |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                                                    |
| File Information    | West_Kristian_D.Paraíso_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 West Kristian D. Paraiso

|       |     |     |                        |
|-------|-----|-----|------------------------|
| 審査担当者 | 主 査 | 教 授 | 原 島 秀 吉                |
|       | 副 査 | 教 授 | 前 仲 勝 実                |
|       | 副 査 | 准教授 | 山 田 勇 磨                |
|       | 副 査 | 教 授 | 秋 田 英 万 (千葉大学大学院薬学研究院) |

### 学 位 論 文 題 名

Development of envelope-type lipid-coated gold nanorods for anti-cancer photothermal therapy  
(癌の光熱療法を目指した脂質エンベロープ型金ナノロッドの創製)

博士学位論文審査等の結果について (報告)

金ナノロッドは、生体の透過性の高い 800nm 程度の近赤外線照射に応じて熱を発するナノ粒子であり、癌の光熱療法 (Photothermal Therapy) への応用が期待されている。しかし、金ナノロッドはその調製時に、生体への毒性の高いカチオン性界面活性剤を用いることから、これらの除去が必要であった。さらに、金ナノロッドはそれ自身に細胞の標的化能がなく、また、*in vivo* における血中滞留性も乏しいものであった。筆者らは、本論文において、これらの問題を解決するため、金ナノロッドを脂質ナノ粒子に搭載するための方法論を開発した。

本方法を開発するにあたり、金ナノロッド粒子を様々な素材によりあらかじめコーティングし、その後、細胞内環境応答的にエンドソームを脱出し、自己崩壊性を示す ssPalm を基盤とした脂質ナノ粒子へとパッケージングを行った。その結果、bovine serum albumin (BSA) をコーティング剤として利用することにより、極めて効率的に、かつ、1 粒子に 1 つの金ナノロッドが封入された粒子を開発することに成功した。また、パッケージング終了後においても、近赤外光に応答した熱産生能に影響はなかった。第二章では、これらのナノ粒子を用いた *in vitro* における細胞障害性を評価している。カチオン性界面活性剤が残存する、調製時の金ナノロッドを細胞に処理した結果、光の照射にかかわらず高い細胞傷害性が認められた。これは、残存するカチオン性界面活性剤が非特異的に細胞を殺傷するためと考えられた。一方、BSA によってコーティングした金ナノロッド並びに、ssPalm によって封入した脂質封入型金ナノロッドに関しては、近赤外線の照射に応じた高い細胞傷害性が認められた。特に、弱い光照射においては、BSA コーティング型ナノ粒子のほうが細胞傷害性を示したが、強い光照射条件においては、脂質封入型金ナノロッドのほうが高い細胞傷害性を与えた。さらに、本殺細胞効果の機構を解析するため、上記実験においてメディウム中の温度が最大に達する 60°C にあらかじめ設定しておいたメディウムで処理した場合においては、細胞傷害性はほとんど認められなかった。そこで、上記の細胞傷害性は、単にメディウム中の温度の上昇による効果によるものではなく、金ナノロッド粒子が細胞内に取り込まれることに依存すると考えられる。

最後に、筆者は *in vivo* における本粒子の体内動態を解析している。本粒子は、高い血中滞留性を示したことから、今後、*in vivo* におけるがん光熱療法に応用できると期待される。

以上筆者は、金ナノロッドの生体内投与を可能とする脂質膜コーティング型金ナノロッドの開発に成功し、新たな医療原理を切り拓くための戦略を提唱した。よって、筆者は北海道大学博士 (生命科学) の学位を授与される資格あるものと認める。