HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Exploring and Improving lung-targeting function of GALA peptide-modified lipid nanoparticle [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Santiwarangkool, Sarochin
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第12888号
Issue Date	2017-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/67425
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Sarochin_Santiwarangkool_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士　（生命科学）　　氏　名　　サンチワラングール　サロシン

審査担当者
主　査　　教　授　　原　島　秀　吉
副　査　　教　授　　井　関　健
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

Exploring and Improving lung-targeting function of GALA peptide-modified lipid nanoparticle
（GALA 修飾脂質ナノ粒子の肺標的化機能の評価および改良）

博士学位論文審査等の結果について（報告）

サンチワラングール　サロシン氏は、GALA ペプチドを表面修飾した肺標的化多機能性エンベロープ型ナノ構造体(MEND)に関する研究を行った。本ペプチドは、元来、エンドソーム脱出素子として開発されたｐＨ応答性αヘリックス形成ペプチドであるが、近年、当教室において、肺への標的化リガンドとしての機能を併せ持つことを見いだしている。

本学位論文において彼女は、第一章として、新たな pH 応答性脂質である YSK05 を基盤とした GALA 修飾 MEND を開発した。その結果、電荷的に中性な MEND に GALA を修飾した場合においても、GALA 修飾依存的な高い肺への集積性が認められている。また、従来のカチオン性脂質を用いた場合と比較して優位に高い遺伝子ノックダウン効果を示すことを見いだしている。

また、第二章においては、GALA のリガンド機能をさらに高めるための工夫として、GALA ペプチドを MEND 表面に対して、PEG スペーサーを介して修飾した新たなナノ粒子の開発を進めた。ヒトにおけるプライマリー細胞を用いた検討により、GALA を PEG スペーサーを介して修飾した場合のほうが、膜表面に GALA を直接修飾した場合と比較して高い取り込み活性を示すことを明らかとした。また、本粒子を尾静脈より投与した場合、より効率的な肺への集積が認められた。PEG リンカーのフレキシブルな構造のため、GALA が効率的に細胞表面の受容体と多価に相互作用したことが原因と考えられる。

また、第三章においては、GALA 修飾リポソームの肺血管内皮細胞における動態を詳細に解析している。様々な取り込み阻害剤を用いて解析した結果、GALA 修飾リポソームは主に、クラスリン介在性エンドサイトーシスによって取り込まれることを見いだしている。また、in vivo において、本組織中における GALA 修飾リポソームの細胞内動態を FACS によって解析した結果、GALA 修飾粒子が実際にⅠ型上皮細胞に取り込まれている結果が得られている。本結果はさらに、金ナノ粒子を封入したリポソームを用いた電子顕微鏡観察によっても確認されている。GALA 修飾粒子は、血管内皮細胞内にとりこまれた後、その一部は肺実質細胞側にも取り込まれていることが明らかとなった。

これらを要するに、筆者は、GALA 修飾型ナノ粒子の siRNA デリバリーシステムとしての機能を高めるだけでなく、肺血管内皮細胞内の動態を制御し、トランスサイトーシス経路によって上皮細胞まで届けることに成功している。本研究は、肺疾患治療戦略を新たに切りひらく技術であると考える。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。