



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Photodynamic Therapy for Cancer using Mitochondrial Drug Delivery System [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Satrialdi
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13963号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77908
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Satrialdi_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 Satrialdi

審査担当者	主 査	教 授	原 島 秀 吉
	副 査	教 授	小 川 美 香 子
	副 査	准教授	山 田 勇 磨
	副 査	講 師	高 倉 栄 男

学 位 論 文 題 名

Photodynamic Therapy for Cancer using Mitochondrial Drug Delivery System
(ミトコンドリア薬物送達システムを用いた癌光線力学療法の検証)

博士学位論文審査等の結果について（報告）

癌治療の非侵襲的かつ選択的なターゲティングは、非悪性細胞への有害な影響を最小限に抑えるための戦略として重要である。過去1世紀の間、光線力学療法（PDT）は、正常細胞への影響を最小限に抑えて癌細胞を効果的に根絶するための非侵襲的アプローチとして積極的に開発されてきた。PDT効果は、光増感剤として知られる光活性化分子によって媒介される、分子酸素へのエネルギー源としての光間エネルギー移動反応に由来する。PDTのこれら主要なコンポーネント間の動的な相互作用により、致死レベルの活性酸素種（ROS）、主に一重項酸素が生成される。この治療法の腫瘍選択性は、腫瘍領域における光増感剤の蓄積と、対応する領域での正確な光照射によって達成される。一重項酸素は、生体内の分子と容易に反応することができ、非常に反応性の高い特性を持ち、分子機能障害を引き起こす。この相互作用は、不可逆的な酸化損傷にもつながり、細胞に致命的な影響を引き起こす可能性がある。ただし、一重項酸素の有害な影響は、その短い寿命と不十分な拡散能力によって制限される。したがって、主に細胞小器官レベルでの光増感剤の選択的送達は、この治療法を最大限に活用するために有効な戦略であると考えられる。細胞内のエネルギー工場であるミトコンドリアは、PDT治療の魅力的なターゲットであると期待される。

既存の光増感剤は、PDT療法の薬剤として懸念点が挙げられている。その一つとして、細胞レベルまたは細胞オルガネラへの非特異的蓄積が問題点として挙げられている。他の懸念点としては、ほとんどの光増感剤が近赤外（NIR）光を吸収が不十分であるが挙げられる。NIR光は生体組織に対して優れた透過能力を有しているため、PDT療法におけるNIR光の適用は非常に重要な問題である。これらの問題は、臨床応用における治療分子の使用を制限する。したがって、NIR光に適応した光増感剤と選択的オルガネラ送達を満たす、新しいPDTシステムの開発は非常に重要な課題である。

本研究の目的は、長波長の光増感剤を用いて、新規のミトコンドリア標的化PDTシステムを構築することである。本研究を実現するために、 π 共役系ポルフィリン型光増感剤（rTPA）を内封した、ミトコンドリア標的型リポソーム（MITO-Porter）を構築した。MITP-PorterへのrTPAの封入は、単純水和法を用いて達成され、得られた粒子は、直径 157 ± 7 nm、表面電位 32 ± 3 mVの正電荷の微小な粒子特性を示した。細胞内動態を蛍光顕微鏡観察した結果、rTPA-MITO-Porterは効率的に細胞内に取り込まれ、ミトコンドリアに集積していることが確認された。さらに、本システムは、HeLa細胞（子宮頸癌細胞）とSAS細胞（舌のヒト扁平上皮癌）を用いた検討において、 $0.16 \mu\text{M}$ および $0.41 \mu\text{M}$ と非常に低いEC50値で殺細胞効果を示すことが確認された。さらに、rTPA-MITO-Porterによる細胞死は、ミトコンドリア傷害を介したアポトーシス誘導であることが示唆された。

in vitro 実験で優れた殺細胞効果を示したrTPA-MITO-Porterを担癌マウスを用いて抗腫瘍効果(*in vivo*)を評価した。SAS細胞の担癌モデルマウスにrTPA-MITO-Porterを投与し、光照射する事で癌の増殖を著しく抑制することが確認された。また、治療中群のマウスの体重に有意な変化はなく、本システムの

毒性が低く安全性が高いことが示唆された。さらに、rTPA-MIT0-Porter の PDT 治療後にミトコンドリア傷害が観察され、本治療戦略はミトコンドリアを介した抗癌治療効果を示すことが示唆された。

本研究で得られた知見は、PDT 治療を増強するミトコンドリア選択的薬物送達技術としての MIT0-Porter の有用性を示し、ミトコンドリアを標的とする PDT 療法の意義を示すものである。

これを要するに、著者は、ミトコンドリアを標的とした **PDT** 治療をミトコンドリア標的型リポソームによって増強することに初めて成功した。本研究により見出された新たな知見は、今後 **PDT** 治療に貢献する事が期待される。

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。