



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of thermo-responsive gold nanodiscs for a novel plasmonic photothermal cancer therapy [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Mba, Joshua Chidiebere
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(ソフトマター科学)
Dissertation Number	甲第15164号
Issue Date	2022-09-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/87449
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Mba_Joshua_Chidiebere_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 (リフトマナ-科) 氏 名 MBA JOSHUA CHIDIEBERE

審査担当者	主査	教 授	居城 邦治
	副査	教 授	黒川 孝幸
	副査	教 授	比能 洋
	副査	准教授	三友 秀之

学 位 論 文 題 名

Development of thermo-responsive gold nanodiscs for a novel plasmonic photothermal cancer therapy
(プラズモンの光熱変換機能を利用した新奇ガン治療を可能にする温度応答性ディスク状金ナノ粒子の開発)

博士学位論文審査等の結果について (報告)

近年、ガンの治療に関する研究が盛んに行われている。これまでのガン治療は、該当組織を切除する外科的手法、抗がん剤を使用した化学的手法、放射線を使用した物理的手法が実施されてきたが、どの手法も患者の体に大きな負担がかかるものであった。そのため、外部からの近赤外光照射によってガン細胞を殺す方法が第四の方法として注目を集めてきた。光照射を利用したガン治療法は、その多くが熱によりガン細胞を殺すものであり、効率良く照射光を熱に変換できる生体不活性な材料である金ナノ粒子をガン組織に導入して行う光熱療法が期待されてきた。一方で、近年、近赤外光を吸収する IR700 という色素分子をガン抗体に結合させて体内に注入してガン組織に近赤外光を照射すると、この色素分子が光エネルギーを吸収して化学反応を起こし、ガン細胞の膜にあるタンパク質の機能を阻害することでガン細胞を破壊できることが報告された。この方法では、副作用がほとんどない条件でガン治療が可能であるだけでなく、破壊されたガン細胞からガン細胞への免疫が誘導され、転移したガンにも有効であるとの報告もあり、新しいガン治療法として期待されている。しかしながら、細胞障害性のある有機物を体内に導入する点で抗がん剤を利用した化学的手法に近い部分もあり、より安全性の高い材料を用いて同様の治療が可能になることが望まれている。

本論文では、生体不活性であり安全性の高い材料である金ナノ粒子を用いて、温和な条件でガン細胞の細胞膜機能に障害を与えることで、既存の有機色素を利用したガン免疫療法と同等の治療効果を得ることを目的としたナノ材料の開発に関する研究を報告している。温和な条件でガン細胞の細胞膜機能に障害を与える材料としては、界面活性剤が知られている。細胞膜は、親水性部位と疎水性部位を有するリン脂質が疎水部を向かい合わせた二分子膜構造でできており、両親媒性の界面活性剤によって容易に溶解して破壊される。このとき、疎水性相互作用が重要な働きをしている。そこで著者は、金ナノ粒子の表面に温度応答性分子を被覆し、近赤外光照射によって粒子をわずかに温めることで表面物性を親水的から疎水的に変えることができる粒子を調製することで、この課題の解決に取り組んだ。近赤外光を吸収して熱に変換できる金ナノ粒子としては棒状金ナノ粒子が有名であるが、細胞内へ取り込まれやすいという性質があるため、細胞膜表面に滞在して細胞膜の機能を傷害するには不向きであると考えられた。そのため、細胞膜表面に接着しやすく、細胞内に取り込まれずに表面に長く滞在可能であると期待される円盤状の金ナノ粒子の作製を行った。続けて、粒子の表面を温度上昇により脱水和が起こり疎水的に変化する温度応答性分子で修飾した。一般的に、温度応答性を付与する場合は poly(*N*-isopropylacrylamide) な

どの高分子が利用されてきたが、本研究においてはより高い生体適合性と温度応答性が期待される著者の研究室で最近開発されたオリゴエチレングリコール系分子を適用した。調製した粒子が温度変化に応答し、表面物性が親水的から疎水的に変化することを、粒子の集合化から評価した。表面修飾分子のデザインを検討することで、高い分散安定性を有しながら生体応用可能な温度領域で表面物性が変化するナノ粒子の調製に成功した。温度応答性挙動について詳細に検討する過程で、ナノ粒子の形状により集合化の挙動に違いがあることを発見し、平面を有する円盤状粒子であるからこそ得られる強い相互作用を確認した。本現象は、これまでに報告されていない新しい現象として、ナノ材料化学における新たな知見を得たものとして学術論文に報告している。

さらに、得られた温度応答性円盤状金ナノ粒子を用いた細胞実験を行い、調製したナノ粒子自体は細胞毒性を示さないこと、粒子を添加した後に汎用のLEDライトで近赤外光を照射することでガン細胞を死滅させられることを確認した。メカニズムの解明はまだ十分ではないが、現在期待されているガン治療法を発展させる新しいナノ材料になることが期待できるものである。

これを要するに、著者は、光を利用したガン治療法に有効であると期待される新しいナノ材料の開発を行い、ナノ材料化学における新知見を得たものであり、今後のガン治療法の発展に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（ソフトマター科学）の学位を授与される資格あるものと認める。