



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of anticancer nanomedicine targeting Neuraminidase-1
Author(s)	村上, 賢
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第16598号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16598
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98208
Type	doctoral thesis
File Information	Ken_Murakami_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 村 上 賢

審査担当者	主査	教 授	比 能 洋
	副査	教 授	尾 瀬 農 之
	副査	准教授	北 村 朗
	副査	助 教	横 井 康 広
	副査	特任教授	西 村 紳一郎

学 位 論 文 題 名

Development of anticancer nanomedicine targeting Neuraminidase-1
(ノイラミニダーゼ-1 をターゲットとした抗がんナノ医薬の開発)

博士学位論文審査等の結果について (報告)

抗がん剤はがん細胞と同様に正常細胞にも影響を与える。そのため、増殖・転移・浸潤など、がん細胞が正常細胞より亢進する特性を標的とした分子標的薬が積極的に開発されている。また、薬物送達システムもまた標的選択制を持たせる技術として盛んに研究されている。ナノ粒子のサイズ特性を用い、生体内網内系によるクリアランスの回避とがん組織への集積が生じる“Enhanced Permeability and Retention (EPR) 効果”は汎用性の高いがん細胞への薬物送達手段である。

著者は、がん細胞表層に特異的に提示されるノイラミニダーゼ (NEU) 1 を分子標的とし、ナノソームと命名した脂質被服ナノ粒子にノイラミニダーゼ選択的自殺基質を提示した分子を設計・構築し、がん細胞選択的ナノ粒子取り込みと細胞死誘導が実現できることを示した。さらに、ノイラミニダーゼ指向性ナノソームに抗がん剤イリノテカン提示能を付加することにより、抗腫瘍活性増強を実現した。NEU-1 はリソソーム膜に局在する消化酵素群の一種であり、リソソーム内腔のシアル酸含有糖鎖および複合糖質の代謝を担う酵素である。著者はこの NEU-1 が多くの癌細胞で細胞表層にも発現していることに着目し、ノイラミニダーゼ指向性ナノソームの開発を開始しました。まず、ナノソームに提示する自殺基質としてノイラミニダーゼ以外のグリコシダーゼ阻害剤担持ナノソームも調整し、ヒト肝がん細胞 (HepG2)、ヒト肺がん細胞 (A549)、およびヒト結腸がん細胞 (HT-29) に対する増殖抑制効果を比較評価した。その結果、それぞれのグリコシダーゼ阻害剤担持ナノソームは特徴的ながん細胞増殖抑制効果を示したが、ノイラミニダーゼ阻害剤担持ナノソームがいずれの細胞株にも一貫して顕著な細胞増殖抑制効果を示すことが実証された。また、蛍光色素担持ナノソームを用い、ノイラミニダーゼ阻害剤担持ナノソームがリソソーム内に共局在することが確認された。

著者は、さらにこのがん細胞指向性のナノソームに難水溶性抗がん剤を担持し、薬物送達による抗腫瘍効果の増強について評価した。その結果、がん細胞である HepG2 に対して IC₅₀=8.57 nM、PANC-1 (ヒト膵臓がん細胞) に対し IC₅₀=8.07 nM と極めて強い抗がん活性を示したことにに対し、OUS-11 (正常肺細胞) に対する細胞毒性が大幅に抑制されることを示した。

さらに、PANC-1 細胞を皮下移植したヌードマウスに対し、分子提示型ナノソーム群の抗腫瘍効果を評価した。その結果、ノイラミニダーゼ阻害剤担持ナノソームおよびこれにイリノテカンを

さらに担持したナノソーム投与群において PANC-1 細胞塊の成長が完全に抑制されることを実証した。これらの分子を担持しないナノソームでは顕著な体重減少などの毒性が示されなかった。

本論文により NEU-1 ががん治療の分子標的として有望であり、ノイラミニダーゼ阻害剤担持ナノソームが副作用の低い治療法を提供しうることが実証された。さらに、体内動態に問題があるが、抗がん効果高い薬剤をこのがん細胞・がん細胞塊指向性ナノソームに担持することにより抗腫瘍効果の増強が期待される。著者はナノソーム提示分子の精密合成、ナノソーム構築とその物性と表面分子の分析、がん細胞に対する増殖抑制効果の評価、およびがん移植マウスに対する *in vivo* 評価までを一貫して実施し、仮説の実証と新しいがん細胞選択的治療法の可能性を示した。

よって著者は、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。