

審査の結果の要旨

氏名 裴 潤秀

近年、高分子科学、超分子化学、さらにはバイオマテリアル分野の発展と共に、癌組織を標的部位として抗癌剤を正確かつ効率良く輸送するドラッグデリバリーシステムの開発に大きな注目が集まっている。一方、両親媒性ブロック共重合体から形成される数十 nm の粒径を持つ超分子構造体、すなわち高分子ミセルは優れた体内安定性および高い腫瘍集積性を特徴とするドラッグキャリアーとして知られており、中でも、体内環境変化に応答するインテリジェント高分子ミセルドラッグキャリアーは、薬物の活性を選択的にコントロールすることによって、今までは両立が難しかった低毒性および高治療効果を同時に実現できると期待されていることから、その創製がますます強く要求されている。申請者はこのような研究の背景に基づいて、細胞内 pH 応答性超機能化高分子ミセルを設計・調製して、その特性解析を行い、得られた実験結果を、バイオマテリアル学観点から総合的に考察した内容を本学位請求論文にまとめている。

第 1 章は序論である。ここでは、機能性ブロック共重合体を、高分子材料学的見地からがん治療を目的とする医療分野へと展開させる際、考慮しなければならない重要なポイントに焦点をあてて考察を行い、本研究の意義及び論点を明らかとしている。

第 2 章では、目的機能を達成すべく設計したブロック共重合体の合成経路を確立し、さらには得られたブロック共重合体からの高分子ミセル調製条件の決定を行っている。また、高分子ミセルの物理化学的な特性解析についても詳細な検討を実施している。約 50 nm の粒径を有する本高分子ミセルは、コア-シェル二層構造を有しており、pH7.4 の生理条件では安定に存在するが、pH6.0 以下では迅速に内包薬物を放出出来ることを逆相クロマトグラフィーを用いる方法によって確認している。このような結果より、本ミセルがエンドソーム及びリソソームといった細胞内酸性環境(pH4-6)で薬物を選択的に放出する性能を有することを結論づけている。

第 3 章では、ミセルの細胞内挙動及び細胞成長阻害活性を、蛍光消光効果ならびに細胞生存率測定から評価している。その結果に基づいて、本ミセルが細胞内で内包薬物を、その薬効を失わせることなく選択的に放出できることが確認されている。特に、腫瘍の体内ミクロ環境を培養プレート上で再現するシステムである癌細胞の塊状集合体(癌スフェロイド)を用いた、ミセルのがん組織浸透性を検証する実験を考案している。この方法より、本ミセルが半径約 100 μm の組織内範囲において、薬物を各細胞内へ確実に輸送できることを実証している。この結果は、現在多くの高分子薬剤の臨床応用において本質的な問題となっている組織浸透性とキャリアー構造の関係を適切に指摘するものであり、本ミセルシステムの優れた点を効果的かつ実証的に主張していると評価できる。

第4章では、ミセルの抗腫瘍効果をマウスを用いた動物実験で確認しており、本ミセルが広い投与範囲で低毒性・高治療効果を示すことを明らかにしている。特に、薬物単体の場合に比べて約4倍以上の毒性軽減効果が確認されたにも関わらず、投与後6匹中3匹で腫瘍が完全に消えたことは注目すべき成果であると言える。更に申請者は、このような結果が本ミセルの腫瘍特異的な薬物輸送能によるものであることを、薬物投与後の体内分布を調べる薬動力学実験から明確に説明している。

第5章では、本システムの特性を維持・向上させる為に必要なミセル内最適薬物導入量が検討されている。そのために、ブロック共重合体中の薬物結合サイトであるヒドラジドの導入を簡便かつ精密に制御する方法として、エステル-アミド交換反応を用いる新しい合成ルートを開発している。この方法の開発によって、最適なpH応答性薬物放出挙動を示す高分子ミセルをより簡便かつ温和な反応条件で調製可能にしているが、これは、耐酸性の低い分子を的確に高分子鎖中に導入出来る新規合成法として広い応用展開が期待されるものである。

第6章では、前章までの実験結果を元に、より高度な機能を有する環境応答型インテリジェントドラッグキャリアーとして、細胞内pHに応答して薬物を選択的に放出するだけでなく、がん細胞表面に過剰発現している葉酸受容体との結合能をも有する超機能化高分子ミセルを設計・調製している。ビタミンの一種である葉酸と細胞表面に存在するその受容体との相互作用に着目した本システムは、癌細胞標的治療において高い指向性と選択性を有するキャリアーの創製といった観点から注目すべきものであり、今後の体内標的治療において大きな進展をもたらすものと考えられる。本システムは申請者独自のアプローチであり、今後、関連分野に大きな科学的なインパクトを与えるものと期待される。

以上のように、本論文は機能性高分子ミセルが、癌の標的治療をはじめとする様々な薬物送達分野において優れたナノデバイスとして機能することを、その合成から動物実験に至る一連の周到な実験から実証しており、将来的には、このような試みを推進することによって、癌の予防、検出、診断、治療などの機能を一体化とした、生体内で働く超機能化ナノマシンの実現をも提示するものである。本論文の内容は、その独創的なアプローチや得られた成果の高い有用性から考えて、バイオマテリアル工学の分野において極めて秀逸であると判定される。よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。