

## 審査の結果の要旨

氏名 Trono Jade Dungao

論文は、原子力工学/放射線応用/研究開発的医学物理の中の、金ナノ粒子を用いた医用画像応用に関するものである。金ナノ粒子または PEG で修飾された金ナノ粒子を用いて *in vitro*、*in vivo* 実験を行うことにより、細胞内または生体内への取り込みの最適な条件を検討している。また、医用画像への応用のためにマウスと  $\mu$  CT を用いて金が高原子番号をもつ物理的特性を利用したイメージングの検討を行っている。

第一章では、論文の背景にある金ナノ粒子の特性、造影剤としての可能性、治療や画像化への応用、X線 DDS(Drug Delivery System)の候補になっていることを述べ、なぜ金ナノ粒子を用いるのかの動機づけが説明されている。

第二章では、ヒト膵臓ガン細胞を用いた金ナノ粒子の細胞への取り込みや毒性などの実験的評価をおこなっている。取り込みの評価項目に粒子の大きさ、培養時間、濃度を挙げ、この要因が取り込みにどのような影響を与えるのかを考察している。大きさについては直径 20 nm が最も多く取り込みがあると結論付け、この結果を培養時間と濃度の評価にも適応している。培養時間の評価においては時間とともに徐々に取り込みが進み、濃度に関しては高濃度程取り込みが多くなる結果を得ている。これは細胞膜上のレセプターを媒介したエンドサイトーシスの機構によると推測している。毒性については MTT アッセイとコロニーアッセイの結果より、毒性はないとしている。そして得られた結果から、条件の組み合わせで膵臓ガン細胞の金ナノ粒子の取り込みの最適条件を決定できると結論付けている。最後に、金ナノ粒子はガン細胞と正常細胞の両方に集積するという点から、金ナノ粒子だけでは不十分であるとし、第三章につながる金ナノ粒子とポリマーの組み合わせの可能性について触れている。

第三章では、PEG で修飾した金ナノ粒子 (Au-PEG) の *in vitro*、*in vivo* で金ナノ粒子の分布と薬物動態評価を行っている。NaCl 溶液を用いた生理的状态で Au-PEG の高い安定性を示す結果を得ており、PEG が効率よく金ナノ粒子を覆い非特異的結合を防いでいるためとしている。*in vitro* 実験でネズミの大腸ガン細胞による Au-PEG の取り込み評価において、培養時間を長く、金ナノ粒子濃度を高くした方が取り込みが多いという結果を得ている。一方 *in vivo* 実験ではマウスの Au-PEG の生体内分布を評価しており、各臓器の時間プロファイ

ルや生体内集積が得られている。腫瘍への金ナノ粒子が集積したのは EPR 効果であり、高い灌流作用も寄与していると述べている。また血漿中に 24 時間以上滞留していることから、血液プールイメージングへの可能性を提唱している。

第四章では、金ナノ粒子の造影剤としてのコントラスト増強効果と、 $\mu$ CT を用いた Au-PEG を注射したマウスの画像化について述べている。Au-PEG の濃度や  $\mu$ CT の管電圧・管電流を様々な条件に変えて SNR を測定することで、従来のコントラストと管電圧との関係とは違う挙動を確認出来ている。また、Au-PEG を注射したマウスの  $\mu$ CT で画像化を行っている。しかし得られた画像の改善は十分なものでなく、その理由は Au-PEG が体内全体に均質に分布してしまったもしくは装置の検出効率に問題があったと考察している。金ナノ粒子 DDS として世界初の *in vivo* 研究の位置付けである。そして将来の実験としてレーザーコンプトン散乱 X 線装置の利用に触れている。

第五章では、第二章から第四章までのまとめが述べられている。

以上のように、本論文は金ナノ粒子をもちいて *in vitro*、*in vivo* 実験を行うことで今後の実験につながる最適な条件を得ることができ、また医用画像への応用に関しては将来につながる基礎データと今後の課題が十分得られたといえ、非常に価値があるといえる。また原子力工学/放射線応用/研究開発的医学物理への貢献も大であると判断できる。

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。