

論文審査の結果の要旨

氏名 藤澤 優

本論文は全六章からなり、第一章は背景及び目的、第二章は材料及び方法、第三章は結果、第四章は考察、第五章は今後の展望及び予備検討、第六章は結語について述べられている。

第一章では表在性膀胱がんの治療法と核酸治療の問題点を挙げ、RNA interfering (RNAi) を用いた再発防止法を構想している。表在性膀胱がんに対して small interfering RNA (siRNA) を送達する方法として、超音波を用いた sonoporation を採用した旨が述べられている。

第二章では Fluorescein isothiocyanate Dextran (FITC-Dextran) を用いて *in vitro* における sonoporation の条件を決定した旨、及び決定した条件と siRNA を用いて Luciferase 活性の抑制検討を行った旨が述べられている。また、*in vivo* において決定した条件を用いて皮下腫瘍の Luciferase 活性の抑制検討も行われていた。

第三章では第二章の結果について述べられていた。FITC-Dextran を用いて決定した条件で siRNA を細胞へ送達し、Luciferase 活性を抑制する事に成功していた。同様の条件を用いて *in vivo* において検討を行った場合は、Luciferase 活性は抑制傾向を示すに留まっていた。

第四章では第三章で得られた結果についての考察が述べられていた。FITC-Dextran を用いた検討で得られた種々の要素は先行論文と比較検討されており、本論文中の検討は新規のバブルを用いた検討であるため、先行論文との相違点が生じたとの報告であった。また siRNA を用いた Luciferase の抑制検討から、sonoporation によって siRNA が細胞や腫瘍に送達された旨が報告された。しかしながら、*in vivo* における検討は抑制効果が十分ではなく、今後の研究や発展が必要である旨が述べられている。

本研究は新規バブルを用いた sonoporation に重要な因子を simulation 検討で同定した事が大きな意義があると考えられる。加えて simulation 検討を行う際の蛍光物質の分子量を既存のものから siRNA に準じた分子量に変化させた点にこれまでの研究に無い独創性が感じられた。本論文では *in vivo* での Luciferase 活性の抑制に有意差は確認されなかったが、抑制傾向は顕著である。そのため *in vivo* により即した条件を決定するなどして、マウス個体間でのバラつきを抑える事でより現実的な方法論になって行くだろう。

第五章では本論文に対する今後の展望と予備検討について述べられている。抗体の親和性を利用した immuno-liposome の開発、siRNA の効果を持続させるための siRNA の修飾や sonoporation の処理スケジュールなど多方面からの展望が述べられている。また研究成果を実際に臨床応用するため、臨床検体における膀胱がん特異抗原の探索やその利用、膀胱がんの同所移植マウスの開発や目的遺伝子の決定にも言及していた。

immuno-liposome を用いた sonoporation においては、従来の sonoporation よりも Luciferase の抑制効果が向上しており、臨床応用する際に非常に有用である。臨床検体を用いたスクリーニングにおいて、膀胱がん及び膀胱上皮のマーカーを同定する事に成功しており、immuno-liposome を用いた sonoporation の手技と共に表在性膀胱がんの再発防止法に寄与するものと考えられる。また膀胱がんの同所移植マウスは本研究のみならず膀胱がんの研究に大きく寄与するものであり、これまでに報告の無い RT-112 での同所移植マウスが作成可能である事を示した功績は非常に大きいものである。

なお、本論文第二章は、東北大学大学院医工学研究科 教授 小玉哲也博士、帝京大学薬学部 生物薬剤学教室 教授 丸山一雄博士、同研究室所属 鈴木亮博士、国立がん研究センター東病院 臨床開発センターがん治療開発部 室長 安永正浩博士、同部所属 古賀宣勝博士、東京大学大学院新領域創成科学研究科 荒川寛茂との共同研究であるが、論文提出者が主体となり構想、分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。