

審査の結果の要旨

氏 名 太田 誠一

「蛍光シリコンナノ粒子の細胞内動態制御によるイメージング／DDS への応用」と題した本論文は、新規蛍光材料であるシリコンナノ粒子(Si ナノ粒子)の細胞内動態と、その制御による細胞イメージングと DDS への応用についての研究成果をまとめたものであり、全 6 章から構成されている。

第 1 章では、研究背景および研究目的を述べている。まずナノ粒子をバイオ分野へと応用することの利点とその歴史、現状についての総論を述べ、その中で特に半導体ナノ粒子の蛍光材料としての有用性と、現状の課題である毒性について述べている。それを受け、毒性の低い半導体である Si のナノ粒子を開発することの意義と既往の研究の流れについて述べ、Si ナノ粒子の細胞内動態を制御することの必要性について論じている。以上を踏まえ、材料設計によって Si ナノ粒子の細胞内動態を制御し、これにより Si ナノ粒子を細胞イメージングと DDS へと応用することを、研究目的に設定している。

第 2 章ではまず、Si ナノ粒子の合成と、バイオ分野での使用において必須である、粒子の水分散化について述べている。SiBr₄を原料としたプラズマ CVD で Si ナノ粒子を合成し、アリルアミンによる粒子表面の修飾と、両親媒性ブロックコポリマーによるミセル内包化という二つの方法で、粒子の水分散化が可能であることを示している。またその際、水分散化の条件によって、水中での Si ナノ粒子の表面電位と凝集サイズを制御できることを明らかにしている。

第 3 章では、細胞内動態の一つである細胞内局在性に着目し、Si ナノ粒子の表面電位や凝集サイズなどの粒子物性が、細胞内局在性に与える影響について述べている。粒子の表面化学種と凝集サイズによって細胞内局在性が大きく異なり、これらを制御することで、Si ナノ粒子を細胞核、小胞体(ER)、リソソーム、細胞質といった細胞内小器官に選択的に局在化させられることを明らかにしている。またこれらの局在性の違いが、粒子取り込みの際のエンドサイトーシス経路の違いなどに起因するものであることを示している。

第 4 章では、細胞内動態のもう一つの要素である粒子の取り込み速度について、粒子物性が与える影響について述べている。共焦点顕微鏡によって細胞による粒子取り込みの連続観察を行い、粒子の取り込み速度が粒子の凝集サイズに依存し、70 nm 程度のサイズで最適値を持つことを明らかにしている。さらに本章では、粒子取り込みの速度論モデルを構築し、このモデルを用いて、粒子取り込みに最適サイズが存在する原因について考察し

ている。粒子が大きくなるにつれて、粒子の受容体への結合は速くなるが細胞膜による粒子の被覆は遅くなることを示し、この二つの効果の競合によって最適なサイズが決まることを明らかにしている。

第5章では、第3、4章での細胞内動態制御を利用した、Si ナノ粒子の細胞イメージングと DDS への応用について述べている。Si ナノ粒子が有機蛍光分子よりも高い光安定性と、従来の半導体ナノ粒子よりも低い毒性を兼ね揃えていることを明らかにし、細胞内小器官を選択的かつ長期にイメージングする蛍光プローブとして有用であることを示している。さらに、Si ナノ粒子が細胞内でのみ選択的に薬物を放出する DDS キャリアーとしても、応用が可能であることを示している。

第6章では、第5章までの総括を述べている。

以上、本論文の主たる成果は、Si ナノ粒子の粒子物性と細胞内動態との相関を明らかにすることで細胞内動態の制御を可能とし、Si ナノ粒子の細胞イメージング、DDS への応用を実現したことであると考えられる。これらの成果は、新規蛍光材料である Si ナノ粒子のバイオ分野での実用化に大きく寄与するものであり、産業に対する貢献が大きいと考えられる。また本論文では、速度論モデルなどを用いて検討を行うことで議論を一般化し、Si ナノ粒子に限らず他の材料系へも適用可能な、ナノ材料と細胞との相互作用についての新たな知見を得ており、学術的にも意義が高い。その中でも、材料と細胞との相互作用、そしてその結果発現される材料のイメージング/DDS 特性といった全体をシステムとして捉え、これを最適化する手法を示した点は、化学工学及び化学システム工学に大きく貢献するものであると考えられる。

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。