

審査の結果の要旨

氏 名 米 鵬

がんは、国民の2人に1人が罹患、3人に1人が死亡する国民病となっており、画期的な診断・治療法の開発が望まれている。がんの診断においては PET や MRI 等のイメージング技術が急速な進歩を遂げ、早期発見や精密診断に貢献している。このなかで、MRI は世界で最も急速に普及している画像診断技術であり、被爆等の問題がなく、軟部組織の質的变化も可視化できることから近年その重要度がとみに高まっている。しかしながら、その精度向上のためにはがん組織を選択的に描出できる MRI 造影剤の開発が大きな課題となっている。リポソームや高分子ミセル等のナノキャリアを利用することによって抗がん剤等の薬剤をがん選択的に集積させる薬剤送達システム(DDS)は、効果に優れ、副作用の少ない画期的な治療法を実現するための有効なアプローチとして大きな注目を集めている。一般的に、がん組織では、血管壁の透過性が亢進し、リンパ系が未発達であるために、高分子物質が集積し、滞留しやすい環境が形成されており [Enhanced Permeability and Retention(EPR)効果]、リポソームや高分子ミセルなどのナノキャリアをがん組織選択的に集積させることができる。従って、これらのナノキャリアに MRI 造影剤である酸化鉄微粒子やガドリニウム錯体を搭載し、がんの精密診断へと展開する研究が活発に行なわれている。本論文では、T1 造影剤として広く使われている Gd 錯体 (マグネビスト、Gd-DTPA) とマンガニオンを固形がんを選択的に送達するナノキャリアとして、ブロック共重合体の自己会合によって形成される高分子ミセルに着目し、高い安全性と固形がん選択的な MRI 信号強度の増大を実現しうる新規ナノ MRI 造影剤の開発を行っている。以下に、各章ごとに対する審査結果の概要を述べる。

第一章の序論では、がんに関連した基本的な知識と診断・治療の必要性および現状に関してまとめている。がんの診断法に関しては、MRI、CT、超音波、PET、SPECT、蛍光などの各診断法の特徴に加えて利点と欠点を述べ、MRI の重要性について述べている。MRI に関しては、T1 造影剤と T2 造影剤の基本原理に加えて特徴や適用について述べ、現在使用されている造影剤をまとめている。最後に、ナノキャリアを用いたがん診断・治療技術の背景と最近の動向について

てまとめ、基本的なナノキャリア設計や可能性について述べた後に、本研究の意義を説明している。

第二章では、側鎖に白金(IV)イオンのキレート化剤となるエチレンジアミン構造を有し、生分解性を示す poly(ethylene glycol)-poly{*N*-[*N'*-(2-aminoethyl)-2-aminoethyl]aspartamide} [PEG-PAsp(DET)]、ヘキサクロロ塩化白金酸、Gd-DTPA の水中における錯体形成反応を利用することによって、Gd-DTPA を内包した粒径 40-50nm の高分子ミセルを開発することに成功している。調製した Gd-DTPA 内包ミセルは、パルス NMR を用いた評価によってフリーの Gd-DTPA の 13 倍の緩和能を有することを示し、さらに生理食塩水中において Gd-DTPA のカルボキシル基と白金原子の配位子交換反応によって Gd-DTPA を徐放することが明らかにした。Gd 錯体は体内への蓄積毒性が問題であり、Gd 錯体を共有結合でキャリア担体に結合したプローブでは安全性が大きな問題となるが、本システムでは、可逆的な錯体形成の利用によって Gd-DTPA を放出させることに成功しており、安全性面において高い優位性を有するものである。細胞毒性評価では、Gd-DTPA 内包ミセルは低毒性であることを示し、さらにマウス大腸がん細胞の皮下移植モデルマウスを用いた動物実験において、Gd-DTPA 内包ミセルの固形がんへの選択的かつ効果的な集積と固形がんを選択的な MRI 信号の増強効果を明らかにしている。

第三章では、上記の金属錯体形成を利用した系とは異なる Gd-DTPA を固形がんを選択的に送達するナノキャリアとして、poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) (PEG-PAsp) で表面が被覆されたリン酸カルシウム(CaP)ナノ粒子 (CaP ミセル) を開発している。CaP はアニオン性物質を取り込む性質を有しており、遊離のカルボキシル基を有する Gd-DTPA も CaP ミセルに安定に搭載できることを確認した。Gd-DTPA 内包 CaP ミセル(GdCaP)は、金属錯体形成を利用した系と同様に、Gd-DTPA を徐放し、低い細胞毒性を示すことを確認した。また、GdCaP は、フリーの Gd-DTPA を比べて 6 倍の緩和能を有することが示している。さらにマウス大腸がん細胞の皮下移植モデルマウスを用いた動物実験において、GdCaP は優れた血中滞留性を示し、固形がんの効果的に集積することによって固形がんを選択的な MRI 信号の増強をもたらすことを明らかにしている。

第三章では、がん組織内の低 pH 環境において選択的に MRI 信号を増強させるナノキャリアとしてマンガニオンを搭載した CaP ミセル(MnCaP)を開発している。MnCaP は、pH に応答して溶解する特性を有しており、低 pH 環境においてマンガニオンを放出することが確認した。ここでマンガニオンは、アルブミン等の血漿タンパク質との相互作用によって緩和能が 10 倍以上に増大する特性を有するために、MnCaP は腫瘍内の低 pH 環境で選択的にマンガニオンを放出し、MRI 信号強度の増大をもたらすことができるものと考えられる。

そこで、マウス大腸がん細胞の皮下移植モデルマウスを用いて MnCaP の MRI 造影能を評価したところ、投与後 2 時間までに腫瘍全体のコントラストが上昇した後に腫瘍の中心の信号強度が著しく増大することを確認した。この部分は、アシドーシスによって pH が低下している低酸素領域(Hypoxia)であると考えられ、MnCaP は治療抵抗性がん細胞が存在する Hypoxia をイメージングできるプローブになりうることが示唆されている。また、さらに MnCaP を大腸がんの微小肝転移のイメージングへと展開し、数 mm の微小がんを MRI によって検出することに成功している。

第四章では、総括として本論文で開発したナノ MRI 造影剤の特性をまとめると共に、それらの固形がんのイメージングによる精密診断の将来展望について述べている。

以上、本論文では、高分子-金属錯体ミセルと CaP ミセルという 2 種類の系を活用することによって、優れた血中滞留性と固形がんへの選択的集積を実現する一方で、Gd 錯体やマンガニオンを徐放することのできる新規ナノ MRI 造影剤を開発している。これらのシステムは、非常に高い安全性を有しており、既存の MRI 造影剤では達成できない固形がん選択的な MRI 信号の増強をもたらすことを明らかにした。さらに、MnCaP は、がんの Hypoxia をイメージングできる特性を有するものと考えられ、微小がんの MRI による検出を可能にする新規プローブとして今後さらなる展開が大きく期待される。本論文に記されたこれらの高分子ミセル型 MRI 造影剤の基本設計はナノキャリアを利用した診断用プローブの開発において極めて有益な知見を与え、バイオエンジニアリング研究の発展に大きく貢献するものと確信する。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と判断される。