

## 学位論文概要

題目 Development of polysaccharide-based bioresponsive nanomaterials for cancer therapy  
(がん治療を指向した生体環境応答性多糖ナノ材料の創製)

氏名 山名 啓太

腫瘍組織に対して受動的標的指向性(EPR 効果)の発見以降、ナノ材料ががん治療薬の薬剤送達キャリアの開発が盛んに進められている。本学位論文では、生体適合性に優れる多糖を基盤材料に用いたナノ材料をトップダウン的な高速振動粉碎法とボトムアップ的な自己組織化法により開発し、光線力学療法(PDT)とホウ素中性子捕捉療法(BNCT)への応用を試みた。より高度な腫瘍選択性を目指し、EPR 効果に加え、がん細胞標的化能や外部刺激応答に基づく薬剤徐放能に代表される生体環境応答性を有するナノシステムを設計、作製した。これらの機能は腫瘍への効率的な薬剤送達、治療効果の向上のために必要な性質である。

第 1 章では、研究の背景として、ナノ材料を用いたがん治療薬の開発における現状と本論文で使用する具体的な材料設計手法について述べる。第 2 章から第 4 章では高速振動粉碎法を利用したナノ材料の開発について、第 5 章では自己組織化法を利用したナノ材料の開発について、それぞれ言及する。

第 2 章では、下限臨界溶液温度(LCST)を有する熱応答性多糖類であるヒドロキシプロピルセルロース(HPC)に着目し、HPC と光増感剤であるポルフィリンを高速振動粉碎法により複合化することで得られる熱刺激応答性ナノ材料を開発し、PDT への応用を試みた。調製した複合体は、ミトコンドリア近傍の温度に応答し、内容物を放出可能であることを明らかとし、ミトコンドリアへのポルフィリンの送達とその後の光損傷による効果的な治療が可能な薬剤の開発に成功した。

第 3 章では、腫瘍細胞表面に過剰発現した受容体により腫瘍標的化部位としてはたらくヒアルロン酸に着目し、ヒアルロン酸と高速振動粉碎法を用いて腫瘍選択的送達能を有するナノ材料を調製した。本手法により、BNCT 用のホウ素薬剤であるカルボランを水溶化することで、腫瘍選択性に優れるホウ素薬剤を開発した。

第 4 章では、ホウ素含有量が極めて高い窒化ホウ素ナノチューブ(BNNT)に着目し、BNNT と腫瘍標的化抗体である HER-2 抗体を組み合わせた腫瘍指向性ホウ素薬剤を開発し、BNCT における治療効果について検討した。水分散性に乏しい BNNT と多糖である  $\beta$ -glucan を高速振動粉碎により混合することで水溶化を行った。このとき、 $\beta$ -glucan へ抗体と強く相互作用することが知られているプロテイン A インスパイアードリガンド(抗体結合部位、PAM)を修飾することで、抗体結合能を持たせ、HER-2 抗体修飾 BNNT (BNNT/ $\beta$ -glucan-IgG)を作製した。作製した複合体は HER-2 陽性がん細胞である SKOV3 に対して高い選択性を有し、中性子照射下において効果的な治療効果を持つことを明らかとした。

第 5 章では、疎水性多糖とその自己組織化ナノゲルに着目し、腫瘍選択性と刺激応答性放出を兼ね備えたナノ材料を開発した。本章では、疎水性ホウ素剤 L-boronophenylalanine (BPA)を多糖類に担持させたホウ素化ナノゲルを調製した。このナノゲルは、BPA の腫瘍選択性と EPR 効果により効率的にホウ素を腫瘍送達できることを明らかとした。さらに、ナノゲルのもつ薬剤複合化能を利用し、免疫チェックポイント阻害剤をナノゲルに封入することで、従来治療が困難とされている転移がんの治療に対して有効な結果を示した。

本論文では、多糖類のユニークな特性を利用し、がん治療のための汎用性の高い多糖を基盤とするナノ材料を開発した。高速振動粉碎法を使ったナノ材料については、これまでになかった刺激応答性や腫瘍選択性といった生体環境応答性を付与することができ、今後の材料設計における知見が得られた。第 4 章では、自己組織化ナノゲルの特性を巧みに利用し、免疫チェックポイント阻害薬とホウ素薬剤の共送達を達成した。これにより、転移がんに対する画期的で効果的なアプローチを開拓した。