

氏名	CHITHO PARAYNO FELICIANO		
学位の種類	博士(工学)		
学位記番号	博甲第8049号		
学位授与年月日	平成29年3月24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	数理物質科学研究科		
学位論文題目	Development of Nanomedicine against Ionizing Radiation-Induced Mortality & Organ Dysfunction and UVB-Induced Skin Inflammatory Disorders (X線及び紫外線からの保護を目指したナノメディスンの開発)		
主査	筑波大学教授	工学博士	長崎幸夫
副査	筑波大学教授(連係大学院)	博士(工学)	陳国平
副査	筑波大学准教授(連係大学院)	博士(工学)	荏原充弘
副査	筑波大学講師	博士(医学)	松井裕史

## 論文の要旨

体内で過剰に発生した活性酸素種(ROS)は様々な疾患に関与している一方、X線や $\gamma$ 線などの電離放射線への露出、またはUV-Bなどの紫外線へ過剰露出はROSの過剰発生を触発させる原因の一つとして知られている。本論文では、ROS消去能を有するニトロキシドラジカル含有レドックスナノ粒子(RNP)の開発を進め、イン・ビボに於ける電離放射線(X線)への露出と紫外線(UV-B)への過剰露出に対しての治療効果を評価したものである。

電離放射線に起因する生体組織ダメージや致死効果は、被曝が予想される際に予め放射線防護剤を投与することで軽減・防止させることができる。この放射線防護剤は、臨床での放射線療法、放射線現場の浄化、放射線物質によるテロ・軍事攻撃や流出事故への対策、宇宙飛行士や放射線業務従事者の保護など様々な分野で幅広く活用されている。放射線防護剤の使用は、放射線療法に於ける正常細胞の保護のため特に重要である。放射線治療は現代の癌治療において重要な手法であり、新たに診断される癌患者のおおよそ5割程度が放射線療法を受けている。しかし、放射線療法は他の癌治療療法と同様に、様々な副作用を抱えている。放射線の照射による初期及び末期の副作用は、治療用放射線の照射可能量を制限し、長期的な観点での患者のQOLの低下にも繋がる。近年増加している癌患者の数を考慮すると、これらの副作用を予防・軽減することは放射線療法においての最優先事項となっている。現在、アメリカのFDA(食品医薬品局)が承認した放射線防護剤はアミホスチンとパリフェルミンといった2つの化合物しか存在しない。アミホスチンは化学療法及び放射線療法で使用される細胞保護剤である。パリフェルミンは2004年に承認

された組み換えタンパク質で、化学療法及び放射線療法に伴う口腔粘膜炎の発生率や発生期間を短縮すると知られている。しかし、これらの化合物は深刻な副作用を持つため、その使用が制限されている。これにより、植物由来の化学物質など放射線防護能を持つと予想されるいくつかの化合物の評価が進められている。しかしながら、これらの化合物の研究はその殆どが過度な安定性や不安定性、急激な体外排出、高い毒性、低い治療効果などの理由により臨床での使用は承認されていない。したがって、優れた安定性や生体内滞留性、及び高い治療効果を有する新たな薬剤の開発が求められている。このように第一章では広範な調査を行い、現在の放射線プロテクションと治療に関する結果をまとめている。

第二章では、電離放射線による生体組織のダメージ及び致死効果、また、紫外線による皮膚炎を防ぐためのナノメディシンの開発を目指した検討を進めている。本章の具体的な目標は、次の通りである。

1. ニトロキシドラジカル含有酸化レドックスナノ粒子(RNP<sup>N</sup>)の設計、合成、調製
2. 血中滞留性及び体内分布の分析
3. 電離放射線(X線)の全身照射に対する防護効果の評価

放射線の生体に対する障害性は、おもに生体の構成成分である水分子の放射線分解より生じる種々の活性酸素種(ROS)によると考えられている。このような疾病に関与する ROS を消去するため、ビタミン C や E などの天然物や様々な合成抗酸化剤が開発され、検討されてきたものの、殆どすべての臨床結果で「良い」という結果が出たものはない。本論文ではこれら低分子抗酸化剤が非特異的に体内に広がり、正常細胞のミトコンドリア内のレドックス反応を妨害する事に注目し、自己組織化ナノ粒子(RNP と略記)に抗酸化能を創り込み、正常な細胞やそのミトコンドリアに入り込むことなく、疾病に関与する ROS を選択的に取り除く新しいナノメディシンが放射線障害に効果があることを想定し、検討を行っている。

この RNP のもう一つの特徴はそのサイズ効果により血中や臓器の滞留性が低分子抗酸化剤に比べて著しく長いこと、放射線保護効果が継続することにある。従って低分子抗酸化剤を投与後 24 時間ではその抗酸化効果が全くないのに対し、本研究者が開発してきたナノ粒子型抗酸化剤では極めて高い効果が見られる事が確認を確認している。

本論文の最 3 章では RNP の経口投与による UV-B 放射線の照射による皮膚炎症性疾患に対する抑制効果の評価しており、強い皮膚炎抑制効果を確認している。経口投与によるナノ粒子が皮膚に集積し、UV-B 放射線プロテクション効果を示した結果は世界で他に見られず、高いレベルの研究成果と評価された。

## 審 査 の 要 旨

[批評]

論文審査及び質疑応答に関して、合成、基礎物理化学特性、生理学的特性、実用化に至る広範な議論に的確に回答し、抗酸化ナノ粒子の皮下投与による X 線障害保護剤及び経

口投与による UVB 非不肖が抑制に対する治療効果の向上及び副作用の低減に成功した結果を確認し、本論文の新しい材料の設計、特性評価及び治療への応用における成果が評価された。

〔最終試験結果〕

平成 29 年 2 月 13 日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士（工学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。