

氏名	新山 瑛理
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	博甲第 8983 号
学位授与年月日	平成 31年 3月 25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	がんの局所薬物療法を目指したスマートナノファイバーの創製

主査	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)	田口哲志
副査	筑波大学准教授(連係大学院)	博士(工学)	荏原充宏

論文の要旨

序論では、現在のがん治療の問題点について、新薬創出のハードルと、高い副作用について概説されている。これらの解決策として、ドラッグデリバリーシステム(DDS)やドラッグ・リポジショニング(DR)の概念が挙げられており、それぞれについて紹介されている。DDS とは、体内の薬剤の分布や量を、時間的・空間的に制御する技術全般ことで、薬効の増強や副作用の軽減が期待されており、2017年の時点で18品目が世界で上市されている。一方、DR とは、既知薬を別の疾患治療薬として応用する方法であり、既知薬の薬効や動態のデータが存在するため、開発期間の短縮やコスト削減が可能となり、製薬企業では積極的に取り入れられている。これら DDS や DR の概念は、薬剤を効果的に作用させるだけではなく、今まで認可が懸念されてきた薬剤の薬効や副作用の改善、適用拡大につながることへの期待が述べられている。

2章では、疎水性薬剤の長期徐放を目的としたナノファイバーが設計されている。パクリタキセル(PTX)は、乳がん、肺癌、卵巣がんなど様々ながん治療に使用されるタキサン系抗がん剤であるが、水に対して難溶性であるため、有機溶剤の使用が必要不可欠であった。そこで、生体適合性および生分解性能を有し、FDA(食品医薬品局)に臨床応用が認可されている poly(ϵ -caprolactone)(PCL)に着目し、PTX 含有 PCL ナノファイバーが作製された。このナノファイバーから徐放される PTX と、注射投与される PTX の抗腫瘍効果について担癌モデルマウスを使用して調査がなされた。興味深いことに、週に一度の局所注射より、ナノファイバーによる徐放の方が効果的であった。この結果は、少量であっても投与頻度を増加させることで効果的に腫瘍成長を阻害するという dose-dense therapy の概念と非常によく似ている。以上より、ナノファイバーを用いた PTX 投与システムは、動物実験において頻回投与より徐放による連続的な薬物投与ががんに対して効果的であることを示した。

3 章では、さらなる薬剤の効能の向上を目指し、温熱と薬物徐放を同時併用できるスマートナノファイバーが設計されている。温熱は、43℃でがん組織選択的な殺傷効果、免疫活性化、放射線療法や化学療法との併用効果の向上など様々なメリットを有すること報告されている。また、様々な種類の薬剤との併用効果が研究されているが、PTX においては、温熱後に PTX が作用する G2/M 期に細胞周期が固定されることが知られている。本章では、交流磁場に応答して発熱する磁性粒子 (MNPs) をナノファイバーに内包している。動物実験の結果では温熱と徐放の併用で治療効果が向上しており、本章で開発されたナノファイバーは、薬剤の効能を高めるだけでなく、薬剤の投入量を減少し副作用を軽減できることが示された。

4 章では、さらに薬物放出の時間制御を目指すことで、より効果的な治療法が提案されている。温度に応答して性質を可逆的に変化できる高分子、poly(*N*-isopropylacrylamide): PNIPAAm に着目し、その刺激に応答した可逆的な性質変化を応用することで、薬物投与のタイミング制御と温熱の同時利用を目指している。MNPs および PTX を PNIPAAm 溶液に混合し、電界紡糸してナノファイバーを作製した後、12 時間 130℃ 下でメチロール基を脱水縮合し熱架橋を行っている。このファイバーは、交流磁場照射によってナノファイバーから薬剤が繰り返し放出可能であり、相乗的な殺細胞効果も示された。このナノファイバー設計は、近年注目されている時間治療への応用も期待できる。

5 章では、体内移植デバイスに重要となる生分解性を制御するナノファイバーの設計について述べられている。PCL は、縫合糸や創傷治癒基材として商品化されているが、分子量の大きい PCL は生分解に年単位の期間を要することが医療用途への障壁となっていた。これを回避するために他の高分子や添加物とのブレンドにより生分解時間を短縮する方法が報告されているが、本章においては、異種の高分子を用いず、PCL 単独で生分解性を短縮(制御)することを目的としている。電界紡糸に使用されている PCL は分子量が 80k や 45k と比較的大きいものが使用されているが、このような大きい分子量の PCL は分解速度が非常に遅い。分子量が低い PCL は分解速度が速いが、単独では電界紡糸ができないという問題点がある。そこで本章では、分子量の異なる Mn=80k の PCL と Mn=2k の PCL diol を混合する方法が提案されている。各条件で作製したナノファイバーの構造について走査型電子顕微鏡(SEM)で観察を行った結果、低分子の PCL と高分子の PCL とブレンドしたファイバーを用いることで、生分解性を大幅に短縮(制御)できることが示された。

6 章では、更なる移植用 DDS 基材の機能化として、形状記憶性能を有するナノファイバーの設計について述べられている。形状記憶ポリマーは、移植前に一次記憶形状として小型化させたのち、小さな切開部を通して生体内に移植可能となり、より低侵襲的な内視鏡手術のような操作での移植方法が可能となる。体内に移植した後、体内環境変化(温度など)によりその形状をもとに戻すことが可能である。また、生体組織は複雑な形状を有しており、形状記憶を利用した患部への適合が期待できる。形状記憶はある温度を境として可逆的に構造を変化可能であり、変形後に熱を加えると変形前の形状に戻る。この機能は、患部の構造に移植したナノファイバーをフィットさせたり、あるいは組織に巻き付けて使用できることが期待できる。本章では、PCL 構造中に、融点以上でも結晶性を維持できるハードセグメントを導入することで、物理架橋形状記憶ファイバーの作製に成功している。この形状記憶ナノファイバーは、最大 400%の伸長で高い形状記憶率を有することが示されており、ナノファイバーの形状変化は移植時に有用であることが示唆されている。

審 査 の 要 旨

〔批評〕

21世紀のがん治療法として、革新的な DDS や DR が注目されているが、実際に商品化まで到達した成功例は未だ一部であり、特に抗がん剤開発においてはヒト臨床試験段階で9割の化合物が脱落している。そこで、様々な薬剤の効能の向上や治療適用範囲拡大の目的のため、これまでほとんど開発が進んで来なかった埋め込み型の局所 DDS 基材の開発が本研究の主題となっている。ユニークな特性を有するスマートポリマーからなるナノファイバーに注目し、疾病の程度にあわせた様々な薬物放出パターンの実現をめざし、患部局所で適切な薬物治療が提案している。これらの研究を通して、薬剤そのものだけでは解決が難しかった全身副作用の回避や長期薬効の維持、さらには臨床で行われている集学的治療のための他治療法との併用など、種々の課題に対して材料開発という立場から一つの突破口の糸口となることを強く感じる研究である。本論文で得た知見は、今後の医薬品開発を大きく刷新させる可能性を秘めており、高く評価できる

〔最終試験結果〕

平成31年2月19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。