九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Development of Molecular Systems for Gene or Antibody Delivery against Cancer Cells

船本, 大起

https://hdl.handle.net/2324/1500535

出版情報：九州大学, 2014, 博士（工学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (2)

（様式６－２）

氏　　　名	船本　大起
論　文　名	Development of Molecular Systems for Gene or Antibody Delivery against Cancer Cells（がんを標的とした遺伝子または抗体デリバリーのための分子システムの開発）
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　片山　佳樹 副　査　　九州大学　　教授　　神谷　典穂（工学府） 副　査　　九州大学　　准教授　水本　博 副　査　　九州大学　　准教授　岸村　顕広

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

がんに特異性が高い分子標的薬は、通常細胞表面の分子を標的とする場合が多い。しかしながら、それらの分子、あるいは類似した分子が正常細胞表面にも存在するため、副作用の問題は回避できていない。一方、細胞内の情報伝達にかかわる分子の異常活性化は、がん細胞の機能に密接に関係し正常細胞では持続的な活性化は見られないため、より有効ながん細胞特異的な標的となりえる。本論文では、がん細胞特異的な細胞内標的分子を対象として、遺伝子や抗体を送達する分子システムを開発し、評価している。得られた成果は以下のとおりである。

まず、がん特異的な遺伝子送達のために、がん細胞の悪性度に密接に関連しているプロテインキナーゼＣα(PKCα)に応答して遺伝子を開放できるキャリヤーの開発を検討している。これまでにも同グループでは、高分子主鎖に PKCα特異基質ペプチドをグラフトした分子が開発され、PKCα特異的な遺伝子開放に成功していたが、カチオン性の基質が主鎖に低密度に導入されているため、遺伝子の凝縮効率や、再現性のある合成に問題があった。そこで、基質ペプチドをタンデムに連結したポリカチオン型のキャリヤーを設計し、合成を検討している。まず、基質を連結した際にリン酸効率の低下が見られるため、それらを連結するリンカー配列を種々検討し、効率が維持できるリンカー配列を見出している。さらに、ペプチドの連結に際して、アミノ末端にシステイン残基、カルボシキル末端にチオエステル基を導入し、これらの自発的反応に基づく Native Chemical Ligation(NCL)法の適用を検討している。種々の官能基を検討し、最も高い反応効率のチオエステル基を見出し検討した結果、２つの基質を予め連結した 2 量体基質を合成しておき、これを NCL 法で 4 量体とすることで、遺伝子発現を効率よく抑制可能なキャリヤーを合成することに成功している。さらに、この分子が PKCαで完全にリン酸化できること、リン酸化により DNA を開放でき、がん細胞特異的なポリペプチド型 PKCα応答性キャリヤーとなりうることを明らかにしている。

次に、細胞内標的分子に抗体を適用するための抗体の細胞内送達分子の開発も検討している。通常抗体を細胞内に導入するには、抗体に膜透過性分子を直接化学修飾する必要があり、抗体の性質を損なう恐れがあった。本論文では、抗体の Fc 領域に結合するペプチドと、がん細胞表面に過剰発現している葉酸受容体に対するリガンド分子を柔軟なリンカーで連結した分子を設計し、これを用いて抗体をがん細胞表面に結合させること、その後、葉酸受容体に起因するエンドサイトーシスにより高効率に抗体を細胞内に取り込ませることに成功して、化学修飾なしに抗体を細胞内に送達することに成功している。

以上の結果は、がん細胞特異的な分子療法において、細胞内分子を標的とすることを可能にする新規な方法論を提供するものであり、生命工学の分野において価値ある業績であると認められる。

よって、本研究者は博士（工学）の学位を受ける資格があるものと認める。