

# Exploration of charge-neutralized PEGylated polyion materials to overcome transmucosal barriers

ファドリナ, アウリア

<https://hdl.handle.net/2324/7182321>

---

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (システム生命科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名	FADLINA AULIA			
論 文 名	Exploration of charge-neutralized PEGylated polyion materials to overcome transmucosal barriers (経粘膜バリアを克服するための電荷中和 PEG 化ポリイオン材料の探索)			
論文調査委員	主 査	九州大学	准教授	岸村 顕広
	副 査	九州大学	教授	田中 賢 (工学府)
	副 査	九州大学	教授	水本 博
	副 査	九州大学	教授	片山 佳樹

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ポリイオン材料は、そのユニークな物理化学的特性と簡便な設計により、バイオメディカル分野で広く応用されている。特に、ポリイオンコンプレックス (PIC) は、完全な水性条件下で、反対荷電のポリマー分子間に働く静電相互作用に基づいて集合体形成が可能であり、手法の汎用性と調製の簡便性から有用と考えられている。特に、ポリエチレングリコール (PEG) のような中性ポリマーセグメントを導入することで、生体適合性を付与することができる。本論文では、特に医薬品への応用を見据えて、生体内での使用時に問題となる生物学的障壁を克服するために、電荷が中和された状態を持つポリイオン材料の活用について論じている。主として経粘膜バリアを克服するための材料設計を明らかにするための検討を行っており、粘液層/細胞上皮のバリアと細胞導入 (細胞膜) のバリアに焦点を当てている。この目的のために、2 種類のポリイオン材料、第一の材料はスルホベタイン型の双性イオンポリマー (SB、3-ジメチル (メタクリロイルオキシエチル) アンモニウムプロパンスルホネート (DMAPS)) であり、第二の材料はポリカチオンとポリアニオンの荷電を中和することで得られるポリイオンコンプレックス (PIC) 材料であり、それぞれ PEG を導入した材料を中心に検討が行われている。

本論文において得られた成果は以下のとおりである。

第一に、SB と PIC の両材料について細胞実験を行い、細胞導入のバリアの克服に関して検討している。SB は直接の膜透過を示して細胞内に取り込まれ、細胞に対する毒性は低い一方で、PIC は細胞表面との相互作用時にポリカチオンとポリアニオンが分離し、ポリカチオンは細胞内に取り込まれるが細胞毒性を引き起こすことを見出している。この差について、双性イオン型ポリマーは恒常的に電荷が中和された材料であるのに対して、PIC は動的な状態を持つ材料であることが原因と考察している。これより、PIC の動的特性は、集合構造の不安定性やバイオセーフティの観点では短所となりうるが、化学設計が柔軟であり環境変化や標的の多様性に適応できるスマート材料として潜在的有用性を持つ点で長所となりうるという、新たな材料設計の指針を得ている。

第二に、SB を用いた上皮細胞単層への透過性試験において、SB への PEG 鎖導入の有無、与えた SB 濃度、評価系におけるムチン分泌細胞の有無などを変化させ、評価を行っている。その結果、PEG 化 SB と非 PEG 化 SB の 2 種のポリマー (rSB と HSB) を用いた場合に、rSB が上皮細胞層

をより効果的に透過することを見出している。次に、**rSB** についてマウスへの経口投与を行って薬物動態特性を評価し、**rSB** が速やかに吸収されて血中に移行したことから、経粘膜バリア克服に向けた **SB** 材料の潜在的有用性を明らかにしている。

第三に、細胞膜バリアの克服に向けて、**PIC**-細胞表面相互作用を明らかにし、材料設計指針を得ることを目的に、数種類の **PIC** ナノ材料を比較している。具体的には、動的特性の制御のためにポリカチオン-ポリアニオンを架橋することとし、ポリイオン鎖の長さのバランス、カチオン性残基の化学修飾、**PIC** ドメインの架橋度、および細胞取り込み挙動に対する **PIC** の形態（ミセル、ベシクル）の影響を詳細に検討している。その結果、ポリイオンの長さのバランスを崩し、カチオン性残基が動的に振る舞うことができる状態を保つことが重要であり、かつ、細胞表面への接触機会が増える形態（ベシクル）を取り、低い **PEG** 含量とすることで、細胞取り込みの効率が高まることを見出している。これらの結果から、**PIC** の物理化学的特性を調整することにより、細胞表面との相互作用が調節可能であると考察し、**PEG** の生体適合性が細胞取り込みにもたらずジレンマを克服する新たな材料設計の指針を得ている。

以上、要するに、本論文では、ポリイオン材料を経粘膜バリアを突破する手段として捉え直すことに挑戦し、有望な薬物キャリアの候補である **SB** と **PIC** について分子設計の面から詳細に議論することで、それぞれの材料の潜在的有用性を明らかにするとともに、新たな材料設計の指針を明らかにしている。特に上皮細胞層のバリアや細胞取り込みのバリア克服について新たな知見を得ており、材料設計の新たな方向性を提示した成果の価値は大きく、今後の経粘膜製剤の開発に貢献するところも大きいと考えられ、機能組織化学の分野において価値ある業績と認められる。

よって、本研究者は博士（システム生命科学）の学位を受ける資格があるものと認める。