OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Development of Ursodeoxycholic Acid Conjugated Poly(vinyl alcohol) for Cancer Cell Membrane Disruption in Response to Tumor Microenvironment
Author(s)	諸石, 一輝
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/106984
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式3

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　諸石　一輝　）	
論文題名	Development of Ursodeoxycholic Acid Conjugated Poly(vinyl alcohol) for Cancer Cell Membrane Disruption in Response to Tumor Microenvironment （腫瘍微小環境に応答してがん細胞膜を破壊する自己凝集性ウルソデオキシコール酸修飾ポリビニルアルコールの創製）

論文内容の要旨

現在のがん化学療法では副作用が少なく、かつがん細胞死誘導が効率的ながん治療に向けて、ドラッグデリバリーシステム (DDS) が研究されている。腫瘍組織では血管透過性や滞留性が亢進しており、粒径 30 nm ほどのナノ粒子が腫瘍選択的に送達され、長時間にわたって滞留する血管透過性・滞留性亢進 (EPR) 効果が報告されている。DDS はポリマーで低分子薬剤を内包したナノ粒子を用い、EPR 効果を利用して腫瘍選択的な薬剤の送達が可能になると期待されている。しかし、DDS による高効率な薬剤送達は未だに困難であり、2005 年から 2015 年にかけて報告された DDS の研究論文においては、静脈内注射によるナノ粒子の腫瘍への送達効率は 0.7%以下となっていることが明らかとなった。この原因として、腫瘍を効率的に浸透する最適な粒子サイズが不明瞭であることや細胞内での多段階な送達プロセスによって薬物の送達効率がさらに減ってしまうことが考えられる。こういった課題を解決するために、当研究室では腫瘍微小環境で選択的に細胞膜を破壊するモレキュラーブロック (MB) を報告している。腫瘍微小環境では正常組織の pH と比べて低酸素な環境となっているため、がん細胞の解糖系が亢進し、乳酸が細胞外に漏出することで弱酸性 (pH 6.5～6.8) となっている。MB はこの腫瘍微小環境で選択的に自己凝集し、細胞膜を破壊する胆汁酸の一種: デオキシコール酸 (DCA) を生体適合性ポリマーである 4 分岐型ポリエチレングリコールに修飾した分子である。MB は中性状態では約 44 nm の粒子径を有しているため、生体内の排除機構に捕捉されないサイズで血液中を循環し、腫瘍組織で EPR 効果によって選択的に腫瘍で蓄積する一方で、腫瘍微小環境では pK_a = 6.3 の DCA がプロトン化により、自己凝集に伴う細胞膜破壊によって細胞死を誘導するよう設計されている。これは、腫瘍組織で選択的に蓄積し、細胞膜破壊によって少ないプロセスで細胞死を誘導できる新規がん治療分子として期待される。しかし、MB は中性状態においても無視できないほどの細胞死を誘導しており、DCA の腫瘍微小環境選択性が乏しい可能性が考えられるため、MB の胆汁酸部位を最適化する必要がある。

本研究では種々のヒト胆汁酸から弱酸性環境でのみ高い細胞毒性を示す胆汁酸を選定し、MB の胆汁酸部位の最適化を試みた。また、最適な胆汁酸を生体適合性の高いポリビニルアルコール (PVA) に最適な導入率で修飾することで従来の MB より腫瘍微小環境選択性の高い新規 MB を創製し、その腫瘍縮退効果を in virto の 3 次元がんモデルやがん担持マウスを用いて検討した。第一章では 4 つのヒト胆汁酸を用いて中性条件および弱酸性条件における細胞毒性を評価し、両条件間で最も細胞毒性の差が大きい胆汁酸がウルソデオキシコール酸 (UDCA) であることを見出した。また、UDCA を PVA に修飾した PVA-U を合成し、その弱酸性に応答した凝集特性や細胞毒性を実証した。第二章では UDCA の PVA への導入率を変え、さらに腫瘍微小環境応答性が向上するか検討した。また、この UDCA の導入率の最適化するうえで、どのような物理化学的要素が重要なのか解明を行った。第三章ではコラーゲンを解繊して得たコラーゲンマイクロファイバーに線維芽細胞、血管内皮細胞、大腸がん細胞および単球を混合した新規三次元がんモデルを用い、導入率を最適化した PVA-U のがん細胞死誘導効果を評価した。本研究で創製した PVA-U15 は高い腫瘍微小環境選択性でがん細胞死を誘導することが可能な分子としてがん治療への応用が期待される。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（諸石　一輝）		
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主査	教授	松﨑　典弥
	副査	教授	平野　康次
	副査	教授	劒　隼人
	副査	教授	木田　敏之
	副査	教授	安田　誠
	副査	教授	正岡　重行
	副査	教授	鳶巣　守
	副査	教授	菊地　和也
	副査	教授	森　直
	副査	教授	藤塚　守
	副査	教授	家　裕隆

論文審査の結果の要旨

現在のがん化学療法では副作用が少なく、かつがん細胞死誘導が効率的ながん治療に向けて、ドラッグデリバリーシステム（DDS）が研究されている。腫瘍組織では血管透過性や滞留性亢進しており、ナノ粒子が腫瘍選択的に送達され、長時間にわたって滞留する血管透過性・滞留性亢進（EPR）効果が報告されている。DDS はポリマーで低分子薬剤を内包したナノ粒子を用い、EPR 効果を利用して腫瘍選択的な薬剤の送達が可能になると期待されている。しかし、DDS による高効率な薬剤送達は未だに困難であり、静脈内注射によるナノ粒子の腫瘍への送達効率は 0.7%以下となっていることが明らかとなった。こういった課題を解決するために、当研究室では腫瘍微小環境で選択的に細胞膜を破壊するモレキュラーブロック（MB）を報告している。腫瘍微小環境では正常組織の pH と比べて低酸素な環境となっているため、がん細胞の解糖系が亢進し、乳酸が細胞外に漏出することで弱酸性（pH 6.5 ~ 6.8）となっている。MB はこの腫瘍微小環境で選択的に自己凝集し、細胞膜を破壊する胆汁酸の一種: デオキシコール酸（DCA）を生体適合性ポリマーである 4 分岐型ポリエチレングリコールに修飾した分子であり、細胞膜破壊によって少ないプロセスで細胞死を誘導できる新規がん治療分子として期待される。しかし、MB は中性状態においても無視できないほどの細胞死を誘導しており、DCA の腫瘍微小環境選択性が乏しい可能性が考えられるため、MB の胆汁酸部位を最適化する必要がある。

本研究では種々のヒト胆汁酸から弱酸性環境でのみ高い細胞毒性を示す胆汁酸を選定し、MB の胆汁酸部位の最適化を試みた。また、最適な胆汁酸を生体適合性の高いポリビニルアルコール（PVA）に最適な導入率で修飾することで従来の MB より腫瘍微小環境選択性の高い新規 MB を創製し、その腫瘍縮退効果を in virto の 3 次元がんモデルやがん担持マウスを用いて検討した。第一章では 4 つのヒト胆汁酸を用いて中性条件および弱酸性条件における細胞毒性を評価し、両条件間で最も細胞毒性の差が大きい胆汁酸がウルソデオキシコール酸（UDCA）であることを見出した。また、UDCA を PVA に修飾した PVA-U を合成し、その弱酸性に応答した凝集特性や細胞毒性を実証した。第二章では UDCA の PVA への導入率を変え、さらに腫瘍微小環境応答性が向上するか検討した。また、この UDCA の導入率の最適化するうえで、どのような物理化学的要素が重要なのか解明を行った。第三章ではコラーゲンを解繊して得たコラーゲンマイクロファイバーに線維芽細胞、血管内皮細胞、大腸がん細胞および単球を混合した新規三次元がんモデルを用い、導入率を最適化した PVA-U のがん細胞死誘導効果を評価した。本研究で創製した PVA-U15 は高い腫瘍微小環境選択性でがん細胞死を誘導することが可能な分子としてがん治療への応用が期待される。

以上のように、本論文は博士論文として価値あるものと認める。