



Title	Design of Nano-Drug Carrier Using Three-Dimensional Human Arterial Wall Models Constructed by Polymeric Nanofilms Coating on Cell Surface
Author(s)	Chetprayoon, Paninee
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/52187
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (PANINEE CHETPRAYOON)	
論文題名	Design of Nano-Drug Carrier Using Three-Dimensional Human Arterial Wall Models Constructed by Polymeric Nanofilms Coating on Cell Surface (高分子ナノフィルムコート法で構築した3次元ヒト血管壁モデルを用いたナノドラッグキャリアの創製)
論文内容の要旨 The effects of drugs or materials on living cells are generally studied in monolayer of cells which are two dimensional (2D) and cannot replicate the complex interactions and properties of the native tissues. 3D-tissue models which can reproduce properties and structure of the native tissues will provide more predictive results for the design of a drug-carrier to treat diseases. Recently, we have reported the construction and characterization of 3D-arterial wall models (3D-AWMs) by hierarchical cell manipulation. In this research, the author had developed a system for evaluation of permeability and accumulation of drug carriers by using the human 3D-AWMs for treatment a vascular disease, such as atherosclerosis. The 3D-AWMs will provide better understanding of the interaction of materials with the arterial wall, and appropriate physical properties, such as size, morphology, component, and surface property of the drug carrier which affect the permeability across the arterial walls for the development of drug carriers. In Chapter 1, multi-layered tissues of fibroblasts from different cell sources, cell line and primary cells, were cultured for 1 month to evaluate the change of their structure and cell number. The survival of cell in the 5-layered normal fibroblast tissues was investigated in detail during 1 month of culture. The importance of cell source for tissue construction and survival mechanism of cells in the layered tissues will be pointed out in this chapter. The finding from this chapter will be significant for the applications of these 3D-tissue models in the later chapters. In Chapter 2, the 3D-AWMs were applied to evaluate the transport of nano-materials across the 3D-AWMs for the design of a drug carrier for vascular disease. The effect of 3D-structure on the stability and response to an inflammatory cytokine of the 3D-AWMs was demonstrated. The effect of material size and components on the transport across the 3D-AWMs will be discussed. The candidate nanoparticles (NPs) for a drug carrier was selected and its size effect on accumulation in vascular tissue, which is an important property of a drug carrier, was investigated. In the end of chapter, the accumulation NPs was evaluated in animal model of atherosclerosis to confirm this finding. In Chapter 3, the candidate NPs for a drug carrier selected from the Chapter 2 were loaded with paclitaxel (PTX). The drug loading efficiency and release property in vitro were studied. The anti-proliferative effect of PTX-loaded NPs was evaluated with smooth muscle cells in monolayer culture. The long-term effect of PTX-NPs on the cell growth suppression will be discussed. In Chapter 4, the treatment effect of PTX-NPs was evaluated in 3D-tissue using the 3D-AWMs. The effect of PTX-NP concentration on the change in thickness of 3D-AWMs during culture was evaluated to mimic the treatment of early-staged atherosclerosis. Finally, the treatment effect of PTX-NPs in vivo was studied using a mouse model of atherosclerosis. This study showed that by using an evaluation system of nanomaterials for a drug carrier, a candidate drug carrier was obtained and its potential application was finally demonstrated. The 3D-AMWs will be very useful for design and development of a drug carrier for atherosclerosis.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Paninee Chetprayoon)				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	教 授	明 石	満
	副 査	教 授	井 上	佳久
	副 査	教 授	神 戸	宣明
	副 査	教 授	三 浦	雅博
	副 査	教 授	安 田	誠
	副 査	教 授	茶 谷	直人
	副 査	教 授	生 越	専介
	副 査	教 授	関	修平
	副 査	教 授	真 嶋	哲朗
	副 査	教 授	安 蘇	芳雄
	副 査	教 授	芝 田	育也

論文審査の結果の要旨

これまで薬剤の効果や様々な材料の生態との相互作用を評価するために、2次元（2D）の単層細胞が用いられてきた。しかし、単層の細胞は生体組織の複雑な性質を再現できない。このような背景があり、生体に近い3次元組織モデルが、特に疾患を治療するための薬剤担持キャリアの設計のために強く求められている。既に、交互積層法による3D-血管壁モデル（3D-AWM）を構築することに成功している。本博士論文では、動脈硬化などの血管疾患の治療を目的に、ヒト3D-AWMを用いて血管疾患モデルを構築し、薬剤の透過性および薬剤キャリアの蓄積等を評価するためのシステムを設計している。3D-AWMは、薬剤担持キャリアを設計する上で重要なキャリアのサイズ、形態、組成、及び表面特性と動脈壁の透過性及蓄積性との関係を解明するのに有用であることを見いだしている。既に3報の原著論文が受理されている。主な成果を要約すると以下の通りである。

第1章では、細胞積層技術により構築した積層組織が長期間安定であることを見いだしている。異なる細胞種、株化細胞や初代細胞を用いて構築した積層組織を1ヶ月培養し、細胞の種類によって積層組織の構造の安定性に影響することを明らかにしている。

第2章では、薬剤評価のための3D-AWMの有用性を明らかにしている。炎症性サイトカインの効果など、3次元組織化することで、2Dの単層細胞とは異なる挙動を示すことを見いだしている。3D-AWMを血管疾患治療のための薬剤担持キャリア設計へ応用するために、3D-AWMを用いて、キャリアの透過性・集積性を評価したところ、キャリアの性状によってこれらの挙動が変わることを解明している。さらに、得られた結果を実際にマウス実験でも評価し、これらの相関関係についても検討し、重要な知見を得ることに至っている。

第3章では、第2章で最適化されたナノ粒子（NPs）に薬剤であるパクリタキセル（PTX）を担持させている。また、PTX担持NPs（PTX-NPs）のマウス実験でのPTX放出挙動を評価し、NPsの性状と重要な関係があることを見いだしている。

第4章では、3D-AWMを用いてPTX-NPsの治療効果を検討し、3D-AWMの有用性を解明している。さらに、マウス実験でのPTX-NPの治療効果を検討し、その有用性を見いだしている。

以上のように、本論文は3次元構築した血管壁モデルが疾患を治療する薬剤キャリアを設計する上で有用であることを示したものであり、本モデルの薬剤スクリーニングなどへの応用が期待される。

よって審査の結果、本論文は博士論文として価値あるものと認める。