The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Catechol-Bearing Nanoparticles : A Promising Approach in Antioxidant Therapy
Author(s)	森山, 真樹
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53988
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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　森山　真樹　）	
論文題名	Catechol-Bearing Nanoparticles: A Promising Approach in Antioxidant Therapy （カテコール含有ナノ粒子の開発と抗酸化療法における機能評価）

論文内容の要旨

本論文は、カテコールを含有した抗酸化ナノ粒子の開発と抗酸化療法への応用に関する研究成果をまとめたものであり、その内容を要約すると以下のようになる。

第1章では、活性酸素種（ROS）の生体への影響および抗酸化物質を用いた抗酸化療法が注目されていることについて紹介した。また、カテコール構造が高い抗酸化能力を有し、高分子ナノ粒子を用いることで酸化安定性の向上が期待されることについて述べた。

第2章では、抗酸化ミセルの調製および血管成長抑制への応用について述べた。抗酸化ミセルを調製するためにジブロックコポリマーを合成し、生体内に多く存在するドーパミン（DA）を用いてカテコールを導入した。親水性のポリエチレングリコール（PEG）ブロックおよび疎水性のカテコール含有ブロックよりなる両親媒性ジブロックコポリマー（PEG-PDA）を水中に分散させることで粒径の揃ったナノ粒子（約50 nm）を形成することがわかった。ヒト血管内皮細胞および鶏卵漿尿膜を用いた評価により、抗酸化ミセルが細胞内のROSを消去することで血管成長を抑制することが明らかになった。

第3章では、カテコールの酸化安定性とミセル構造の相関性について述べた。DA導入率の異なるPEG-PDAを合成することで、DAの導入量が少なければミセルを形成せず、DA導入率が高くなるにしたがって疎水性が向上し、ポリマー密度の高いミセルを形成することが分かった。これらのミセルから、ポリマー密度の高いミセルを形成することで、内部のカテコールが酸化されにくくなり、長期における酸化安定性および生体環境における安定性につながることが示唆された。

第4章では、抗酸化ミセルの抗癌剤デリバリーへの応用について述べた。抗癌剤としてプロテアソーム阻害剤であるBortezomib（BTZ）を用いた。BTZは構造中にボロン酸を持つことから、pHに応答してカテコールと結合または解離し、生理的条件下ではBTZは抗酸化ミセルに担持され、癌組織周辺の酸性条件下においてBTZが放出された。また、毛細血管と癌組織が共存する3次元組織モデルにおいて、癌組織を効果的に死滅することが示された。

第5章では、親水性のポリ-γ-グルタミン酸（γ-PGA）にランダムにカテコールを導入することによる抗酸化ナノ粒子の調製方法について述べた。γ-PGAにDAを導入することで球状のナノ粒子を形成し、DAの導入率により粒径が25～130 nmの範囲で制御可能であった。さらに、近接したカテコールを酸化カップリングすることで粒子内を架橋し、より安定な抗酸化ナノ粒子が調製可能であることを示した。

第6章では、これらの結果について総括し、カテコール含有ナノ粒子が安定した抗酸化作用を持つことから、さらなる抗酸化療法への応用が期待されることについて述べた。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　森山　真樹　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教授	宇山　浩
	副 査	教授	桑畑　進
	副 査	教授	井上　豪
	副 査	教授	林　高史
	副 査	教授	南方　聖司
	副 査	教授	町田　憲一
	副 査	教授	今中　信人
	副 査	教授	古澤　孝弘
	副 査	教授	安藤　陽一
	副 査	教授	櫻井　英博

論文審査の結果の要旨

本論文は、カテコールを用いた抗酸化ナノ粒子の調製と抗酸化療法への応用に関する研究成果をまとめたものであり、その内容を要約すると以下のようになる。

第1章では、生体内における活性酸素種の働きと細胞への影響について述べられており、抗酸化療法の重要性が示されている。さらに、天然に素材する抗酸化物質に注目しており、特にカテコール構造による抗酸化作用が期待されることが示されている。一方で、抗酸化物質の安定化において高分子ナノ粒子が有用であることが考察されており、カテコール含有した高分子ナノ粒子の抗酸化療法への応用が期待されることが明記されている。

第２章では、カテコールを含有した抗酸化ミセルの調製および血管成長の抑制に成功している。ポリエチレングリコールとポリドーパミンから成る両親媒性のジブロックコポリマーを合成し、カテコール含有ミセルを調製している。抗酸化能を過酸化水素の除去量により定量することで、抗酸化ミセルが高い酸化安定性を有することが明らかにされている。血管内皮細胞を用いたチューブ形成アッセイにより構造形成の阻害能を評価し、抗酸化ミセルにおいて顕著な阻害作用が見られたことより、細胞内の活性酸素種を除去したことに起因することが考察されている。さらに鶏卵漿尿膜法を用いて、生体に近い環境においても抗酸化ミセルが毛細血管の成長を抑制することが明らかにされている。

第３章では、抗酸化ミセルで得られた酸化安定性の向上について、様々な形態のミセルを調製することで考察されている。両親媒性ジブロックコポリマーにおいて、カテコールの導入量を増加させることでミセルの形成およびポリマー密度の向上が得られることを見出している。さらに、ミセルのポリマー密度が高くなるに従って内部のカテコールが酸化されにくくなることが示されており、抗酸化ミセルで得られた高い酸化安定性の要因として考察されている。

第４章では、抗酸化ミセルのカテコールにボロン酸を有する抗癌剤を導入することに成功し、３次元組織モデルを用いた評価をしている。pHに応答したカテコールとボロン酸の結合形成を利用して、抗癌剤の生理的条件下における担持と酸性条件下における放出を達成している。正常毛細血管と癌組織が共存した３次元組織モデルを用いて評価することで、抗癌剤を抗酸化ミセルに担持することにより毛細血管構造は維持され、癌組織に効果的に作用することが示唆されている。抗酸化ミセルにより活性酸素種が除去されることで癌細胞の活性低下を促し、抗癌剤の効果を亢進するとともに副作用の低減が期待されることが考察されている。

第５章では、ポリ-γ-グルタミン酸にカテコールを導入することで、様々なサイズの抗酸化ナノ粒子の調製に成功している。カテコールの導入率を高くするに従い粒径が大きくなり、２５～１３０ nmのナノ粒子が形成されることを明らかにしている。さらに、カテコールを酸化カップリングすることで粒子内部を架橋し、ナノ粒子の安定性の向上を達成している。

第６章では、本論文の内容が総括されており、カテコール含有ナノ粒子の将来性について明記されている。

以上のように、本論文では、カテコールと高分子ナノ粒子を利用した抗酸化ナノ粒子の開発を行い、その特性および抗酸化療法への応用の評価を行っている。高い酸化安定性を有するカテコール含有ナノ粒子を調製することで、血管成長の抑制に成功し、癌治療への有用性についても示唆されている。これらの結果は、抗酸化ナノ粒子や抗酸化療法の分野において、基礎・応用の両面から重要な知見を与えている。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。