



Title	Development of functional gold nanoparticles towards targeted alpha therapy and elucidation of sphingomyelin molecular species as a novel immunomodulator
Author(s)	黄, 楠昊
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96400
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 (黄 栢昊)	
論文題名	Development of functional gold nanoparticles towards targeted alpha therapy and elucidation of sphingomyelin molecular species as a novel immunomodulator (アルファ線核医学治療を目指した機能性金ナノ粒子の開発ならびに新規免疫制御分子としてのスフィンゴミエリンの研究)
論文内容の要旨	
Topic 1: Development of functional gold nanoparticles towards targeted alpha therapy (TAT)	
<p>There is growing interest in radionuclide therapy, particularly targeted alpha therapy (TAT), owing to its potent anti-tumor capabilities. One of the most promising radionuclide for TAT is astatine-211 (^{211}At), which has a relatively short half-life of 7.2 hours. ^{211}At emits high-energy alpha particles with a short flight distance spanning only a few cell diameters, resulting in significantly more DNA double-strand breaks and damage to cancer cells. By the selective accumulation of ^{211}At in cancer cells, this approach minimizes off-target damage without compromising effectiveness and avoids issues associated with relatively long-lived daughter products. A major challenge is the efficient delivery of ^{211}At to cancer cells. Similar to iodine, ^{211}At quickly disperses throughout the body and accumulates in the thyroid gland and stomach. To address this issue, functionalized gold nanoparticles (AuNPs) were used as carriers for delivering ^{211}At to cancer cells. In this study, AuNPs modified with polymers or tumor-targeting molecules were developed for the delivery of ^{211}At to cancer. Various functional AuNPs were developed, each tailored for specific administration methods, including intravenous (i.v.), intratumoral (i.t.), and intraperitoneal (i.p.) injections. The internalization, cytotoxicity, and DNA damage of the ^{211}At-AuNPs were evaluated <i>in vitro</i>. Additionally, the biodistribution and anti-tumor effects of the ^{211}At-AuNPs were evaluated <i>in vivo</i>. ^{211}At-AuNPs showed significant anti-tumor effects through diverse administration routes <i>in vivo</i>. The results demonstrated that AuNPs serve as excellent carriers for ^{211}At delivery.</p>	
Topic 2: Elucidation of sphingomyelin molecular species as a novel immunomodulator	
<p>The innate immune system serves as the body's initial defence against invading pathogens, providing a non-specific immune response to foreign objects. However, the regulation of innate immune responses by endogenous molecules within the body remains unclear. Sphingolipids, key components of cell membranes and tissues, play a crucial role in modulating cellular responses. Among these, sphingomyelin (SM) is the most abundant, characterized by a diverse range of molecular species in the serum. In this study, various SM species were identified as novel immunomodulators. SM species induced cytokine release or modulated lipopolysaccharide (LPS)-induced cytokine release in an acyl-chain length-dependent manner through Toll-like receptor 4 (TLR4)-myeloid differentiation factor-2 (MD-2). Specifically, it was found that N-lauroyl-D-erythro-sphingosylphosphorylcholine (SM C12) and N-myristoyl-D-erythro-sphingosylphosphorylcholine (SM C14) activate macrophages and induce inflammatory cell death, pyroptosis. SM C12 was then identified as a novel ligand for caspase-4. SM C12, similar to LPS, was found to activate caspase-4/11 and GSDMD, thereby inducing pyroptosis. On the contrary, SM species with longer acyl chain lengths suppressed cytokines release induced by LPS. These results unveil a dual role for SM in mediating inflammation or suppressing LPS-stimulated inflammation through both the cell surface TLR4/MD2 interaction and intracellular caspase signaling pathways.</p>	
<p>(1) Kato, H.; Huang, X.; et al. <i>J. Nanobiotechnology</i> 2021, 19 (1), 223. (2) Huang, X.; Kaneda-Nakashima, K.; et al. <i>Pharmaceutics</i> 2022, 14 (12).</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

	氏名 (黃 楠昊)	
論文審査担当者	(職)	氏名
	主査 教授	深瀬 浩一
	副査 教授	久保 孝史
	副査 教授	兼田 加珠子
	副査 特任教授 (常勤) (フォアフロント研究センター)	井ノ口 仁一

論文審査の結果の要旨

黄楠昊氏は、Development of functional gold nanoparticles towards targeted alpha therapy and elucidation of sphingomyelin molecular species as a novel immunomodulator (アルファ線核医学治療を目指した機能性金ナノ粒子の開発ならびに新規免疫制御分子としてのスフィンゴミエリンの研究)について、研究を行った。

アルファ線核医学治療は、短寿命アルファ線放出核種をがんに集積させ、がんの内部からアルファ線を照射することにより、がんを殺傷する治療法であり、アルファ線の持つ高い線エネルギーにより極めて強力な抗がん作用を示すこと、飛程が短く、がんに選択的に集積させることにより周辺組織への侵襲が少ないとから近年注目を集めている。用いられる核種の一つがアスタチン-211 (^{211}At) で、加速器を用いて製造され、相対的に短い半減期 7.2 時間を有する。黄氏は ^{211}At が金に高い親和性を有することに着目し、金ナノ粒子を ^{211}At のキャリヤーに用いた手法を開発した。まず種々のサイズの ^{211}At 標識金ナノ粒子を調製し、それらが腫瘍内投与により強力な抗がん作用を有すること、サイズが小さい方が効果が高いことを示した。続いて ^{211}At 標識金ナノ粒子は静脈投与でも強力な抗がん作用を有することを明らかにした。さらにがん標的化を目指して、金ナノ粒子を様々なペプチドで修飾した金ナノ粒子を作成し、それらが多様な投与経路を通じて顕著な抗腫瘍効果を持つことを示した。

一方、黄氏は、スフィンゴミエリン (SM) が免疫応答に及ぼす影響を明らかにした。SM 種は TLR4/MD-2 受容体に作用し、そのアシル鎖長によりサイトカインの放出を誘導するか、またはリポ多糖 (LPS) によって誘導されるサイトカインの放出を抑制する。また短鎖の SM C12 と SM C14 が、マクロファージにピロトーシスを誘導することを見出した。さらに SM C12 はヒトカスパー-4 のリガンドであることを明らかにし、SM C12 は、LPS と同様にカスパー-4 と GSDMD を活性化し、これによりピロトーシスを誘導することを解明した。一方で、より長いアシル鎖を持つ SM 種は、LPS によって誘導されるサイトカインの放出を抑制した。これらの結果は、SM 種が細胞表面の TLR4/MD2 相互作用と細胞内カスパー-4 経路の両方を通じて、炎症を活性化する、あるいは LPS 刺激による炎症を抑制するという二重の役割を果たすことを明らかにした。

アルファ線核医学治療は免疫系を活性化することが最近見出されたが、その機構は明らかではない。スフィンゴミエリン種は、その中でも免疫を調節する重要分子である。黄氏は以上の研究を実施することにより、これらの統合的な理解に、大きく貢献した。

よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分価値あるものと認める。