

論文審査の結果の要旨

氏名 南 皓輔

本論文は五章から構成されており、水溶性フラーレン誘導体を用いたドラッグデリバリーシステムの開発について論じている。

第一章では、ドラッグデリバリーシステムの開発という本研究の目的を明らかにし、本研究の背景としてフラーレンの持つ特異な性質や生体応用への有用性、またこれまで知られている生体応用について概説することで、本研究の意義を明確にしている。

第二章では、カチオン性フラーレンを用いた *in vitro* 系における siRNA 輸送システムの開発について述べている。報告されている siRNA 輸送試薬は、発現抑制効率は高いものの高濃度での細胞毒性がしばしば認められるため問題とされている。ここで用いたカチオン性フラーレン TPFE は低毒性かつ、市販されている siRNA 導入試薬であるリポフェクタミン 2000 より高い発現抑制効率を達成している。また、本研究では、TPFE は核酸分解酵素による siRNA の分解を抑制することも示されており、TPFE を用いた siRNA 輸送システムの *in vivo* 系への応用に重要な知見を与えた。

第三章では、第二章にて開発した siRNA 輸送システムを応用し、*in vivo* 系における肺選択的輸送系の開発に成功している。肺選択的輸送には、経口吸入法およびマイクロ粒子を用いた方法が報告されている。吸入法においては肺胞内の粘膜層を透過せねばならず、導入効率が低い。また、繊維化などの重篤な疾患を誘発することも知られている。一方で、マイクロ粒子を用いた系では、肺胞の毛細血管内に留まり輸送するが、この系においても慢性閉塞性肺気腫などの重篤な疾患を誘発する。本研究では、TPFE と siRNA のサブマイクロ粒子が血清タンパク質と凝集しマイクロ粒子を血中内で調製することで、肺選択的輸送系の開発に成功している。また、本章の最後では、肺疾患の一つである敗血症への応用

も示されており，TPFE を用いた siRNA 輸送の臨床応用への可能性を示すとともに，肺選択的輸送系の開発において，非常に意義深い研究結果である。

第四章では，フラーレン二重膜ベシクルを用いた抗がん剤輸送について述べられている。輸送材料として，表面の高機能化は非常に有用である。本研究では，末端アルキンを有する五重付加型フラーレン誘導体の合成およびその二重膜ベシクルの調製，構造同定およびその表面における化学修飾に成功している。また，最先端の高分解能走査型電子顕微鏡および超親水性かつ導電性である酸化インジウムスズ基板を用いて，従来ではなし得なかった高分解能でのナノ粒子の表面の構造同定を達成している。さらに，この二重膜ベシクルの内部空間に有機分子を包埋されることも証明しており，内部空間へ抗がん剤を包埋したフラーレン二重膜ベシクルを用いて輸送担体由来の毒性なく抗がん剤輸送に成功している。この構造モチーフは様々な官能基化が可能であり，フラーレン二重膜ベシクルのドラッグデリバリーシステム応用において非常に有用な知見を与えたと言える。

第五章は本研究の総括である。水溶性フラーレン誘導体を用いたドラッグデリバリーシステム開発における，薬剤および siRNA の両者の輸送を達成したことについてまとめているとともに，フラーレン誘導体の超分子化学的かつ生体医科学的な応用の可能性を述べている。

なお、本論文第二章から四章は中村栄一博士，原野幸治博士，野入英世博士，岡本好司博士との共同研究であり，第三章は土井研人博士との共同研究であるが，研究計画および検討の主体は論文提出者であり，ほぼすべての実験と分析も論文提出が行った。よって論文提出者の寄与が十分であると認められる。

本研究は水溶性フラーレン誘導体を用いた新規ドラッグデリバリーシステムの開発をすることにより，肺選択的輸送など新たなドラッグデリバリーシステム開発における戦略に重要な知見を与えたとともに，フラーレン誘導体を生体応用する上で適応可能な多くの知見を与えた。したがって，本論文は博士（理学）を授与できる学位論文として価値のあるものと認める。