

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 14188 号
------	---------------

氏 名 ALI Sameh Abdelmoneem Mohammed

論文題目

Effect of SHARP1 Knockdown and PLEKHA7 Re-expression on the Growth and Behavior of Acute Myeloid Leukemia Cells induced by Functional Lipid Nanoparticles

(機能性脂質ナノ粒子によって誘導された急性骨髄性白血病細胞の成長と挙動に対するSHARP1ノックダウンおよびPLEKHA7再発現の影響)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	工学研究科	教授	巨 陽
委員	名古屋大学	工学研究科	教授	梅原 徳次
委員	重慶大学	生物工学研究科	教授	宋 関斌
委員	熊本大学	大学院先端科学研究部	教授	森田 康之
委員	名古屋大学	工学研究科	准教授	丸山 央峰

論文審査の結果の要旨

ALI Sameh Abdelmoneem Mohammed君提出の論文「Effect of SHARP1 Knockdown and PLEKHA7 Re-expression on the Growth and Behavior of Acute Myeloid Leukemia Cells induced by Functional Lipid Nanoparticles」は、多機能デリバリーシステムとして機能性脂質ナノ粒子を開発し、急性骨髄性白血病（AML）細胞のSHARP1遺伝子をノックダウンすることにより、AML細胞のアポトーシス誘導を実現し、さらにその発生メカニズムを明らかにした。加えて、開発したナノ粒子を用いて、AML細胞中にPLEKHA7タンパク質を再発現することにより、AML細胞のコロニー形成能力を低下させ、がん細胞の増殖遅延を実現した。各章の概要は以下の通りである。

第1章では、AMLの概要、AML細胞におけるSHARP1とPLEKHA7の重要な役割、ナノテクノロジーを用いた治療薬、ドラッグデリバリーシステム、ドラッグデリバリーのためのパッシブおよびアクティブターゲティングの重要性、有用性、意義など、研究背景の全般を紹介している。また、本研究の目的や論文構成を記述している。

第2章では、本研究で用いる材料および実験方法について述べている。ナノ粒子の基本となるカチオン性リポソーム、ターゲティング機能を有する環状RGDペプチド、結合用ポリエチレングリコール、SHARP1ノックダウン低分子干渉RNA（siRNA）、分子標的治療薬ボルテゾミブ（BTZ）などの選定や、機能性脂質ナノ粒子の作製方法を記述している。また、ナノ粒子、細胞に対する各種の評価方法を記述している。

第3章では、AML細胞においてSHARP1のノックダウンが細胞の生存、成長挙動に及ぼす影響について記述している。ナノ粒子によるsiRNAの細胞核への導入に成功し、SHARP1のサイレンシング効果が確認され、SHARP1のダウンレギュレーションによる細胞のアポトーシスが誘起されていることを明らかにした。また、SHARP1のダウンレギュレーションは、非機能性MLL-AF6、DOT1L、MEN1、LEDGF融合タンパク質の蓄積を誘導し、MLL-AF6タンパク質複合体の形成を妨げ、RAS-GTPタンパク質とBel-2タンパク質の発現を低下させ、結果としてアポトーシスを引き起こしたことを明らかにした。さらに、BTZを併用することにより、治療の相乗効果が得られ、がん抑制遺伝子p53の活性化や、プロテアソーム抑制、アポトーシス発生が促進されることにより細胞の生存率とクローン形成を著しく阻害できることを明らかにした。

第4章では、アピカルアドヘレンスジャンクションタンパク質であるPLEKHA7を、機能性脂質ナノ粒子をナノキャリアとして用い、AML細胞に導入することにより、PLEKHA7の再発現が細胞の挙動および成長に及ぼす影響を記述している。PLEKHA7の再発現は、AML細胞の増殖を阻害し、コロニー形成能力を低下させ、アポトーシスを伴わない成長遅延を実現している。また、PLEKHA7の再発現が細胞の接着帯の完全性および接着能力を回復させ、AML細胞の成長速度を減衰させていることを明らかにした。

第5章は、本研究によって得られた主な結論を要約している。

以上のように、本論文ではターゲティング機能を有する薬物輸送脂質ナノ粒子を開発し、急性骨髄性白血病細胞へのSHARP1のノックダウンおよびPLEKHA7の再発現を実現することにより、がん細胞のアポトーシスや増殖遅延を誘起させることに成功した。さらに、その発生メカニズムを明らかにした。これらの研究成果はナノ医薬品の開発や急性骨髄性白血病の治療に貢献でき、学術的および産業的に寄与するところが多い。よって、本論文の提出者であるALI Sameh Abdelmoneem Mohammed君は博士（工学）の学位を受けるに十分な資格があると判断した。