

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 袁 媛

論 文 題 目


Atelocollagen-mediated intravenous siRNA delivery specific to tumor tissues orthotopically xenografted in prostates of nude mice, and its anticancer effects

(ヌードマウス前立腺に同所移植した癌組織に対するアテロコラーゲンを介した siRNA の特異的送達とその抗癌効果)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委 員

三川 鋼一 


名古屋大学教授

委 員

高橋 雅真 

名古屋大学教授

委 員

豊國 伸哉 

名古屋大学教授

指導教授

門松 健治 





## 論文審査の結果の要旨

今回、PC-3 前立腺同所移植癌モデルマウスに対して、アテロコラーゲン - Bcl-xL siRNA 複合体を全身性に投与することによって癌の増殖と肝転移を有意に抑制することに成功した。低用量のシスプラチンとの併用で治療効果が高められることも明らかにした。Cy3 標識した siRNA に対する蛍光顕微鏡観察と各臓器における siRNA の定量実験によって、その siRNA 複合体が癌部位に特異的に集積することが分かった。また、癌組織に対する siRNA 複合体の特異的送達、EPR (enhanced permeability and retention) 効果により達成されることを証明した。癌部位に強く発現する血管内皮増殖因子-1 が、癌における血管透過性を高め、EPR 効果を保つことを明らかにした。以上より、アテロコラーゲンを介した siRNA 送達法は、4つの論点 (抗癌効果、抗転移効果、安全性、化学療法と併用できる可能性) から優れた効果を示し、癌治療に適していることを証明した。本研究に対し、以下の3点について、試験を実施した。

1. 癌治療戦略において、核酸医薬品は、抗体医薬品に続く次世代医薬品として注目されている。核酸医薬品の臨床応用を実現するため、生体内で、核酸を分解酵素から保護しながら、標的組織へ特異的に送達する特別なシステム (DDS) が必須である。核酸を脂質二重膜などで取り囲むことや、化学修飾により核酸の安定性を高めるなどのいろいろな方法が開発されている。私たちは生体高分子アテロコラーゲンをを用いながら siRNA に特別な DDS を検討している。アテロコラーゲンは siRNA と静電的に結合し、生体内での siRNA の安定性を高め、標的癌組織への取り込みを促進する。核酸医薬品は、標的遺伝子の塩基配列に応じて簡便かつ迅速に設計でき、癌を含む難治性疾患の治療に大きな効果を発揮すると期待される。
2. 癌の分子標的治療は、癌の発症・進展に関する分子を特異的に狙い撃ちして治療を行う方法で、低分子阻害剤、抗体医薬、核酸医薬などが含まれる。癌細胞と正常細胞を無差別に攻撃する従来の化学療法に比べ、分子標的治療は、癌に特異的な分子をターゲットとして、その分子を過剰に発現している癌細胞を特異的に殺傷するので、正常組織に対する副作用が少ない利点がある。将来的には、患者個々の癌により最適なターゲットを見つけ、治療効果を最大限に高め、副作用を最小限に抑える医療の提供が期待される。
3. ホスホロチオエート修飾、2'-O-メチル化や LNAs (Locked nucleic acids) 修飾など siRNA の化学修飾によって、ヌクレアーゼ耐性が向上できることが報告されている。しかし、過剰な化学修飾が、siRNA の効力を減少させること、化学修飾 siRNA の合成コストが高いなどの問題点がある。又、siRNA の化学修飾が、副作用を引き起こすことも多い。例えば、LNA 修飾を含むオリゴヌクレオチドや siRNA をマウスに投与すると、用量依存的な肝臓毒性が出るということが報告されている。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	袁媛
試験担当者	主査  高橋雅英  曲國仲政  指導教授 門松 健治 			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. siRNA を含む核酸医薬品開発の現状と展望について、核酸化合物のデリバリー技術に触れながら、述べよ。
2. 癌における分子標的治療の意義について説明せよ。
3. siRNAの生体内安定性を維持するための化学修飾法とその特徴（長所・短所）を述べよ。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、分子生物学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。