

氏名・本籍	小野 公佳（岡山県）
学位の種類	博士（理工学）
報告番号	甲第 128 号
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項 該当者
論文題目	Injectable Gel Factory システムの創成と医療応用
審査委員	(主査) 教授 長濱 宏治 (副査) 教授 西方 敬人 (副査) 教授 藤井 敏司 (副査) 医師 谷口 泰造 (井上病院)

論文内容の要旨

インジェクタブルゲルは、生体適合性でかつ水を溶媒とし、温度や pH などの外部刺激に応答してゾル-ゲル転移を示すことで、生体内への注射投与を可能とするハイドロゲルである。従来のインジェクタブルゲルでは、移植細胞の低い生着率、低分子化合物（薬剤）の初期バーストなどによる制御不能な放出、変性によるタンパク質の活性低下が生じるという問題点が挙げられる。そのため、インジェクタブルゲル研究をさらに発展させ、医療応用につなげるためには、活性を維持したまま長期的に物質を担持し、ゲル内で機能させることを可能とする高機能なインジェクタブルゲルを設計することが重要な課題である。

そこで、本研究ではインジェクタブルゲルの「ゾル-ゲル転移を示し、様々な物質を担持可能であり、生体適合性を持つ」という特性を維持しつつ、上記の課題を解決可能なインジェクタブルゲルの開発を試みた。具体的には、従来のようにゲルネットワークの網目構造によって構築される内部空間に生理活性物質を担持する手法とは全く異なる、「担持する生理活性物質そのものをゲルの構成成分の一つとして組み込む」という手法を用いる。この手法は、担持物質を組み込むことでゲル内

部にて働くという、あたかも生体内に作られた工場のような特性を示すインジェクタブルゲルを創製可能なシステムである。本研究ではこのシステムを“Injectable Gel Factory”と名づけ、この Injectable Gel Factory システムを用いて新規インジェクタブルゲルの開発に取り組んだ。本コンセプトである “Injectable Gel Factory” に基づくインジェクタブルゲルを開発するためには、物理化学的性質やスケールが異なる様々な物質とマルチに相互作用して、それら物質を安定にゲル内に担持可能な基盤インジェクタブルゲルを設計する必要がある。そのため、サイズや化学的性質を問わず様々な分子を非特異的に強く吸着することが知られている、クレイナノ粒子 LAPONITE に着目した。この LAPONITE を従来のポリマーのみで構成されるインジェクタブルゲルに複合することで、上記の機能が付与された基盤インジェクタブルゲルを設計可能であると考え、本博士論文研究では、この LAPONITE と生体適合性かつ生分解性を示す両親媒性ポリマーである poly(lactide-*co*-glycolide)-*b*-poly(ethylene glycol)-*b*-poly(lactide-*co*-glycolide) (PLGA-PEG-PLGA) をナノレベルで複合した PLGA-PEG-PLGA/LAPONITE 複合インジェクタブルゲルを設計した。そして、本研究ではこのゲルを基盤材料として用いた異なる 3 タイプの新規インジェクタブルゲルの創製及び Injectable Gel Factory の概念実証に取り組んだ。

第 3 章ではゲルに複合した酵素 β -gal の働きによりゲル内でプロドラッグである 5-FU- β -gal から抗がん剤 5-FU を産生することで、長期間持続する抗腫瘍活性を示す EPT 用「タンパク質活性保持ゲル」を開発した。また、第 4 章では、ゲルに組み込んだ DFO と血管内皮細胞の働きにより、生体内にてゲル内部にホストと物質・情報の交換が可能な血管網を新生する「生体-ゲル間接続血管新生ゲル」、さらに第 5 章では、生体内に存在する生理活性物質をゲルの周辺からゲル内へと補給し、複合した細胞へと提供可能な組織再生用「自己補給ゲル」を開発した。

以上のように、本研究にて Injectable Gel Factory の概念の基づき設計したインジェクタブルゲルは、従来の薬物送達技術や組織工学技術、再生医療技術と比較しても、生体に対する高い効果を示した。したがって、本研究にて開発した三つのインジェクタブルゲルは薬物送達システムや再生医療、組織工学といった分野の発展にも貢献可能なバイオマテリアルとなることが期待される。さらに、基盤材料である LAPONITE 複合ゲルの構成成分である PLGA-PEG-PLGA 及び LAPONITE は、どちらも高い安全性を示すことが知られているため、Injectable Gel Factory は医療応用可能なシステムとなり得る。

審査結果の要旨

申請者は、生理活性物質をゲルのビルディングブロックとして捉えることで、生理活性物質を構成成分として組込んだインジェクタブルゲルを設計し、生理活性物質をゲル内部で機能させることでゲル全体に生体制御機能を発現させる新規概念 **Injectable Gel Factory** を提案した。本概念を実現しうる独自の基盤インジェクタブルゲルとして、**PLGA-PEG-PLGA** と **LAPONITE** の複合ゲルを設計し、それぞれ異なる生理活性物質を組込んだ 3 種類のインジェクタブルゲルを開発し、それらの物性や生体制御機能を評価することにより、**Injectable Gel Factory** の概念実証を試みた。その結果、 **β -galactosidase** を組込んだゲルは、腫瘍局所でプロドラッグ **5-FU- β -gal** から抗がん剤 **5-FU** を産生し、副作用なく高い抗腫瘍活性を長期的に持続することを実証した。また、**deferoxamine** と血管内皮細胞を組込んだゲルはホストの血管と連結した血管網を新生し、ホストと物質や情報の交換が可能な反応場をもつゲルになることを実証した。さらに、生体に投与した基盤ゲルが生体内で多種多様な生理活性物質を構成成分として自発的に組込むことを利用し、組織と類似の細胞外環境をもつゲルを作製することに成功し、大きく損傷した骨格筋組織を再生できることを実証した。以上の成果は、インジェクタブルゲルを用いた新たな治療法への応用が期待されるのみならず、機能性ゲル創出のための新しい設計指針を提供するものであり、学術的にも重要な知見を示した。さらに本研究は、高い安全性と機能を両立するバイオマテリアルとして産業界からも注目されており、社会的にも意義深い。これらの研究成果は、国際学術誌 3 編に掲載され、国際学会などでも数多く発表されており、国内外で高い評価を受けている。

令和 5 年 1 月 27 日、本学の学位規程に従い公開講演会を行い、本論文に関する説明と質疑応答を行った。申請者の説明はきわめて明快であり、応答内容も十分満足できるものであった。

以上により下記審査委員は本論文提出者（小野公佳）の博士論文の審査、試験及び学力の認定を行った結果、本論文提出者が博士（理工学）の学位を授与せられるに充分なる資格をもつものであると認める。