

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 344 号	氏 名	唐 卿
審査委員	主査 辻 明彦 副査 松木 均 副査 長宗秀明		
学位論文題目 A trial for the construction of a novel drug-delivery system against HER2-positive cancer cells using anti-HER2 recombinant antibody (抗HER2組換え抗体を用いたHER2陽性ガン細胞に対する新規薬剤送達システムの作製の試み)			
審査結果の要旨 本論文は、特定の細胞や組織に薬剤を特異的かつ効率的に送り届けるドラッグデリバリーシステム (DDS) の一つとして、DDS 薬剤キャリアー表面に標的化分子を固定するために有用なペプチド転移酵素 sortase A (srtA) を応用して抗 HER2 組換え抗体で表面修飾された DDS 薬剤キャリアーを調製し、HER2 発現陽性の癌細胞を狙い撃ちできる癌治療用 DDS の開発を試みたものである。 本論文において、著者は先ず、HER2 に特異的に結合する抗体医薬品として利用される Trastuzumab の重鎖及び軽鎖の可変領域を持つヒト型 Fab 抗体、及び両可変領域の構造をスペーサーで連結した 2 種類の本鎖可変領域抗体 (scFv) につきそれぞれ、Fab 抗体の重鎖ヒンジ領域 C 末端側及び scFv 分子の C 末端側に srtA の転移認識配列を融合発現させた srtA 基質分子を設計し、それぞれ CHO 細胞及び大腸菌で発現精製した。次にそれらの HER2 認識性を検討し、標的化分子としては Fab が効率的かつ効果的であることを確認した。さらに、抗癌剤や癌細胞死誘導可能な毒素分子を封入するための DDS 薬剤キャリアーのリポソームに、srtA の受容認識配列を持つリポペプチドを安定的かつ効率的に導入する手法を確立した。このリポソームに対して srtA を用いてモデルタンパク質の緑色蛍光タンパク質の転移反応を行って転移反応条件を設定し、さらに Trastuzumab 由来の Fab で表面修飾を行った蛍光標識化リポソームを HER2 強発現細胞へ標的化させることにも成功している。 以上、本研究結果は HER2 を標的とする DDS 開発のために重要な基礎情報を与えるだけでなく、他の分子を認識する標的化分子による異なる種類の癌治療用 DDS の開発にも繋がる重要な情報を与えるものであり、本論文は博士 (工学) の学位に値するものと判定する。			