

氏 名	周 聖力 (ZHOU SHENGLI)		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	統合科学		
学位授与番号	博甲第	7 1 6 1	号
学位授与の日付	2 0 2 4 年 9 月 2 5 日		
学位授与の要件	ヘルスシステム統合科学研究科          ヘルスシステム統合科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	Application of novel tumor-homing peptide-modified magnetic nanoparticles for magnetic hyperthermia and tumor cell detection (腫瘍ホーミングペプチド修飾磁性ナノ粒子の磁気温熱療法および腫瘍検出への応用)		
論文審査委員	教授 井出 徹	教授 大槻 高史	准教授 渡邊 和則
学位論文内容の要旨			
<p><b>Chapter 1. In vitro study of tumor-homing peptide-modified magnetic nanoparticles for magnetic hyperthermia</b></p> <p>In the chapter one, we designed and synthesized THP-MNPs, PL1-MNPs and PL3-MNPs, two tumor homing peptide (THP) modified magnetic nanoparticles (MNPs). Characterization and cell-specificity experiments were performed to identify PL3-MNPs with high specificity for the U87MG cell line, and <i>in vitro</i> results showed that even a low concentration of PL3-MNPs (100 µg/mL) exerted excellent magnetic hyperthermia performance.</p> <p><b>Chapter 2. Magnetic nanoparticles dual-loaded with pro-apoptotic and tumor-homing peptides for targeted therapy</b></p> <p>To enhance the therapeutic effect of PL3-MNPs for cancer therapy, we designed Bim-N1C2-PL3, a fusion peptide consisting of a minimized apoptosis-inducing peptide, Bim-N1C2, together with PL3. Bim-N1C2-PL3 is linked to MNPs through the sulfhydryl group of cysteine to maximize the potential for intracellular release. The apoptotic efficiency of Bim-N1C2-PL3-MNPs exceeded 42% when then MNP concentrations above 100 µg/mL. We expect that the killing efficiency of cancer cells after applying an AC magnetic field will be further enhanced.</p> <p><b>Chapter 3. Development of a tumor detection method utilizing tumor-homing peptide-modified magnetic nanoparticles</b></p> <p>Cell-bound MNPs make a smaller increase in the intensity of the detected magnetic signal because of a decrease in Brownian relaxation time. This chapter provided a novel method for tumor detection by the use of the difference in specificity of THP-MNPs. The change in signal intensities of THP-MNPs in different cell suspensions were determined by HTS-SQUID AC magnetometer. The results demonstrated that detected magnetic intensities of THP-MNPs mixed with cancer cells suspension were lower compared to normal cells.</p> <p><b>Chapter 4. Configuration of two cysteine residues in a ring within a stapled Bim peptide affects the secondary structure and apoptotic activity</b></p> <p>In Chapter 4, we described the effect of changes in the secondary structure of the apoptotic peptide Bim on biological activity. We found that the content of the alpha helix of Bim is positively correlated with its apoptotic capacity.</p>			

## 論文審査結果の要旨

本研究では、磁気ハイパーサーミアのための腫瘍ホーミングペプチド修飾磁性ナノ粒子の開発が行われた。まず、腫瘍ホーミングペプチドである PL1、PL3 を担持した磁性ナノ粒子 (MNP) の設計と合成を行った。合成した PL1-MNP と PL3-MNP の細胞特異性を調べたところ、特に PL3-MNP が U87MG がん細胞株に対して高い特異性を有することが示された。投与濃度を検討しながらがん細胞に投与することによって、PL3-MNP で優れた磁気ハイパーサーミア効果を観測することができた。さらに、がん細胞を死滅させる能力を高めるために、アポトーシス誘導ペプチド Bim と PL3 との融合ペプチド Bim-N1C2-PL3 を設計し、MNP に付加する検討を行った。Bim-N1C2-PL3 はジスルフィド結合を介して MNP に連結され、細胞内の還元的環境において放出されるはずの設計である。改良型の MNP で交流磁場印加後のがん細胞の殺傷効率はさらに高まることが期待される。本研究では、磁気ハイパーサーミアの研究に加え、がん細胞の磁気検出に PL3-MNP などが利用できるかも調べ、磁気検出を実証することができた。

これらの研究成果は、バイオ・創薬研究において有用な知見と技術を提供するものだと考え、学位審査委員会は学位論文の内容、による発表内容等を総合的に判断し、本論文は博士（統合科学）に値するものと判定した。