

論文審査の結果の要旨

生体膜は、細胞という生体を構成する最小単位を形成する境界の役割を担っている。従って、生体膜の機能を解明する、特に膜タンパク質を介したシグナル伝達等が生体膜に多くの機能を付すことを明らかにすることは、生命現象を解明する上で重要である。生体膜には、数多くの膜タンパク質が存在する。そこで、本論文では、膜タンパク質の機能解明においては、系を単純化する目的から人工的な脂質二重膜、又はリポソームと呼ばれる脂質二重膜からなる小胞を用いて、生体膜及び生体膜親和性物質の機能解明を行い、それから医療への応用を展開している。

本論文は、第一章「序論」、第二章「生体膜親和性物質の機能解明」、第三章「生体膜に作用する物質の機能解明」、第四章「生体膜の接着機能及び医療への応用」、第五章「総括」、から構成されている。第二章では、膜融合の脂質二重膜の役割を解明するため巨大リポソーム (GUV) の内部に微小リポソーム (SUV) を内包させ、それが外界からの刺激に反応するというエクソサイトーシスを引き起こす人工系 (人工エクソサイトーシス系) の作製に成功し、カルシウムイオノフォアである *ionomycin* を用いて GUV 内にカルシウムイオンの流入を観察することに成功している。

第三章では、生体膜に作用する物質の、細胞が有する機能への影響について検討している。生体膜に作用する物質として、酵母等の菌が生産するバイオサーファクタントに着目し、生体膜への影響、及び生体反応に対する影響を評価した。マスト細胞 (RBL-2H3 細胞) を用いて、バイオサーファクタントであるマンノシルエリスリトール脂質 (MEL) を添加した際の細胞内カルシウム濃度への影響、炎症性メディエーター放出への影響をカルシウム指示薬による蛍光変化及び ELISA 法を用いた β -ヘキソサミニダーゼ (炎症性メディエーター放出 (TNF- α 、LTC₄ 等) の際の指標物質として知られている) 等の放出量を測定した。その結果、MEL の添加により、細胞内のカルシウム濃度は、非処置の細胞に比べ低くなること並びに β -ヘキソサミニダーゼ、TNF- α 及び LTC₄ の放出量が減少することを見出した。

第四章では、生体膜へ特異的に接着する物質、ヒアルロン酸及びヒアルロン酸をリガンドとする CD44 に関して、ヒアルロン酸濃度依存的に抗 CD44 抗体の胸膜中皮腫細胞への接着を阻害すること、つまりヒアルロン酸及びヒアルロン酸修飾リポソームが胸膜中皮腫細胞へ接着することを検証している。さらに、胸膜中皮腫の新たな治療法の開発を目的として、ヒアルロン酸と CD44 との接着を薬剤のデリバリーシステムへ応用した。具体的には、胸膜中皮腫細胞および胸膜中皮腫モデルマウス) に対して、ホウ素製剤 (ヒアルロン酸修飾ホウ素ナノデバイス (HA-BND-S) を投与し、中性子を照射後、細胞生存率は減少し、また、*in vivo* 試験では、観察期間 (胸膜中皮腫細胞接種後 28 日目) を終了した段階で、全例が生存させることに成功した (対照群は胸膜中皮細胞接種後約 18 日前後で死亡)。また、剖検を行ったところ、5 例中 3 例において、腫瘍が認められなかったことから、本手法は胸膜中皮腫への有望な治療法になることが期待される。

笹井氏が提出した学位論文の審査会は、平成25年6月14日午後6時から1時間半にわたって、学習院大学理学部南7号館9階セミナー室で開催された。上記3名の試験担当者によって、当該論文の内容およびこれに関する分野の学識ならびに生命科学全般にわたる学力について、詳細な質疑応答形式による口頭試験を行った。

生体膜には様々なシグナル伝達の仕組みが組み込まれており、これらを理解し人工モデルで再現することは、その機能を明らかにするだけでなく、医療への応用にも繋がる。少子高齢化を迎える我が国では、医療技術の発展は必須であることから、本論文で見出された生体膜親和性物質の機能解明と医療への応用は、今後の高度な医療技術の発展に大きく貢献するものと考えられる。

以上の理由により、本論文は学位論文として十分な内容であり、博士（理学）の学位を授与するのにふさわしいものと認める。

論文審査委員： 主査 中 村 浩 之 教授
馬 淵 一 誠 教授
岡 田 哲 二 教授