

学位授与番号：乙 3 1 1 8 号

氏 名：藤田 雄

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 4 月 22 日

学位論文名：

肺がんに対する新規 RNAi プラットフォームを用いた吸入治療を可能にする  
DDS 技術

主論文名：

**A novel platform to enable inhaled naked RNAi medicine for lung cancer.**

（肺がんに対する新規 RNAi プラットフォームを用いた吸入治療を可能にする  
DDS 技術）

学位審査委員長：教授 吉田清嗣

学位審査委員：教授 馬目佳信 教授 相羽恵介

# 論文要旨

論文提出者名	藤田 雄                      指導教授名 桑野和善
<p>主論文題名 A novel platform to enable inhaled naked RNAi medicine for lung cancer (肺がんに対する新規RNAiプラットフォームを用いた吸入治療を可能にするDDS技術)</p> <p>Yu Fujita, Fumitaka Takeshita, Takayuki Mizutani, Tadaaki Ohgi, Kazuyoshi Kuwano, and Takahiro Ochiya</p> <p>Scientific Reports 2013 Nov 25;3:3325 doi: 10.1038/srep03325</p> <p>低分子干渉RNA (siRNA) に基づく治療技術はヒトへの応用が検討されており、従来の治療法と比べ、特定のmRNAを特異的に分解する優れた技術として注目されている。一方で、siRNAは核酸であり生体内で分解するなどの、臨床応用前に克服しなければならない問題も存在する。</p> <p>これらを解決するために、我々は、体内で安定性が高く、免疫原性が弱く、細胞傷害性が低い、効率的な細胞内輸送が可能な新しい核酸医薬 (PnkRNA™、nkRNA®) を開発している。今回我々はマウスにおいて、全身投与より薬剤を安定的に送達できる経気道吸入投与方法を用いることにより、デリバリー試薬を使わず新規核酸医薬を肺がん細胞にRNA干渉を誘導することを可能にした。肺がんの治療標的として選択した薬剤耐性遺伝子ribophorin II (RPN2) に対するRPN2-PnkRNAは、デリバリー試薬を用いずに、正常肺組織への毒性なしに腫瘍増殖を効率的に抑制することを示した。以上の結果から、経気道吸入投与による新規プラットフォームを用いた治療戦略は、肺がん治療において安全で実現性の高い新しい治療技術だと考えられる。</p>	

## 論文審査の結果の要旨

藤田雄氏の学位申請論文は主論文1編、参考論文2編からなり、主論文は「A novel platform to enable inhaled naked RNAi medicine for lung cancer」という題名の英文論文で、2013年のScientific Reports誌に掲載された。以下、審査委員会の審査結果を報告する。

平成27年4月8日、馬目佳信教授、相羽恵介教授ご臨席のもと、公開学位審査会を開催し、藤田氏による研究概要の発表に続いて口頭試験を行った。席上、

- 本実験で用いられたA549肺がん細胞株は尾静脈から接種すると肺にのみ生着するのか？
- なぜデリバリー試薬なしにnaked RNAiが経気道吸入によって細胞に取り込まれるのか？
- 本実験で遺伝子発現抑制の標的となっているRPN2の機能は何か？
- RPN2の細胞内における発現部位はどのようなパターンを示すのか？
- デリバリー試薬はヒトにおいても細胞毒性が見られるのか？
- 細胞増殖のフェーズによる核酸医薬の取り込み効率の違いはあるのか？
- 実臨床に向けての最大の課題は何か？

など多くの質問があり、藤田氏は実際に研究を行った国立がんセンターで進んでいるフェーズスタディなど最先端の周辺情報も交えながら的確に回答し、活発な議論がなされた。

その後、馬目、相羽両教授と慎重審議の結果、本論文はがんにおける核酸医薬を用いた、腫瘍組織に限定的かつ非侵襲的に治療効果を発揮することが可能だと考えられる新たな分子標的治療戦略の端緒となる研究であり、学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第である。