

## 論文内容の要旨

### 博士論文題目

Development of X-ray Sensitizer Based on Metal-Bearing Star Polymer for X-ray Sensitizing Therapy

(X線増感がん治療を目指した金属含有星型ポリマーに基づくX線増感剤の開発)

### 氏名

Ahmad Kusumaatmaja

(論文内容の要旨)

放射線療法はX線などの電離放射線を用いる治療法であり、X線は放射線源として最も広く用いられている。腫瘍に対する典型的な治療はほぼ致死量に相当する2Gyの線量の分割照射を繰り返し、計60~80Gyの照射を行う。そのため、このような大線量の照射により、様々な副作用を患者に及ぼす。このような副作用を抑える方法として、ある種のX線を吸収する材料(X線増感剤)を用いることで特定の部位にのみ放射線の効果を増大する方法が考えられる。このようなX線増感剤を用いることで、少ない照射線量で腫瘍細胞を殺傷することができると期待される。X線増感剤の候補化合物として、X線吸収効率が高い重金属を含有する化合物が挙げられる。しかしながら、重金属は一般に高い毒性が懸念される。本論文では希土類金属であるユーロピウム(Eu)と星型ポリマーを組み合わせたX線増感剤の開発を行った。また、Euは高い発光特性を持つ元素としても知られており、Euを用いた化合物はがん治療のX線増感剤としてのみならず、がんの診断用薬剤としての利用も期待できる。

星型ポリマーの合成法として、ハロゲン末端を持つリビングポリマー(マクロ開始剤)からジビニルモノマーを重合させる方法を用いた。この際にEu(III)の配位子となるモノマーを共重合し、その後にEu(III)を導入する方法(逐次導入法)とEu(III)を側鎖に持つモノマーを共重合する方法(同時導入法)を検討した。星型ポリマーの収率は逐次導入法の方が高かったが、Eu(III)の導入率は同時導入法の方が高く、逐次導入法の約80倍の導入効率で

Eu (III) が星型ポリマーに導入できることを明らかにした。この同時導入法を用い、水溶性ポリマーであるポリエチレンオキシド (PEO) をマクロ開始剤として、水に不溶な Eu (III) 錯体を導入すると、水に可溶な Eu (III) 含有星型ポリマー (Eu-PEO star) を得ることができた。さらに、この Eu-PEO star は水に対しても高い安定性を示し、水中において 1 ヶ月以上分解することなくポリマー中に保持されることがわかった。

得られた Eu (III) 含有星型ポリマーは強い蛍光性を有していた。塩化メチレン中における Eu-PEO star の蛍光スペクトルは対応する Eu (III) 錯体の塩化メチレン中の蛍光スペクトルに非常に近く、蛍光寿命、蛍光量子収率も近いことから、Eu-PEO star 中における Eu (III) の配位環境は対応する Eu (III) 錯体と同様の環境であることが分かった。また、水中、重水中における蛍光スペクトルも塩化メチレン中のものと同様であること、水中、重水中における蛍光量子収率が同じであることから、Eu-PEO star の核は疎水的環境にあり、水中における安定性の由来となっていることが示唆された。

Eu-PEO star の X 線増感能を DNA の切断試験により評価した。pDNA と Eu-PEO star を混合し、X 線を照射すると、Eu-PEO star がいない場合に比べて最大で約 2.5 倍効率的に pDNA が切断された。このことから Eu-PEO star の X 線増感能が示された。

以上のように、本論文では、(1) 重金属含有星型ポリマーの簡便かつ効率的な合成を確立し、(2) 核の Eu 錯体の光学特性を明らかにし、(3) Eu 含有星型ポリマーが X 線増感能を有することが明らかにされている。本研究は機能性高分子材料、金属錯体化学の分野に新しい知見を与えるのみならず、X 線増感治療という新しい放射線療法の可能性を提案するものと期待される。

(論文審査結果の要旨)

放射線療法においては、一般に致死量以上の放射線を腫瘍部位に繰り返し照射する。そのため、副作用も強く、患者に与える負担は大きい。この問題を解決するために、X線を吸収し、少ないX線照射量でも効率的にがん組織を殺傷するX線増感剤を考えた。本研究では、X線増感能が期待できる重金属に着目し、安定な化合物として利用できるようにポリマーと組み合わせたX線増感剤の開発を目的として研究に取り組み、以下の成果を得た。

1. ユーロピウム [Eu (III)] 錯体を核に有する星型ポリマーを得るための適切な合成方法を見出した。Eu (III) への配位子となるモノマーを共重合した後に Eu (III) を導入する方法 (逐次導入法) よりも、配位子モノマーを先に配位させた Eu (III) 錯体モノマーを直接導入する方法 (同時導入法) の方が Eu (III) の導入効率が 80 倍高いことを明らかにした。また、水溶性ポリマーと組み合わせることで水に不溶な Eu (III) 錯体を可溶化することに成功した。さらに、この水溶性 Eu (III) 含有星型ポリマーは水中で 1 ヶ月以上安定であることを示した。
2. 合成した Eu (III) 含有星型ポリマー (Eu-PEO star) は強い蛍光性を有しており、その光学特性を明らかにした。有機溶媒中における Eu-PEO star の蛍光スペクトルは対応する Eu (III) 錯体モノマーと同様のスペクトルを示し、蛍光量子収率もほぼ同等であった。また、水中においても蛍光量子収率が約 20% となり、簡便な合成方法で比較的高い蛍光量子収率を持つ蛍光色素が得られることを明らかにした。この Eu-PEO star の水中における安定性について、核が疎水的環境に置かれ水分子の進入を抑える星形ポリマーの特性に基づき考察した。
3. Eu-PEO star の X 線増感能を DNA の切断試験により評価した。pDNA と Eu-PEO star を混合し、X 線を照射すると、Eu-PEO star がいない場合に比べて最大で約 2.5 倍効率的に pDNA が切断された。このことから確かに Eu-PEO star は X 線増感能を有していることを実証した。

以上のように、本論文では比較的簡単な合成方法により水溶性で水に対して

安定な金属含有星型ポリマーを創成した。この Eu (III) 含有星型ポリマーは照射する光の種類により蛍光色素、X線増感剤と異なる役割を果たすことを実証した。本研究の成果は、機能性高分子材料、金属錯体化学の分野に新しい知見を与えるのみならず、X線増感治療という新しい放射線療法の可能性を提案するものであり、高い貢献が認められる。よって審査委員一同は本論文が博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認めた。