

Title	光熱免疫療法のための生物模倣ナノ複合体の開発
Author(s)	NINA, SANG
Citation	
Issue Date	2026-03
Type	Thesis or Dissertation
Text version	ETD
URL	https://hdl.handle.net/10119/20600
Rights	
Description	Supervisor: 都 英次郎, 先端科学技術研究科, 博士

氏名	SANG, Nina		
学位の種類	博士（マテリアルサイエンス）		
学位記番号	博材第 630 号		
学位授与年月日	令和 8 年 3 月 25 日		
論文題目	Development of Biomimetic Nanocomplexes for Cancer Photothermal Immunotherapy		
論文審査委員	都 英次郎	北陸先端科学技術大学院大学	教授
	栗澤 元一	同	教授
	松村 和明	同	教授
	山口 拓実	同	准教授
	高谷 直樹	筑波大学	教授

論文の内容の要旨

Cancer remains one of the leading causes of human mortality, resulting in nearly ten million deaths each year. According to global statistics, approximately one in ten people die from cancer, and this proportion continues to rise. The high incidence and fatality rates of cancer impose a heavy economic burden on families and public healthcare systems and represent a major barrier to the extension of human lifespan. Although conventional treatment modalities—including surgery, radiotherapy, chemotherapy, endocrine therapy, and immunotherapy—have achieved certain efficacy in early-stage or non-metastatic tumors, challenges such as drug resistance, recurrence, and metastasis persist, keeping the mortality rate alarmingly high. Therefore, developing more effective therapeutic strategies to achieve complete tumor eradication, suppress metastasis, and prolong patient survival remains of great significance.

In recent years, photothermal immunotherapy (PTI) which integrates photothermal therapy (PTT) with immunotherapy—has emerged as a highly promising strategy for the treatment of malignant tumors. PTT employs materials with high photothermal conversion efficiency to convert near-infrared (NIR) light energy into heat, thereby enabling localized ablation of tumor tissues. However, even materials with excellent photothermal properties, such as carbon nanotubes and liquid metals, suffer from poor solubility, strong aggregation tendency, and lack of efficient tumor-targeted delivery, which greatly hinder their biomedical applications. To address these

challenges, biomimetic membrane modification has been proposed as an effective approach. Coating photothermal materials with biologically derived membranes rich in phospholipids and proteins (e.g., cell membranes or plasma membranes) can markedly improve their dispersibility and biocompatibility, while conferring immune evasion and active tumor-targeting capabilities—thereby enhancing their therapeutic performance and in vivo stability.

Furthermore, the construction of biomimetic nanoplatfoms provides new opportunities for multimodal synergistic therapy. When combined with chemotherapy, these platforms can improve the selective delivery and antitumor efficacy of drugs. When integrated with immunotherapy, they can effectively activate and sustain systemic antitumor immune responses, induce long-term immune memory, and consequently inhibit tumor recurrence and metastasis. Based on these insights, This dissertation focuses on the construction of multifunctional nanoplatfoms based on biomimetic strategies, aiming to enhance tumor targeting, therapeutic efficacy, and immune activation through photothermal–immunotherapy synergy. A series of multimodal nanocomplexes derived from carbon-based and liquid metal (LM) materials were systematically developed for effective cancer treatment.

In the first part, a tumor cell–membrane–coated biomimetic carbon nano horn (CNH) nanoplatfom loaded with paclitaxel (PTX) was fabricated to achieve combined photothermal therapy, chemotherapy, and immunotherapy for colorectal cancer. The platform exhibited excellent photothermal conversion efficiency under near-infrared irradiation, enabling light-controlled drug release and precise tumor ablation. Moreover, the membrane coating markedly improved colloidal stability, immune evasion, and tumor-targeting capability, while its intrinsic components helped activate certain antitumor immune responses.

In the second part, a bacteria-membrane–wrapped liquid metal (LM) nanosystem was developed, which effectively improved LM dispersibility and reduced aggregation. Taking advantage of the bacterial membrane’s adjuvant properties, this system significantly amplified

immune activation and enhanced photothermal performance. The nanoplatform promoted dendritic-cell maturation and antigen presentation, strengthened systemic antitumor immunity, and achieved efficient tumor eradication and long-term immune protection through photothermal-immunomodulatory synergy.

In the third part, a whole-blood-camouflaged LM nanoplatform (B-LM-DMX- α CD25) was designed by co-loading the STING agonist DMXAA and anti-CD25 antibody for efficient photothermal immunotherapy of triple-negative breast cancer (TNBC). This multifunctional system integrated Treg depletion, PTT-induced immunogenic cell death (ICD), and STING activation within a single nanoplatform, achieving cascade amplification of antitumor immunity. The coordinated mechanism effectively reprogrammed the immunosuppressive tumor microenvironment, resulting in complete regression of orthotopic TNBC and significant inhibition of lung metastasis.

In summary, this dissertation proposes a systematic design strategy for biomimetic functional nanoplatforms that integrate photothermal effects with immune modulation, providing a new theoretical and technological foundation for the development of efficient, controllable, and low-toxicity cancer therapies.

Keywords: Cancer therapy, Biomimetic nanoplatforms, Photothermal immunotherapy, Carbon nanohorns; Liquid metal nanoparticles.

論文審査の結果の要旨

がん治療における最大の課題は、治療抵抗性、腫瘍再発、遠隔転移の克服である。現在も多くの治療法が存在するものの、依然として完全な腫瘍根絶と長期生存を実現する安全かつ効果的ながん治療法の確立が求められている。本論文では、これらの課題に対応するための新たな治療戦略として、生体模倣膜戦略に基づく多機能ナノプラットフォームを用いた光熱免疫療法を提案する。本療法は、1) 高効率な光熱変換による精密な腫瘍焼灼、2) 生体膜コーティングによる優れた腫瘍標的能と免疫回避性、3) 免疫系の活性化による腫瘍再発・転移の抑制、を特徴とする。これにより、従来の治療法では達成困難であった原発腫瘍の完全退縮と転移抑制の両立が可能となり、革新的ながん治療法としての可能性が示された。

さらに本研究では、独自のアプローチにより、カーボンナノホーンおよび液体金属という高性能光熱材料の多機能化を実現した。第一に、がん細胞膜でコーティングしたカーボンナノホーンにパ

クリタキセルを搭載することで、光熱療法・化学療法・免疫療法の三位一体治療を達成した。第二に、細菌膜で被覆した液体金属ナノシステムを開発し、細菌膜自体が持つアジュバント特性を活用することで、外来性アジュバント不要の免疫増幅を実現した。第三に、全血でカモフラージュした液体金属プラットフォームに STING アゴニストと抗 CD25 抗体を共担持させ、制御性 T 細胞の除去、光熱誘導性免疫原性細胞死、自然免疫活性化を単一ナノプラットフォーム内で統合し、トリプルネガティブ乳がんの完全退縮と肺転移の著明な抑制を達成した。これらの成果は、基礎研究から応用展開に至るまで、生体模倣戦略とナノバイオ技術の融合によるがん治療の新たな地平を拓くものである。

本研究成果の一部は、筆頭著者として材料科学系のトップジャーナル「**Advanced Composites and Hybrid Materials**」誌 (IF₂₀₂₄ = 21.8) ならびに「**Small Science**」誌 (IF₂₀₂₄ = 11.1、バックカバーに選出) に採択されている。さらに、生物材料系の新興旗艦ジャーナル「**Cell Biomaterials**」誌にも共著論文が掲載されており、国際シンポジウムにおいて最優秀ポスター賞を受賞するなど、高い学術的評価を得ている。

以上、本論文は、今回開発した生体模倣ナノ複合材料が革新的ながん光熱免疫療法の基盤技術となり得ることを示すだけでなく、腫瘍免疫学、ナノマテリアル工学、光熱療法といった幅広い研究分野における材料設計の新たな方向性を提示するものである。特に、多様な生体膜（腫瘍細胞膜、細菌膜、全血）を目的に応じて使い分け、それぞれ異なる生物学的機能を付与するモジュラー設計戦略は、従来の化学的・物理的表面修飾法を超える概念的進歩を示しており、学術的意義は極めて高い。よって、本論文は博士（マテリアルサイエンス）の学位論文として十分に価値あるものと認めた。