

Title	多次元がん療法のための腫瘍内細菌 Cutibacterium acnes-酸化グラフェンナノ複合体の創出
Author(s)	CHINTALAPATI SAI VIMALA VEERA SOUDAMINI
Citation	
Issue Date	2025-09
Type	Thesis or Dissertation
Text version	ETD
URL	http://hdl.handle.net/10119/20085
Rights	
Description	Supervisor: 都 英次郎, 先端科学技術研究科, 博士

氏 名	Soudamini Chintalapati Sai Vimala Veera
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 612 号
学 位 授 与 年 月 日	令和 7 年 9 月 24 日
論 文 題 目	Intratumor bacterium <i>Cutibacterium acnes</i> -functionalized graphene oxide nanocomplexes for cancer photothermo-chemo-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
	弓場 英司 大阪公立大学 大学院工学研究科 准教授

論文の内容の要旨

The traditional perception of intratumoral bacteria as harmful agents that contribute to cancer progression and metastasis is being increasingly challenged by emerging evidence suggesting their potential therapeutic value. This thesis explores the underappreciated anticancer potential of bacteria isolated from the tumor microenvironment and aims to redefine their role from passive residents or malignancy promoters to active therapeutic agents. During a broader investigation into bacterial anticancer properties, three bacterial strains, *Cutibacterium acnes*, *Acinetobacter radioresistens*, and *Bacillus thuringiensis*, were isolated from tumor tissues and evaluated for their tumor-suppressive capabilities. Among them, *C. acnes*, a non-pathogenic anaerobe from the Propionibacteriaceae family, exhibited superior tumor growth inhibition when administered intravenously in murine models. Histological and molecular analyses indicated immune cell infiltration and activation in response to the bacterial presence, suggesting that *C. acnes* exerts its antitumor effects, at least in part, through immune stimulation. Moreover, colony assays confirmed its specific localization within the hypoxic tumor microenvironment, reinforcing its natural tumor-homing ability and biocompatibility.

Despite its promise, monotherapy with *C. acnes* did not achieve complete tumor regression. It could only facilitate tumor growth suppression, underscoring the need for a multimodal approach to tackle cancer's complexity. To address this, the study integrated bacterial immunotherapy with nanotechnology and chemotherapy. Leveraging the amphiphilic and immunogenic nature of bacterial components, a nanohybrid platform was developed by functionalizing graphene oxide (GO) with *C. acnes* biomolecules and loading it with camptothecin (CPT), a hydrophobic chemotherapeutic agent. The resulting CPT-CA-GO complex exhibited improved aqueous dispersibility and was designed to exploit GO's photothermal properties upon near-infrared (NIR) laser exposure. Upon systemic administration and targeted irradiation, this multifunctional

nanocomposite facilitated enhanced tumor accumulation, localized heating, chemotherapeutic drug release, and immune system activation, collectively contributing to marked tumor suppression.

This thesis highlights two major insights: first, that certain intratumoral bacteria possess intrinsic therapeutic properties and can serve as safe, cost-effective agents for immunomodulation; and second, that combining biologically derived agents with smart nanomaterials and classical drugs can synergistically enhance therapeutic outcomes. By avoiding genetically modified organisms and relying instead on naturally occurring bacterial strains, this approach offers translational promise with fewer biosafety concerns. Overall, the study presents a novel paradigm in cancer therapy, where intratumoral bacteria, once considered merely opportunistic or pathogenic, are re-envisioned as key elements in a multimodal therapeutic arsenal. These findings not only expand the landscape of oncolytic and immunotherapeutic strategies but also encourage the broader scientific community to revisit the tumor microbiome as a resource for cancer treatment innovation.

Keywords: Cancer, tumor-isolated bacteria, tumor suppression, immunology, Hybrid nanoarchitectonics, photothermal therapy, graphene oxide, drug delivery

論文審査の結果の要旨

がん治療における二大課題は、副作用の軽減と治療コストの削減である。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、腫瘍由来の *Cutibacterium acnes* を用いた細菌療法を提案する。本菌は、1) 簡便に大量培養可能であること、2) 嫌気性の性質により腫瘍微小環境を特異的に標的とし、従来の化学療法薬と比べて副作用が少ないことを特徴とする。また、本療法は免疫系を活性化させ、免疫細胞が腫瘍組織内に浸潤して「免疫ハブ」を形成し、がん細胞を選択的に破壊するという治療メカニズムを提供する。これにより、安全性とコストパフォーマンスの高い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、*Cutibacterium acnes* の細胞成分を利用したグラフェン酸化物 (Graphene Oxide: GO) の多機能化を実現した。これにより、GO の水分散性、薬物搭載能力、光熱変換効率、および治療における免疫原性が大幅に向上し、光熱療法と化学免疫療法の両立が可能となった。本手法は、単純な超音波処理による一工程であり、培養培地などの最小限の資源で実施可能なため、費用対効果に優れ、大量生産にも適している。これらの成果は、基礎研究から応用展開に至るまで、材料設計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「**Carbon**」誌 (IF₂₀₂₅ = 11.6) ならびに生物・薬学系の国際ジャーナル「**Biomedicine & Pharmacotherapy**」誌 (IF₂₀₂₅ = 7.5)、生物材料系ジャーナルの最高峰「**Cell Biomaterials**」誌 (Nature 姉妹誌と同等レベルに格付けされている Cell Press の新興旗艦ジャーナル) に採択されている。さらに、当該研究成果は本学のプレスリリースに掲載されたのみならず、数多くの情報メディアにおいても注目の論文として取り上げられている。

以上、本論文は、今回開発した機能性複合材料が革新的ながん診断・治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、微生物学、ナノテクノロジー、光学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示すものであり、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。