

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	ホウ素中性子捕捉療法薬剤を志向した多機能性ホウ素含有ポリマーの創製
Title(English)	
著者(和文)	米岡修一郎
Author(English)	Shuichiro Yoneoka
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11196号, 授与年月日:2019年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:塚原 剛彦,大貫 敏彦,林崎 規託,片淵 竜也,松本 義久
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11196号, Conferred date:2019/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： 融合理工学 系
Department of, Graduate major in 原子核工学 コース
学生氏名： 米岡 修一郎
Student's Name

申請学位 (専攻分野)： 博士 (工学)
Academic Degree Requested Doctor of
指導教員 (主)： 塚原 剛彦
Academic Supervisor(main)
指導教員 (副)：
Academic Supervisor(sub)

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は「ホウ素中性子捕捉療法薬剤を志向した多機能性ホウ素含有ポリマーの創製」と題し、全 5 章から構成される。

第 1 章「緒言」では、日本のがんの現状と課題及び次世代のがん治療法としてのホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の有用性について触れ、sodium borocaptate (BSH)や boronophenylalanine (BPA)などの既存のホウ素薬剤研究の歴史を概説しつつ、ホウ素薬剤の能力向上が喫緊の課題であること、特に、腫瘍内での滞在性向上、腫瘍への選択性向上及びホウ素導入量増加が必要であることを述べている。また、近年開発されているホウ素ナノキャリアーを例示し、これらの有用性と解決すべき課題を示している。その上で、ホウ素を含有し、かつさまざまな機能を有するポリマーは、既存 BNCT 薬剤の課題を解決できる新しい BNCT 薬剤になり得ることを着想し、ホウ素含有機能性ポリマーの合成及びそれらの特性評価の意義を述べると共に、本研究の目的を示している。

第 2 章「ホウ素含有温度応答性ナノミセルの合成と評価」では、腫瘍周囲の血管に存在する 100 nm サイズの間隙には 100 nm 程度の粒径を持つ粒子が選択的に取り込まれる、という EPR(Enhanced Permeability and Retention)効果の利用に着目し、100 nm サイズの粒径を有するホウ素含有ポリマーナノミセルを創製した。温度応答性を持つ poly[N-isopropylacrylamide] (poly[NIPAAm])を主骨格とし、acrylamidophenylboronic acid(PBA)をホウ素官能基として、可逆的付加開裂連鎖移動(RAFT)重合によりジブロック型のホウ素含有ポリマーpoly[NIPAAm-*block*-NIPAAm-*co*-PBA]を合成した。ナノミセル化、粒径変化及び分子構造の温度依存性は、それぞれ紫外可視分光光度計(UV-Vis)、動的光散乱法(DLS)及び¹H-と¹¹B-核磁気共鳴装置(NMR)によって評価した。温度可変 UV-Vis 測定において、吸光度は温度上昇に伴って緩やかに減少し、30 °Cを超えると急激に減少することが分かった。この吸光度変化を温度で微分した結果、15.5 °Cと 30.5 °Cに極大点が確認されたことから、poly[NIPAAm-*block*-NIPAAm-*co*-PBA]は 2 段階の下限臨界溶液温度(LCST)を有していることが分かった。この時の粒径を DLS 測定にて調べたところ、16 ~ 28 °Cで 50 ~ 60 nm 程度、32 ~ 40 °Cでは 80 nm 程度のナノミセルを形成することを見出した。以上より、人肌の温度領域で 100 nm 程度の粒径にナノミセル化できる新しいホウ素含有ポリマーを創製することに成功した。

第 3 章「ベンゾオキサボロールを有する生体親和性ポリマー被覆型不活化センダイウイルスベクターの合成と評価」では、高い膜融合能力を有し、抗腫瘍免疫やアポトーシスを発現する不活化センダイウイルスベクター(HVJ-E)を基材とした新しいナノ材料を創製した。HVJ-E は免疫療法材料として近年注目されているが、赤血球とも膜融合して溶血を引き起こすという重大な課題がある。そこで本章では、HVJ-E をホウ素含有生体親和性ポリマーで被覆し、溶血を抑制すると共に、BNCT 用薬剤への適用を着想した。生体親和性ポリマーである 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)を主骨格とし、HVJ-E 上の糖への結合性を有するベンゾオキサボロール基 methacrylamide benzoxaborole (MAAmBO)を組み込んだ共重合ポリマーpoly[MPC-*co*-MAAmBO]を合成した。poly[MPC-*co*-MAAmBO]を HVJ-E 分散液と適切な割合で混合・反応させることで、HVJ-E 上への被覆に成功した(HVJ-E/p[MPC-MAAmBO])。さらに、様々なポリマー濃度で被覆した HVJ-E/p[MPC-MAAmBO]をニワトリ血球溶液と混合し、溶血試験を行ったところ、50 mg/mL の濃度では MAAmBO を含まない poly[MPC]で被覆した HVJ-E/p[MPC]においては溶血してしまうが、HVJ-E/p[MPC-MAAmBO]の場合では 20 %の溶血抑制効果が見出された。MAAmBO による選択的な HVJ-E 表面への修飾が達成されたと考えられる。HVJ-E/p[MPC-MAAmBO]は、BNCT と免疫療法を組み合わせたがん治療法を達成し得る新規ナノ材料となることが期待される。

第 4 章「細胞膜透過性を有するホウ素含有ポリマーの合成と評価」では、細胞膜透過性を有するホウ素含有ポリマーを合成した。膜透過性ポリマーの先行研究には、MPC と butyl methacrylate(BMA)の共重合ポリマーと、ジスルフィド骨格を有するポリマーの 2 種類が存在していたが、それぞれ単独

では薬剤としての適用性に限界があった。そこで本章ではこれらを統合し、ホウ素含有共重合ポリマー部とジスルフィド骨格を有するアルギニン部からなる新規ポリマーを合成することを着想した。MPC, MAAmBO 及び BMA の各モノマーを RAFT 重合によって合成した後、ポリマー末端をブチルアミンでチオール化した。得られたポリマーは ^1H -と ^{11}B -NMR 及びフーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR) によって同定した。FT-IR において、 $2,500\text{cm}^{-1}$ 付近にチオール基由来のピークを確認したことから、チオール化が進行していることが明らかとなった。ジスルフィド交換重合によってアルギニン部を付与した後、 ^1H と ^{11}B -NMR 及び FT-IR によって測定した結果、膜透過性ポリマー poly[MPC-*co*-BMA-*co*-MAAmBO]-S-Arginine の合成を確認した。その後、HepG2 細胞を用いて細胞内移行を評価したところ、ジスルフィド骨格部の存在が細胞内移行量を劇的に増加させること、及びポリマーは細胞表面への付着を経て細胞内部へと移行することが明らかになった。このポリマーを利用することで、高選択的かつ高濃度な標的腫瘍へのホウ素薬剤デリバリーが可能になると期待される。第 5 章「結言」では、各章において得られた結果を総括し、本論文の結論とした。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： 融合理工学 系
Department of Graduate major in 原子核工学 コース
学生氏名： 米岡 修一郎
Student's Name

申請学位 (専攻分野)： 博士 (工学)
Academic Degree Requested Doctor of
指導教員 (主)： 塚原 剛彦
Academic Supervisor(main)
指導教員 (副)：
Academic Supervisor(sub)

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis entitled "Creation of Multi-functional Boron-containing Polymer for Boron Neutron Capture Therapy" is composed of 5 chapters.

Current status of cancer treatment in Japan and effectiveness of boron neutron capture therapy (BNCT) for cancer treatment was reviewed in chapter 1. To overcome current issues related with BNCT, it was determined that the objective of this thesis is to create boron-containing multi-functional polymer materials for BNCT agent.

In chapter 2, a thermoresponsive boron-containing poly[*N*-isopropylacrylamide (NIPAAm)] diblockcopolymer, poly[NIPAAm-*block*-NIPAAm-*co*-3-acrylamidophenylboronic acid (PBA)], was synthesized and the physicochemical properties were evaluated by using various spectroscopic techniques. Ultraviolet-visible spectrophotometry and dynamic light scattering measurements revealed that poly[NIPAAm-*block*-NIPAAm-*co*-PBA] showed two step phase transition, and the nanoparticles having ca. 80 nm, which is adoptable for inducing enhanced permeability and retention effect, could be formed above the lower critical solution temperature of the polymer in an aqueous solution.

In chapter 3, hemagglutinating virus of Japan envelope (HVJ-E) coated by biocompatible and sugar binding boronated copolymer composed of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) (MPC) with methacrylamide benzoxaborole (MAAmBO), HVJ-E/p[MPC-MAAmBO], was created by a living radical polymerization method. *In vitro* cytotoxicity and cellular uptake of the copolymer was demonstrated, and hemolysis suppression by 20 % could be archived by coating the copolymer onto HVJ-E surface compared with natural HVJ-E.

In chapter 4, cellular membrane penetrative boron-containing polymer, which consists of poly(MPC-MAAmBO) and poly(disulfides) blocks, poly[MPC-*co*-BMA-*co*-MAAmBO]-S-Arginine, was synthesized, and the *in vitro* membrane penetration ability was evaluated. The results indicated that the poly[MPC-*co*-BMA-*co*-MAAmBO]-S-Arginine enabled efficiency to penetrate into cell membrane rather than the polymer without poly(disulfides), poly[MPC-*co*-BMA-*co*-MAAmBO]-SH.

In chapter 5, I summarized the results obtained in each chapter. Consequently, in this thesis, I succeeded to create boron-containing multi-functional polymer materials and to evaluate its potentials as novel BNCT reagents.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ (T2R2) にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).