

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	ポリビニルアルコールとボロノフェニルアラニンを基盤とする薬物送達システムの応用と機能改変
Title(English)	Application and Functional Modification of Drug Delivery Systems based on Poly(vinyl alcohol) and Boronophenylalanine
著者(和文)	小成田翔
Author(English)	Kakeru Konarita
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第357号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:西山 伸宏,三浦 裕,中村 浩之,田中 克典,門之園 哲哉,曾根 正人
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第357号, Conferred date:2025/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

## 論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	小成田 翔	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	西山 伸宏	教授	門之園 哲哉	准教授
	審査員	三浦 裕	准教授	曾根 正人	教授
		中村 浩之	教授		
		田中 克典	教授		

### 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「ポリビニルアルコールとボロフェニルアラニンを基盤とする薬物送達システムの応用と機能改変(Application and Functional Modification of Drug Delivery Systems based on Poly(vinyl alcohol) and Boronophenylalanine)」と題して、ホウ素中性子捕捉治療(BNCT)のための Poly(vinyl alcohol) (PVA)を基盤とするホウ素薬剤の固形がん選択的なデリバリーに関する研究の成果が記されたものであり、英文で書かれ、5章より構成されている。

第1章「General Introduction」では、悪性腫瘍(がん)に対する主な治療法について述べられており、なかでも BNCT が第5のがん治療法として注目されていることが記載されている。BNCT においては、さまざまなホウ素化合物が検討され、アミノ酸トランスポーター-LAT1 を介してがん細胞に選択的に取り込まれる boronophenylalanine(BPA)が既に実用化されていることが述べられている。しかしながら、BPA には溶解性や LAT1 の交換輸送に基づく細胞外排出の問題があり、これらの問題を解決する方法の一つとして既往の研究において PVA と複合体化した PVA-BPA が開発されたことが記載されている。これらを踏まえて、本論文では、PVA-BPA の機能を高めることを目的として PVA の組成や sorbitol の混合ならびに BPA の光学異性体の利用の効果を詳細に検討することを目的としたことが記されている。

第2章「Optimization of PVA-BPA and evaluation in thoracic tumor model」では、胸腔内腫瘍モデルに対する BNCT のための PVA-BPA の最適化について述べられている。分子量と酸化率の異なる PVA からなる PVA-BPA のがん集積性や PVA-BPA の溶解性を向上させるための添加剤としての sorbitol の効果を検討した結果、がん集積性を顕著に高める一方で、正常組織に対する毒性を抑制できる PVA-BPA が見出されたことが述べられている。そこで、ルシフェラーゼを発現するヒト肺がん細胞(A549-luc)の胸腔内への同所移植モデルに対するがん集積性ならびに BNCT 効果を検証した結果、最適化した PVA-BPA は、ステボロニンとして承認されている sorbitol-BPA よりも優れたがん集積性ならびに滞留性、熱中性子線の照射による BNCT 後のマウスの大幅な生存率の延長を示したことが記載されている。以上のように、PVA-BPA は、製剤の最適化によって従来の BNCT では治療が困難な胸腔内腫瘍モデルに対して優れた有効性を示し、毒性も回避できることが述べられている。

第3章「The chirality of BPA in PVA-BPA complex」では、ステボロニンに使用されている L-BPA とその鏡像異性体である D-BPA のホウ素薬剤としての有用性に関して PVA-BPA の機能を中心に述べられている。sorbitol-D-BPA は sorbitol-L-BPA と比較してがん細胞による取り込み効率は低いながら細胞内の retention が優れていること、この機序に D-BPA の高い LAT-1 特異性が関与していることが述べられている。担がんマウスに投与した場合には、sorbitol-D-BPA は sorbitol-L-BPA よりがん集積性に乏しいが、PVA との複合体形成によってこの関係は逆転し、PVA-D-BPA は PVA-L-BPA よりも優れたがん集積性、滞留性を示したことが記載されている。即ち、D-BPA は PVA との複合体形成によって LAT-1 との多価結合を介してがん細胞による取り込み効率が改善され、D-BPA のがん細胞内での優れた retention によって、PVA-D-BPA は優れたがん集積性を示したものと考えられ、PVA の利用によって D-アミノ酸誘導体の薬剤としての有用性が高まることを示した世界初の研究成果として意義があることが述べられている。BNCT において、PVA-D-BPA は PVA-L-BPA と同等の抗腫瘍効果と安全性を示し、有望なホウ素薬剤の候補製剤であることが記載されている。

第4章「Summary and future perspective」では、本研究の成果が総括され、将来展望が述べられている。

第5章「Materials and methods, Appendix」では、本研究で使用した試薬の詳細や入手先、細胞および動物モデル、詳細な実験方法が述べられている。

これを要するに、本論文では、BNCT のためのホウ素薬剤の送達システムのための製剤の最適化やホウ素薬剤の光学異性体の利用に関して、新たな知見とアプローチを提唱することに成功しており、工学上貢献するところが大きい。よって本論文は博士(工学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意:「論文審査の要旨及び審査員」は、東京科学大学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。