

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	アルブミンを基盤とした中性子捕捉療法および近赤外光温熱療法に関する研究
Title(English)	Studies on albumin-based boron neutron capture therapy and near-infrared photothermal therapy
著者(和文)	西村開
Author(English)	Kai Nishimura
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358号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中村 浩之,岡田 智,西山 伸宏,田中 克典,神谷 真子,柘植 丈治
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第358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)	論文要旨
Type(English)	Summary

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	生命工学 ライフエンジニアリング	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(工学)
学生氏名： Student's Name	西村 開		審査員主査： Chief Examiner	中村 浩之	

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は「アルブミンを基盤とした中性子捕捉療法および近赤外光温熱療法に関する研究」と題し、熱中性子や光などの外部エネルギーと増感剤を組み合わせた非侵襲ながん治療法に焦点を当て、従来の治療法では難治であったがんに対して有効な増感剤の開発に取り組んだものである。

第1章「序論」では、三大療法をはじめとするがん治療の現状とその課題を整理し、本研究の目指す治療法である中性子捕捉療法 (BNCT) および光温熱療法 (PTT) の重要性を論じた。まず、既存の BNCT 用ホウ素キャリアの現状を概観し、次世代ホウ素キャリア開発の必要性を明らかにした。また、アルブミンを基盤にした薬物送達システムや、葉酸受容体およびビオチン受容体を標的にした治療戦略を紹介し、これらが BNCT にも有効なアプローチになり得ることを示した。さらに、PTT 用の光温熱剤 (PTA) に求められる特性を述べ、現状ではその全てを満たす材料が限られていることが PTT の臨床応用における大きな制限となっていることを指摘した。最後に、臨床で唯一承認されている有機 PTA の課題を明確にし、次世代 PTA の開発の重要性を強調した。

第2章「内在性アルブミンを活用したホウ素キャリアの開発」では、従来の BNCT 用アルブミン結合型ホウ素キャリアが抱える課題を克服するため、内在性の血清アルブミンを活用する新たな腫瘍へのホウ素送達戦略を提案した。この戦略に基づき、非共有結合性アルブミンリガンドを分子内に組み込んだ低分子ホウ素キャリア BC-IP を開発した。さらに、ヒト神経膠芽腫モデルマウスを用いた *in vivo* 実験により、BC-IP が腫瘍へと選択的に蓄積することを確認し、アルブミンとの非共有結合を活用したホウ素送達戦略の有用性を実証した。

第3章「アルブミンをキャリアとした葉酸受容体標的型中性子捕捉療法の開発」では、アルブミンと葉酸受容体を活用する新たなホウ素送達戦略に基づき、アルブミンリガンド、ホウ素源、葉酸受容体リガンドを分子内に組み込んだ低分子ホウ素キャリア PBC-IP を開発した。PBC-IP は、BNCT の適応疾患であるメラノーマや神経膠腫由来の細胞に顕著に取り込まれた。また、ヒト神経膠芽腫モデルマウスを用いた *in vivo* 実験では、PBC-IP は臨床で使用されているホウ素薬剤 BPA を上回る抗腫瘍効果を示した。さらに、ラット神経膠腫モデルを用いた治療実験では、CED 法を活用した PBC-IP の局所投与 BNCT が、全体の半数で完治に近い治療効果をもたらした。ラットの生存期間を半年以上延長することに成功した。これらの結果から、PBC-IP は BPA の蓄積が低い神経膠腫に対して顕著な治療効果をもたらす有望な低分子ホウ素キャリアであることが実証された。

第4章「アルブミンをキャリアとしたビオチン受容体標的型中性子捕捉療法の開発」では、ビオチン受容体を標的とする中性子捕捉療法を提案した。この戦略に基づき、PBC-IP の葉酸受容体リガンドをビオチンに置換し、さらにビオチン誘導体の水溶性に関する課題を解決した低分子ホウ素キャリア BBC-IP を開発した。*In vitro* での生物活性評価の結果、BBC-IP は特定のがん細胞において BPA よりも有意に細胞内へ取り込まれたが、その取り込み経路は既存のビオチン結合分子とは異なる可能性が示唆された。さらに、BBC-IP はマウス結腸がんモデルにおいて BPA を上回る腫瘍蓄積を示したものの、BNCT における治療効果は蓄積量と一致せず、BNCT の治療効果は腫瘍内でのホウ素蓄積量に加え、ホウ素キャリアのがん細胞内局在にも依存する可能性が示唆された。

第5章「近赤外光吸収を指向したアズレン含有光温熱剤の開発と光温熱療法への応用」では、優れた光熱変換効率 (PCE) と近赤外線 (NIR) 吸収特性を兼ね備えた PTA の開発に取り組み、BODIPY の分子骨格にアズレンとテトラヒドロキノリン、グルコースを組み込んだ AzuGlu-BODIPY を構築した。TD-DFT 計算により、AzuGlu-BODIPY は NIR 吸収特性を有する有望な分子であることが予測され、その吸収波長は実験結果とも一致した。AzuGlu-BODIPY は 51% という優れた PCE を示し、がん細胞に対して濃度依存的に細胞死を誘発した。さらに、マウス乳がんモデルを用いた治療実験では、AzuGlu-BODIPY が腫瘍部位の温度を 50° C 以上に上昇させ、腫瘍の完全な退縮を達成した。これらの結果から、AzuGlu-BODIPY は PTT において有用な PTA であることが実証され、アズレンを基盤とした PTA 開発における新たな分子プラットフォームを提供する可能性が示された。

第6章「結論」では、本論文を総括した。

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 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、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。

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

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： 生命理工学 系
Department of Graduate major in ライフエンジニアリング コース
学生氏名： 西村 開
Student's Name

申請学位 (専攻分野)： 博士 (工学)
Academic Degree Requested Doctor of
審査員主査： 中村 浩之
Chief Examiner

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis focuses on the development of non-invasive cancer therapies that combine external energies, such as thermal neutrons and light, with sensitizers to address cancers that are resistant to conventional treatments. The research specifically investigates Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) and Photothermal Therapy (PTT).

In Chapter 1, the current state of cancer treatments, including the three main therapies, is discussed, along with the challenges they face. The chapter emphasizes the need for next-generation boron carriers for BNCT and introduces albumin-based drug delivery systems, as well as receptor-targeted strategies (e.g., folate and biotin receptors) that could enhance BNCT. Additionally, it addresses the limitations of PTT due to the scarcity of materials that fulfill the necessary properties for photothermal agents (PTA) and stresses the importance of developing new agents for clinical application.

Chapters 2 to 4 describe the development of novel boron carriers for BNCT utilizing albumin. In Chapter 2, BC-IP, a small-molecule boron carrier incorporating a non-covalent albumin ligand, was developed to leverage endogenous serum albumin. In vivo experiments using a human glioblastoma mouse model demonstrated its selective tumor accumulation, validating this strategy. Chapter 3 presents PBC-IP, a boron carrier integrating albumin and folate receptor ligands. PBC-IP exhibited superior antitumor effects compared to BPA in glioblastoma mouse models and achieved near-complete tumor regression in half of the cases using CED-based BNCT in rats. Chapter 4 focuses on BBC-IP, developed by replacing PBC-IP's folate receptor ligand with biotin. BBC-IP showed higher tumor uptake than BPA in a mouse colon cancer model but suggested that BNCT efficacy depends on both boron localization and intracellular distribution.

In Chapter 5, the development of AzuGlu-BODIPY, a novel azulene-based photothermal agent, is discussed. AzuGlu-BODIPY demonstrated high photothermal conversion efficiency and effective tumor regression *in vivo*, confirming its potential for PTT.

In Chapter 6, the works described in this thesis are summarized.

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。

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