

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)	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	西村 開	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	中村 浩之	教授	神谷 真子	教授
	審査員	岡田 智	准教授	柘植 丈治	教授
		西山 伸宏	教授		
		田中 克典	教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

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ついて述べたものである。全六章と付章から構成され、日本語で書かれている。

第一章「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) の重要性が述べられている。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確にしている。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と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ている。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ている。

第二章「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ている。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 を開発している。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ている。

第三章「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 を開発している。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ることを見出している。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が示された。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す、ラットの生存期間を半年以上延長させることに成功している。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を実証している。

第四章「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ている。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 を開発している。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を明らかにしている。

第五章「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 を構築している。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。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℃ 以上に上昇させ、腫瘍の完全な退縮に達成している。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ている。

第六章「結論」では、本論文を総括している。

これを要するに本論文では、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次世代がん治療法技術を新たに提唱したものであり、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を有す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。