

機関番号：14301

研究種目：国際共同研究加速基金（帰国発展研究）

研究期間：2017～2019

課題番号：15K21764

研究課題名（和文） 新規のホウ素含有ナノ粒子の構築とBNCTへの応用

研究課題名（英文） Novel Boron containing Nanoparticles and their application in BNCT.

研究代表者

玉野井 冬彦 (TAMANOI, Fuyuhiko)

京都大学・高等研究院・特定教授

研究者番号：10802283

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）44,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究により新しいがん治療に役立つ新規ナノ粒子を開発することができた。直径が約 100nm の多孔性のナノ粒子の表面に様々な化合物を結合した。抗癌剤である Daunorubicin を結合させ、がん細胞、がんスフェロイド、がんの鶏卵モデルを用いて、その有効性を示した。また BNCT 治療に使うために BPA (boronophenylalanine) を結合させることに成功した。さらにガドリニウムを結合させた MSN をつくり、新規放射線治療の開発をおこなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の意義はメソポーラスシリカをベースにした新規のナノ粒子を開発することができた点にある。これらのナノ材料は抗がん剤のデリバリーに有効であり、またホウ素中性子捕捉療法や新規の放射線治療の開発に寄与する。特にガドリニウム含有ナノ粒子と単色 X 線を組み合わせた放射線実験により新規放射線治療の可能性を提示した。

研究成果の概要（英文）：This research led to the development of various mesoporous silica-based nanoparticles that are promising for cancer therapy. Because these nanoparticles possess a large surface area, various chemicals can be attached to the nanoparticles. In one instance, we bound anticancer drugs and demonstrated the use of the nanoparticles for drug delivery. In another approach, we attached boron containing chemicals so that the nanoparticles can be used for boron neutron capture therapy. In yet another approach, we prepared nanoparticles containing gadolinium. This gadolinium containing nanoparticles could be used in combination with monochromatic X-ray to provide a new type of radiation therapy.

研究分野：研究代表者はナノメディシンの研究を続けてきた。様々なナノ粒子を作成しがん治療への応用を目指している。

キーワード：メソポーラスシリカナノ粒子 がん蓄積 がんの鶏卵モデル がんスフェロイド
ホウ素中性子捕捉療法 単色 X 線 オージェ効果

1. 研究開始当初の背景

ナノテクノロジーの進展により様々なナノ粒子が開発されてきた。そのうち多孔性のメソポーラスシリカナノ粒子(MSN)は他の材料に比べいくつかの利点がある。まず MSN は多数の細孔をもっているため表面面積が大きい。この広い表面に様々な化合物を結合することができる。また安定な材料であるため、様々な化学反応を使いナノ材料の修飾を行うことができる。最後に生体適合性が優れているためがん治療への応用が期待される。

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の原理はホウ素-10 に中性子を照射するとヘリウムとリチウムに分解し、アルファ線であるヘリウム核は細胞殺傷力が大きいので、がん細胞を殺すことができるといふ点である。この治療法の成功にはホウ素-10 が、がん蓄積する必要がある。現在は BPA というホウ素試薬を用いて治療が行われているが、ナノ粒子を用いてホウ素-10 をがん蓄積しようという試みが行われてきた。MSN はこのようなアプローチに有望な材料である。

2. 研究の目的

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

研究の目的は3つある。まず第一にMSNを合成しホウ素-10を結合させることである。様々なサイズや表面電荷の異なるMSNを作成し、ホウ素-10の結合の方法を検討し、最適な結合方法を確立する。

第二にホウ素-10含有ナノ粒子が、高頻度でがん蓄積することを検討する。このためがん細胞を用いた実験でなく、新規の動物実験系を開発する必要がある。

第三に中性子を発生できる京都大学複合原子力科学研究所の実験用原子炉でBNCTの実験を行う。これらの実験を通じてホウ素-10含有MSNナノ粒子の有効性を検討する。

3. 研究の方法

MSNナノ粒子の合成法はゾルゲル法を用いる。この方法はTEOSを用いてSi-O-Siの骨格をもった約100nmの直径のナノ粒子をつくる方法である。合成反応液にCTABなどの界面活性剤を加えて多孔構造を作る。できたナノ粒子はSEMやTEMなどの電子顕微鏡で解析、ICPでホウ素の含有量を調べる。表面電荷やサイズはゼータ電位測定、DLSなどで検討する。

MSNナノ粒子の効果を調べるには2D、3Dの培養細胞を用いる。また動物実験を行うためには、簡便な鶏卵がんモデルを用いる。これは有精卵の中に腫瘍を作る方法で、私達の研究室で開発した。

BNCT実験は熊取にある京都大学複合原子力科学研究所で行う。中性子照射の実験は鈴木実教授との共同実験として行う。照射後の腫瘍への影響を検討する。

4. 研究成果

この研究により以下のような成果が得られた。

(1) 様々なサイズ、表面電荷を持ったMSNナノ粒子を作成することに成功した。これは合成反応の条件をいろいろ検討することで可能になった。またナノ粒子合成の前駆体に生体内の条件で分解される化学結合を取り込むことにより、生体内で分解されるBPMO (Biodegradable Periodic Mesoporous Organosilica) を作ることができた。

(2) ホウ素-10を含有したMSNを作成することに成功した。このために表面にdiolという官能基をつけ、BPA (boronophenylalanine) という化合物と反応させ、安定な結合を得ることができた (BPA-MSN)。ICP解析によりホウ素はナノ粒子の重量の約3パーセントであった。

(3) BNCT実験を行うために、簡便な動物モデルとして、鶏卵のがんモデル (CAMモデル) を確立することができた。このモデルはニワトリの有精卵のCAM膜上に腫瘍を作る系である。私達は卵巣がんのがん細胞を用いてこの系を確立した。このモデルにBPAを静脈注射して中性子を照射すると、がん縮小の顕著な効果を得ることができた。またBPA-MSNでも顕著な効果を得ることができた。

(4) 上記のBPMOナノ粒子に抗癌剤のDaunorubicinをのせて、がん縮小効果を得た。BPMOのデリバリー効果を示した。

また、当初予定していなかった成果として新規放射線治療の開発がある。これはガドリニウム含有MSNナノ粒子の作成から始まる。私達はMSNの表面をアミン修飾することによりガドリニウムを安定的に結合させることに成功した。これをがん細胞の3D培養であるtumor spheroidsに加えると、このがんのかたまりの中に万遍なく分布させられることを明らかにした。このspheroidsに単色X線を照射すると、スフェロイドがバラバラになることがわかった。さらなる検討により、この効果は単色X線によりガドリニウムから電子が放出されることによると考えられる。この実験は、SPring-8の齋藤寛之グループとの共同実験として進められた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

- ① Ngoc Xuan Dat Mai, Albane Birault, Kotaro Matsumoto, Hanh Kieu Thi Ta, Soontaree Grace Intasa-ard, Kendall Morrison, Phan Bach Thang, Tan Le Hoang Doan, Fuyuhiko Tamanoi, Biodegradable Periodic Mesoporous Organosilica (BPMO) Loaded with Daunorubicin: A Promising Nanoparticle - Based Anticancer Drug.、ChemMedChem、査読有、15、2020、1-8
DOI: 10.1002/cmdc.201900595
- ② Kotaro Matsumoto, Hiroyuki Saitoh, Tan Le Hoang Doan, Ayumi Shiro, Keigo Nakai, Aoi Komatsu, Masahiko Tsujimoto, Ryo Yasuda, Tetsuya Kawachi, Toshiki Tajima, Fuyuhiko Tamanoi, Destruction of tumor mass by gadolinium-loaded nanoparticles irradiated with monochromatic X-rays: Implications for the Auger therapy.、Scientific reports、査読有、9、2019、13275
DOI: 10.1038/s41598-019-49978-1
- ③ Mekaru H, Yoshigoe A, Nakamura M, Doura T, Tamanoi F, Biodegradability of disulfide-organosilica nanoparticles evaluated by soft X-ray photoelectron spectroscopy: cancer therapy implications.、ACS Applied Nano Materials、査読有、2、2019、479-488
DOI: 10.1021/acsanm.8b02023
- ④ 玉野井冬彦、遠藤良夫、宇都義浩、楠橋由貴、二宮真菜、松本光太郎、がんの個別化医療を

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

- 切り拓く鶏卵モデル、実験医学、Vol.37, No.1 (2019) 88-92
- ⑤ 小松葵、松本光太郎、玉野井冬彦、がんの鶏卵モデル、実験医学別冊、患者由来がんモデルを用いたがん研究実践ガイド、2019、page 246-254
- ⑥ Heard JJ, Phung I, Potes MI, Tamanoi F、An oncogenic mutant of RHEB, RHEB Y35N, exhibits an altered interaction with BRAF resulting in cancer transformation.、BMC Cancer、査読有、18、2018、69
DOI: 10.1186/s12885-017-3938-5.
- ⑦ Vu BT, Shahin SA, Croissant J, Fatieiev Y, Matsumoto K, Doan TL, Yik T, Simargi S, Conteras A, Ratliff L, Jimenez CM, Raehm L, Khashab N, Durand JO, Glackin C, Tamanoi F、Chick chorioallantoic membrane assay as an in vivo model to study the effect of nanoparticle-based anticancer drugs in ovarian cancer.、Scientific Reports、査読有、14、2018、1381-1394
DOI: 10.1021/acsanm.8b02023

[学会発表] (計 22 件)

- ① Tamanoi Fuyuhiko、Novel radiation therapy employing monochromatic X-ray and nanoparticles、First QNM-iCeMS Symposium: Exploring New Approaches for Cancer Therapy、2019
- ② Tamanoi Fuyuhiko、Developing a Novel Radiation Therapy by Employing Monochromatic X-ray and Nanoparticles、13th International Symposium on Nanomedicine、2019
- ③ Tamanoi Fuyuhiko、Developing a novel radiation therapy by employing monochromatic X-ray and nanoparticles、International Symposium: New Technology for Diagnosis and Therapeutics of Cancer、Sendai, Japan、2019
- ④ Fuyuhiko Tamanoi、Nanomedicine and Cancer Therapy、Kyoto University-Academia Sinica Bilateral Symposium、Kyoto
- ⑤ Fuyuhiko Tamanoi、Chicken egg tumor model and boron neutron capture therapy (BNCT)、Annual Retreat、Kyoto University、2019
- ⑥ Fuyuhiko Tamanoi、A new radiation therapy emerging from the convergence of nanotechnology and particle physics、HeKKSaGOn 6th German-Japanese University Presidents' Conference、Heidelberg、Germany、2019
- ⑦ 玉野井 冬彦、Patient-derived chicken egg tumor model (PDcE model)、講演会：患者由来がんモデル～基礎研究から臨床応用まで～、2019
- ⑧ Matsumoto Kotaro、Establishment of tumor model on chorioallantoic membrane (CAM) of fertilized chicken egg、Academia Sinica-Kyoto University Bilateral Symposium、2019
- ⑨ Fuyuhiko Tamanoi、Patient-derived tumor models and KRAS inhibitors、FASEB Summer Research Conference、New York、2019
- ⑩ Fuyuhiko Tamanoi、Efficacy of biodegradable PMO to inhibit tumor growth in animal models、The 7th China-Japan Symposium on Nanomedicine、2019
- ⑪ Tamanoi Fuyuhiko、Patient-derived Chicken Egg Tumor Model、Precision Medicine and Nanoparticle-mediated Cancer Therapy、Kyoto Winter School "Quantifying Dynamics of Life"、Kyoto、2019
- ⑫ Fuyuhiko Tamanoi、Patient-derived chicken egg tumor model and tailor-made medicine、The SPIRITS International Symposium-2019 "Regulation of cell fate and disease treatment"、Kyoto、2019
- ⑬ Fuyuhiko Tamanoi、Tumor Targeting of Mesoporous Silica Nanoparticles Characterized by Using Chicken Egg Tumor Model、2018 Taiwan-Japan-Korea Trilateral Conference on Nanomedicine、Tainan、Taiwan、2018
- ⑭ Fuyuhiko Tamanoi、Boron Neutron Capture Therapy and Nanotechnology、12th International Symposium on Nanomedicine、Ube、Yamaguchi、2018
- ⑮ Fuyuhiko Tamanoi、Boron Neutron Capture Therapy and Nanotechnology、Harnessing Physical Forces for Medical Applications Symposium、Los Angeles、2018
- ⑯ 玉野井 冬彦、癌の鶏卵モデル：患者由来がんモデルとナノ治療開発系としての可能性、新しい治療法の開発を目指す患者由来がんモデル、国立がん研究センター、2018
- ⑰ Kotaro Matsumoto、Evaluation of novel nanoparticle-based anticancer drugs for cancer therapy by using ovarian cancer-transplanted chicken chorioallantoic membrane (CAM) assay、The 6th Japan-China Symposium on Nanomedicine、Matsue、2018
- ⑱ Fuyuhiko Tamanoi、Cancer therapy using mesoporous silica nanoparticles、Mesoporous materials: 1991-2018、Madrid、Spain、2018
- ⑲ 玉野井 冬彦、21世紀の医療とテクノロジーの展望、ライフサイエンスイノベーションネットワーク、UCLA-Japan Center、2018
- ⑳ Binh Thanh Vu, Joel Hayashi, Fuyuhiko Tamanoi、The chicken egg tumor model provides

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

an attractive system for evaluating anticancer drugs、FASEB Summer Research Conferences, Saxtons River, VT、2018

- ① Fuyuhiko Tamanoi、Cancer Nanotherapy and Precision Medicine、11th International Symposium on Nanomedicine, Sendai、2017
- ② Fuyuhiko Tamanoi、Nanoparticle-based cancer therapy、Innovations in Cancer Research and Regenerative Medicine, Ho Chi Minh city, VN、2017

[図書] (計 4 件)

- ① Edited by Fuyuhiko Tamanoi、Academic Press/Elsevier、Chick Chorioallantoic Membrane Model and Precision Cancer Therapy, The Enzymes Volume 46、2019、160
- ② Edited by Fuyuhiko Tamanoi、Academic Press/Elsevier、Mesoporous Silica-based Nanomaterials and Biomedical Applications, Part B, The Enzymes volume 44、2018、173
- ③ Edited by Fuyuhiko Tamanoi、Academic Press/Elsevier、Mesoporous Silica-based Nanomaterials and Biomedical Applications, Part A, The Enzymes volume 43、2018、214
- ④ Edited by Tony Y. Hu, Fuyuhiko Tamanoi、Academic Press/Elsevier、Peptidomics of Cancer-Derived Enzyme Products, The Enzymes volume 42、2017、172

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：鈴木 実

ローマ字氏名：Minoru Suzuki

研究協力者氏名：齋藤 寛之

ローマ字氏名：Hiroyuki Saito

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。