

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 9 月 2 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H02202

研究課題名(和文) 中性子捕捉療法のための血清アルブミン高機能化による腫瘍へのホウ素デリバリー構築

研究課題名(英文) Development of Highly Functionalized Serum Albumins as Boron Delivery Carriers to Tumor for Neutron Capture Therapy

研究代表者

中村 浩之(Nakamura, Hiroyuki)

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

研究者番号：30274434

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素薬剤 BPAと加速器中性子源による頭頸部腫瘍へのホウ素中性子捕捉療法(BNCT)が我が国で承認された。本研究では、BPA非感受性がん患者に対する BNCT適応疾患拡大の実現を目的とした。本研究では、ヒト血清アルブミン(HSA)をホウ素キャリアとし、多くの腫瘍細胞表面に高発現しているインテグリンへのターゲティング機能をもつホウ素化アルブミンcRGD-HSA-MIDを開発した。cRGD-HSA-MIDはBPA非感受性がんであるヒト脳腫瘍U87MG細胞に対し、高い集積性を示し、U87MG脳腫瘍Xenograftモデルでは、高いBNCT抗腫瘍効果を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BNCTは、ホウ素薬剤 BPAと加速器中性子源との組み合わせによる頭頸部腫瘍への治療が2020年3月に世界に先駆けて我が国で承認された低侵襲がん治療法である。現在、承認された薬剤はBPAのみであり、BPAが適応できないがん患者も多いことから、新しいホウ素薬剤の開発がのぞまれている。本研究で開発したcRGD-HSA-MIDはBPAが取り込まれるメカニズムとは異なるのみならず、BPAに抵抗性を示す悪性脳腫瘍に有効であることから、次世代ホウ素薬剤として期待される。悪性脳腫瘍は難治性疾患の1つであり、その治療薬の社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Boron neutron capture therapy (BNCT) has been approved in Japan in March 2020 as the world's first treatment for head and neck tumors by combining the boron agent BPA with an accelerator neutron source. In this study, we focused on human serum albumin (HSA) as a boron carrier to apply BNCT to patients with BPA-insensitive cancers. In order to achieve high boron accumulation in tumors, we focused on integrins, which are highly expressed on the surface of many tumor cells, and developed boronated albumin cRGD-HSA-MID with tumor targeting function. cRGD-HSA-MID showed high accumulation against human brain tumor U87MG cells, which are BPA-insensitive and high integrin expressing cells, and high BNCT anti-tumor effect was observed in the U87MG brain tumor Xenograft model.

研究分野：有機化学

キーワード：がん治療 低侵襲 ホウ素 インテグリン アルブミン

## 1. 研究開始当初の背景

新しい低侵襲治療法の1つであるホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) は、低エネルギーである熱・熱外中性子がホウ素との核反応により生ずる強力な粒子線を用いるものであり、低毒性のホウ素化合物を用いるため化学療法や放射線療法に比べ、正常組織へのダメージがきわめて低い。

BNCTは、必要とする熱中性子を原子炉から得ていたことから、燃料や設置の制限が問題点であった。我が国では、2010年に世界で初めてBNCT用小型加速器の開発に成功し、2012年11月から始められていたホウ素薬剤BPA（パラボロノフェニルアラニン）を用いた脳腫瘍ならびに頭頸部がんを対象とした加速器BNCTの第1相臨床試験も終了し、2016年2月から第2相臨床試験が始まっており、2020年3月に再発頭頸部腫瘍への適応が承認され、保険収載された。BPAは、血中滞留性が低いため腫瘍からのクリアランスが非常に速いため、熱中性子照射中も腫瘍内ホウ素薬剤の維持のために点滴注射が行われている。また、BPAが集積しないがん患者もおり、BPAとは異なるメカニズムで癌細胞に取り込まれる薬剤開発が急務となっている。そこで、本研究では、ヒト血清アルブミン（HSA）をホウ素キャリアとした腫瘍に持続的集積性の高いホウ素デリバリーシステム（BDS）を開発し、BPA非感受性がん患者に対するBNCT適応疾患拡大を目指した。

## 2. 研究の目的

本研究では、HSAの腫瘍集積性に着目し、ホウ素イオンクラスターであるドデカボレート ( $B_{12}H_{12}$ ) のHSAへの効率的な導入法を新たに開発するとともに、HSAを化学修飾することで機能を持たせた次世代BNCTのためのホウ素デリバリーキャリアを開発する。さらに、難治性がんの1つである脳腫瘍、およびがん幹細胞へのホウ素デリバリーシステムを構築し、BNCT抗腫瘍効果を検証することを目的とした。この目標を達成するために、本研究期間中に次の3つの課題について検討した。

- (1) MIDの簡便な合成方法の確立
- (2) MIDの血清アルブミン結合部位同定
- (3) 環状RGDペプチドを導入した脳腫瘍アクティブターゲティング法の確立

## 3. 研究の方法

- (1) MIDの簡便な合成方法の確立

クロソドデカボレート(1)は、ホウ素12個からなる2価アニオン20面体クラスターであり、水溶性である。ほとんどの有機溶媒には不溶であることから、通常有機合成反応の適応は困難である。申請者は、(1)をテトラブチルアンモニウム塩とすることで有機溶媒に可溶化させ、HSAへ結合可能なマレイミドクロソドデカボレート (MID) の合成に成功している。しかし、この方法では中間体のアジドのStaudinger還元において、大量のホスフィンオキシド ( $O=PPh_3$ ) が副産物として生じる。将来的に臨床応用を考えた場合、GMP製造に適応可能な簡便な方法が必要となる。そこで、アンモニアを用いた直接アミノ化反応によりジオキサン開環反応を検討した。

- (2) MIDのアルブミン結合部位の同定

マレイミドは、通常CysのSH残基と選択的に反応するが、本申請者が開発した“MIDは血清アルブミンに対し3つ以上結合する”ことを既に明らかにしている。本研究では、MIDの結合部位を同定するとともに、その結合機構を明らかにし、最大許容結合数を決定する。通常化合物の結合部位を同定する際、HSAをトリプシンなどの酵素消化によりペプチド断片化させ、MALDI-TOF-MSで同定するが、MIDは2価の陰イオンホウ素クラスターを含むため、結合したペプチドがイオン化されないことが分かっている。そこで、還元反応で陰イオンホウ素クラスターがペプチドから排除できるように、S-S結合を分子内に導入したSS-MIDを新たに開発し、結合部位の同定を行う。

- (3) 環状RGDペプチドを導入した脳腫瘍アクティブターゲティング法の確立

MIDは生理的条件下でLys残基と容易に結合することができる。また、HSAはマレイミドと反

応可能なフリーSHを有するCysを1つ(Cys34)分子内にもつ。そこで、このCys34にペプチドリガンドを導入し、続いてLys残基にMIDを導入することで、腫瘍へのターゲティング機能をもつHSAが創生できると考えられる(図1)。そこで、本研究では、難治性がんである脳腫瘍を標的とした有効なホウ素デリバリーシステムを確立する。具体的には、脳腫瘍や脳腫瘍新生血管に過剰発現するインテグリン( $\alpha_v\beta_3/\alpha_v\beta_5$ )を特異的に認識する環状RGDペプチドリガンドを合成し、HSAのCys34へ導入することで、脳腫瘍へのホウ素デリバリーを検討する。

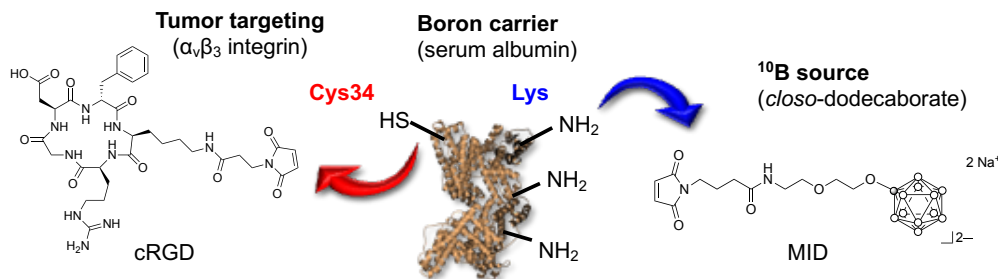
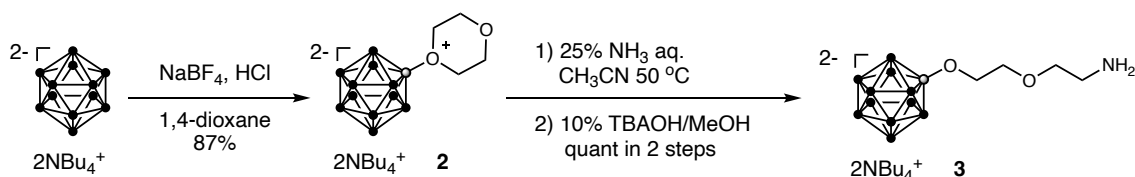


図1. cRGDを導入したインテグリン標的MID—アルブミンコンジュゲートの設計

#### 4. 研究成果

##### (1) MIDの簡便な合成方法の確立

スキーム1に示すように、ドデカボレートのジオキサン複合体(2)アンモニアを用いた直接アミノ化反応によりジオキサン開環反応を検討した結果、低価格の試薬により3工程でMID前駆体(3)が合成可能となった。



スキーム1. MID前駆体(3)の効率的合成

##### (2) MIDのアルブミン結合部位の同定

マレイミドは、通常CysのSH残基と選択的に反応するが、本申請者が開発した“MIDは血清アルブミンに対し3つ以上結合する”ことを既に明らかにしていたが、本研究では、MIDの結合部位を同定するとともに、その結合機構を明らかにし、最大許容結合数を決定することを目的に研究を実施した。通常化合物の結合部位を同定する際、HSAをトリプシンなどの酵素消化によりペプチド断片化させ、MALDI-TOF-MSで同定するが、MIDは2価の陰イオンホウ素クラスターを含むため、結合したペプチドがイオン化されることが分かっていた。そこで、還元反応で陰イオンホウ素クラスターがペプチドから排除できるように、S-S結合を分子内に導入したSS-MIDを新たに開発することに成功した。このSS-MIDを用いることで、化学修飾後還元的条件により容易に陰イオンホウ素クラスターを除去することが可能となり、SS-MIDがCys34以外にも少なくとも3つのLys残基、Lys221, Lys413, Lys431に結合していることを明らかにした。

##### (3) 環状RGDペプチドを導入した脳腫瘍アクティブターゲティング法の確立

次に、より腫瘍組織にホウ素を高濃度で集積させるために、多くの腫瘍細胞表面に高発現しているインテグリンに着目し、そのリガンドである環状RGDペプチドにリジンを通してその側鎖にマレイミドを導入したcRGDfK(Ma1)を合成した。このcRGDfK(Ma1)をHSAのフリーSHを有するCys34へ導入し、続いてMIDを反応させることで、腫瘍へのターゲティング機能をもつcRGD-BSA-MIDを開発した。さらに、細胞内での局在ならびにアルブミンへの結合を検証するために、MID抗体の作成に成功した。cRGD-BSA-MIDでは、BSAに対しMIDが平均3分子結合していることが、MID抗体を用いた解析により明らかとなった。また、cRGD-BSA-MIDはインテグリン高発現

細胞であるヒト脳腫瘍 U87MG 細胞に対し、高い集積性を示す一方、インテグリン発現が低い A549 細胞に対しては取り込みが低いことが MID 抗体により確認された。ヒト脳腫瘍 U87MG 細胞を移植したマウスに対し、近赤外蛍光色素 Cy5 を導入した cRGD-BSA-MID を尾静脈注射により投与し、近赤外蛍光イメージャーにて動態を追跡したところ、投与後 8~12 時間で腫瘍への高い集積性が観察され、cRGD 修飾していない BSA-MID と同様の体内動態を示すことがわかった。さらに、24 時間後の集積を調べると、cRGD-BSA-MID の方が腫瘍に選択的に集積していることが示唆された。

次に、cRGD-MID-BSA と MID-BSA を U87MG 異種移植腫瘍モデルマウスに 7.5 mg [<sup>10</sup>B]/kg の用量で尾静脈から注射し、注射から 12 時間後に熱中性子照射を行った。腫瘍の成長曲線を図 5 に示す。熱中性子照射のみのマウス群の腫瘍は、同様に非常に急速に成長したが、MID-BSA を注入したマウスの腫瘍の成長は抑制された。興味深いことに、cRGD-MID-BSA は、MID-BSA よりも効率的に腫瘍の成長を抑制した。図 2 に示したホウ素分布によると、cRGD-MID-BSA の蓄積量は MID-BSA のそれよりもわずかに多いことがわかった。しかし、図 4 の ex vivo 実験では、MID-BSA と比較して cRGD-MID-BSA の蓄積時間が長いことから、cRGD-MID-BSA は MID-BSA よりも能動的に取り込まれたことが示唆された。これらの結果は、cRGD ペプチドリガンドが  $\alpha v \beta 3$  インテグリンを介して MID-BSA の腫瘍細胞への集積を促進し、中性子照射後の腫瘍増殖が抑制されることを示唆するものである。従って、MID-アルブミンコンジュゲートは、腫瘍親和性リガンドの導入による腫瘍標的化のみならず、可視化官能基の導入による in vivo ライブイメージングのためのプラットフォームであり、BNCT のためのセラノスティックモジュールとなる可能性がある。

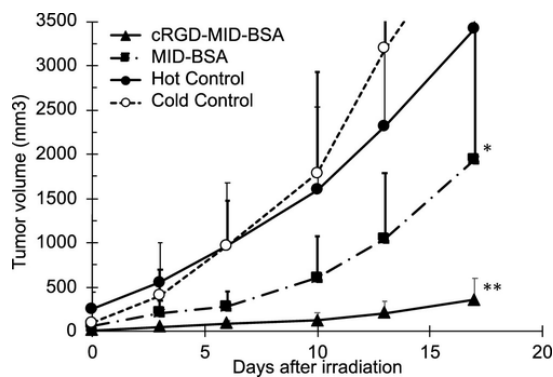


図 2. BSA-MID ならびに cRGD-BSA-MID の in vivo BNCT 抗腫瘍効果

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 A. Kumar; M. Kaur; P. Singh; K. Singh; U. S. Gaharwar; R. Meena; M. Kumar; K. Nakagawa; S. Wu; M. Suzuki; H. Nakamura	4. 巻 259
2. 論文標題 Boron Nitride (10BN) a prospective material for treatment of cancer by Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials Lett.	6. 最初と最後の頁 126832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.matlet.2019.126832	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 中村浩之	4. 巻 62
2. 論文標題 中性子捕捉療法のためホウ素薬剤研究開発の進展 - ホウ素薬剤が今後適応疾患拡大の鍵を握る！	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本原子力学会誌	6. 最初と最後の頁 18-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 S. Kikuchi, S. Sato, H. Nakamura,	4. 巻 157
2. 論文標題 Carrier Proteins-Based Boron Delivery to Tumor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Appl. Radiat. Isotope	6. 最初と最後の頁 109011-109014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apradiso.2019.109011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Manjot Kaur, Paviter Singh, Ramovatar Meena, Fumiko Nakagawa, Minoru Suzuki, Hiroyuki Nakamura, Akshay Kumar	4. 巻 32
2. 論文標題 Boron Neutron Capture Therapy Study of 10B Enriched Nanostructured Boron Carbide Against Cervical Cancer and Glioblastoma Cell Line	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cluster Science	6. 最初と最後の頁 221-225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10876-020-01773-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 中村浩之	4. 巻 35
2. 論文標題 ホウ素中性子捕捉療法：がん細胞内で 線を発生させる次世代放射線治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 DDS学会誌	6. 最初と最後の頁 129-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Nakagawa, H. Kawashima, T. Morita, H. Nakamura	4. 巻 9
2. 論文標題 Water-soluble closo-Dodecaborate-conjugated Pteroyl Derivatives for Boron Neutron Capture Therapy: Evidence of Targeting to Folate Receptor-Mediated Cell Uptake	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9071615	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 K. Kawai, K. Nishimura, S. Okada, S. Sato, M. Suzuki, T. Takata, H. Nakamura	4. 巻 17
2. 論文標題 Cyclic RGD-Functionalized closo-Dodecaborate Albumin Conjugates as Integrin Targeting Boron Carriers for Neutron Capture Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol. Pharm.	6. 最初と最後の頁 3740-3747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00478	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Asawa, A. V. Arsent'eva, S. A. Anufriev, A. A. Anisimov, K. Yu. Suponitsky, O. A. Filippov, H. Nakamura, and I. B. Sivaev	4. 巻 26
2. 論文標題 Synthesis of Bis(Carboranyl)amides 1,1'- $\mu$ -(CH <sub>2</sub> NH(O)C(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -1,2-C <sub>2</sub> B <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub> (n = 0, 1) and Attempt of Synthesis of Gadolinium Bis(Dicarbollide)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26051321	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamura Hiroyuki, Kikuchi Shunsuke, Kawai Kazuki, Ishii Satomu, Sato Shinichi	4. 巻 90
2. 論文標題 closo-Dodecaborate-conjugated human serum albumins: preparation and in vivo selective boron delivery to tumor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pure and Applied Chemistry	6. 最初と最後の頁 745 ~ 753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/pac-2017-1104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Satomu, Nakamura Hiroyuki	4. 巻 865
2. 論文標題 Synthesis and biological evaluation of closo-dodecaborate ibuprofen conjugate (DIC) as a new boron agent for neutron capture therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Organometallic Chemistry	6. 最初と最後の頁 178 ~ 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jorganchem.2018.02.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村浩之	4. 巻 73
2. 論文標題 医薬品におけるホウ素化合物の化学	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学	6. 最初と最後の頁 37-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村浩之	4. 巻 54
2. 論文標題 中性子捕捉療法 (BNCT) におけるホウ素薬剤開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 793-797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jin Guo, Ban Hyun, Nakamura Hiroyuki, Lee Jong-Dae	4. 巻 23
2. 論文標題 o-Carboranylalkoxy-1,3,5-Triazine Derivatives: Synthesis, Characterization, X-ray Structural Studies, and Biological Activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2194 ~ 2194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules23092194	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fuentes Isabel, Garc?a-Mendiola Tania, Sato Shinichi, Pita Marcos, Nakamura Hiroyuki, Lorenzo Encarnaci?n, Teixidor Francesc, Marques Fernanda, Vi?as Clara	4. 巻 24
2. 論文標題 Metallacarboranes on the Road to Anticancer Therapies: Cellular Uptake, DNA Interaction, and Biological Evaluation of Cobaltabisdicarbollide [COSAN]?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 17239 ~ 17254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201803178	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 中村浩之	4. 巻 33
2. 論文標題 血清アルブミンを利用したホウ素デリバリーシステム	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 2-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 S. Sato, S. Ishii, H. Nakamura	4. 巻 38
2. 論文標題 Development of Albumin-Boron Cluster Conjugate via Ru(bpy) <sub>3</sub> Tyrosine Modification as a Boron Carrier for Neutron Capture Therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur. J. Inorg. Chem.	6. 最初と最後の頁 4406-4410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejic.201700578	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 中村浩之	4. 巻 753
2. 論文標題 中性子捕捉療法のための新しいホウ素薬剤の開発 - 血清アルブミンホウ素キャリア -	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Isotope News	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 H. Nakamura, S. Kikuchi, K. Kawai, S. Ishii, S. Sato	4. 巻 90
2. 論文標題 closo-Dodecaborate-Conjugated Human Serum Albumins: Preparation and In vivo Selective Boron Delivery to Tumor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pure Appl. Chem.	6. 最初と最後の頁 745-753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/pac-2017-1104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 S. Ishii, H. Nakamura	4. 巻 865
2. 論文標題 Synthesis and Biological Evaluation of closo-Dodecaborate Ibuprofen Conjugate (DIC) as a New Boron Agent for Neutron Capture Therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Organomet. Chem	6. 最初と最後の頁 178-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jorganchem.2018.02.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計33件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 20件)

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura and Eva Hey-Hawkins.
2. 発表標題 Boron Delivery Agents for BNCT: Current Status and Future Prospects
3. 学会等名 IAEA Virtual Technical Meeting on Advances in Boron Neutron Capture Therapy (EVT1905174) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村浩之
2. 発表標題 BNCT 用ホウ素薬剤：現在の状況と将来の展望
3. 学会等名 第2回生体量子捕獲反応研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura, Kawai Kazuki, Shinichi Sato, Minoru Suzuki
2. 発表標題 Albumin-Based Boron Delivery to Tumor by Active Targeting via $\alpha_3$ Integrin
3. 学会等名 The 59th Annual Conference Of The Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG-59) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村浩之
2. 発表標題 がんの低侵襲治療法（中性子捕捉療法）：承認までの軌跡と今後の展望
3. 学会等名 第15 回四大学連合文化講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura, Kazuki Kawai, Kai Nishimura, Satoshi Okada, Takushi Takata, Minoru Suzuki
2. 発表標題 Albumin-Based Boron Delivery for Active Targeting to Tumor
3. 学会等名 22nd Taiwan-Japan Neutron Capture Therapy Academic Conference of Elite (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Development of Boron Agents for BNCT
3. 学会等名 The 11th Annual Indonesian Society for Cancer Chemoprevention Conference and Congress (ISCC-11) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Albumin-Dodecaborate Conjugates as Efficient Boron Carriers for Neutron Capture Therapy
3. 学会等名 A3-Five star symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Development of Protein Chemical Labeling: From Target Identification to Cancer Therapy
3. 学会等名 The 21st RIES-Hokudai International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Boron Neutron Capture Therapy: A New Modality of Radiation Therapy
3. 学会等名 Dalian University of Technology Online Exchange Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Boron Neutron Capture Therapy: A New Modality of Radiation Therapy
3. 学会等名 The International Center for Chemical and Biological Sciences (ICCBS-2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Current Status of Neutron Capture Therapy and Strategy for Development of New Boron Carriers
3. 学会等名 The 2nd US-Japan-China Collaborative Workshop on Advanced Medical Technologies (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Albumin-Based Boron Delivery to Tumor on BNCT
3. 学会等名 A3 Foresight 2nd Symposium on Organic/Inorganic Nanohybrid Platforms for Precision Tumor Imaging and Therapy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川井一輝、佐藤伸一、中村浩之
2. 発表標題 腫瘍アクティブターゲティングを志向した cyclic RGD peptide 結合ホウ素化アルブミンの開発
3. 学会等名 第15回日本中性子捕捉療法学会
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hiroyuki Nakamura
2 . 発表標題 Albumin-Based Boron Delivery Tumor
3 . 学会等名 18th International Congress on Neutron Capture Therapy (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Andrea Monti Hughes, Jessica A Goldfinger, Marcela A Garabalino, Iara Santa Cruz, Veronica A Trivillin, Emiliano Cc Pozzi, Kazuki Kawai, Hiroyuki Nakamura, Amanda E Schwint
2 . 発表標題 Biodistribution studies of maleimide-functionalized closo-dodecaborate albumin conjugates(MID:BSA) in the hamster cheek pouch oral cancer model
3 . 学会等名 18th International Congress on Neutron Capture Therapy (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kazuki Kawai, Shinichi Sato, Hiroyuki Nakamura
2 . 発表標題 Development of cyclic RGD-functionalized maleimide-containing closo-dodecaborate albumin conjugate (MID-AC) as an active tumor targeting boron carrier for neutron capture therapy
3 . 学会等名 18th International Congress on Neutron Capture Therapy (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hiroyuki Nakamura, Fumiko Nakagawa, Shangze Wu, Taiki Morita, Shinichi Sato
2 . 発表標題 Development of closo-dodecaborate-containing water-soluble folate derivatives targeting to folate receptor for boron neutron capture therapy
3 . 学会等名 18th International Congress on Neutron Capture Therapy (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 浅井卓也、劉寒沁、小関泰之、林智広、佐藤伸一、中村浩之
2. 発表標題 ホウ素クラスター化合物の生細胞への吸着および取り込みの誘導ラマンイメージング
3. 学会等名 Optics & Photonics Japan 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Boron Neutron Capture Therapy : Current Status and Future Aspect
3. 学会等名 2nd International Conference on Sensors, Materials and Manufacturing (ICSMM2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuki Kawai, Shinichi Sato, Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 The Development of dual modified albumin with cyclic RGD and maleimide-functionalized closo-dodecaborate as an active tumor targeting boron carrier for neutron capture therapy
3. 学会等名 1st Glowing Polymer Symposium in KANTO (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 Cancer Therapy Using Boron : Target Protein Identification and Neutron Capture Therapy
3. 学会等名 PBSi 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅井卓也, 劉寒沁, 小関泰之, 林智広, 佐藤伸一, 中村浩之
2. 発表標題 ホウ素クラスター化合物の生細胞への取り込みの誘導ラマンイメージング
3. 学会等名 応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川井一輝, 佐藤伸一, 中村浩之
2. 発表標題 中性子捕捉療法を志向した腫瘍アクティブターゲティングのための cyclic RGD ペプチド結合ホウ素化アルブミンの開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Nakamura
2. 発表標題 In vivo tumor-targeting using small boron molecules: Limitation and possible solutions
3. 学会等名 Kyoto/Osaka-Taiwan BNCT International Conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井里武, 佐藤伸一, 中村浩之
2. 発表標題 ジスルフィド結合をリンカー部位に持つホウ素クラスターマレイミド (SSMID) の合成とそのアルブミン修飾部位の同定
3. 学会等名 第73回有機化学関東支部シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村浩之、佐藤伸一
2. 発表標題 アルブミンをキャリアに用いたホウ素デリバリーシステムの構築
3. 学会等名 第21回日本がん分子標的治療学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村浩之
2. 発表標題 ホウ素を用いてがんに挑む
3. 学会等名 第5回中性子医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石井里武、佐藤伸一、中村浩之
2. 発表標題 ジスルフィド結合をリンカー部位に持つホウ素クラスターマレイミド (SSMID) を用いたアルブミン結合部位の同定
3. 学会等名 第14回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 S. Ishii, S. Sato, H. Nakamura
2. 発表標題 181)Development of disulfide-bridged boron cluster maleimide (SSMID) and identification of its conjugation site on albumin
3. 学会等名 9th Young Researchers' BNCT Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 H. Nakamura
2. 発表標題 Future prospects for boron agents in BNCT
3. 学会等名 第二回NRW-福島先進医療合同シンポジウム(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村浩之
2. 発表標題 加速器BNCTの適応拡大の鍵を握るホウ素薬剤: 開発の現状と近未来
3. 学会等名 第1回中性子医療研究センターシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石井里武、佐藤伸一、中村浩之
2. 発表標題 中性子捕捉療法のためのアルブミンを基軸としたホウ素送達法の開発
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Ishii, S. Sato, H. Nakamura
2. 発表標題 Development of Albumin-based Boron Delivery Systems for Neutron Capture Therapy
3. 学会等名 International CLS Forum 2018(国際学会)
4. 発表年 2018年

## 〔図書〕 計2件

1. 著者名 N. S. Hosman and R. Eagling	4. 発行年 2018年
2. 出版社 World Scientific	5. 総ページ数 188
3. 書名 Handbook of Boron Chemistry	

1. 著者名 Hey-Hawkins and C. Vinas Eds.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 John Wiley & Sons Ltd.	5. 総ページ数 496
3. 書名 Boron-Based Compounds: Potential and Emerging Applications in Medicine	

## 〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 新規ホウ素薬剤	発明者 中村浩之、盛田大輝、西村開、岡田智	権利者 東京工業大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-039885	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ホウ素含有葉酸誘導体	発明者 中村浩之	権利者 東京工業大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-162387	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

## 〔取得〕 計0件

## 〔その他〕

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所 分子創成化学領域  
<https://syn.res.titech.ac.jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	鈴木 実  (SUZUKI Minoru)  (00319724)	京都大学・複合原子力科学研究所・教授    (14301)	
連携研究者	川端 信司  (KAWABATA Shinji)  (20340549)	大阪医科薬科大学・医学部・准教授    (34401)	
連携研究者	佐藤 伸一  (SATO Shinichi)  (20633134)	東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教    (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関