

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18383

研究課題名(和文)腫瘍への選択的迅速集積と長期滞留を実現する代謝制御型ホウ素送達システムの開発

研究課題名(英文)Development of metabolism-controlled boron delivery systems exerting quick tumor-selective accumulation and retention

研究代表者

野本 貴大(Nomoto, Takahiro)

東京工業大学・科学技術創成研究院・助教

研究者番号：00734732

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)において、現在臨床で最も研究されているホウ素薬剤は boronophenylalanine (BPA)である。BPAはがん細胞で過剰発現しているLAT1アミノ酸トランスポーターを介して取り込まれるため腫瘍選択的に集積する特徴があるが、腫瘍内滞留性が必ずしも高くはないという課題がある。本研究課題では、このBPAの腫瘍内滞留性を向上すべく、BPAとボロン酸エステルを形成し、側鎖に複数のBPAを担持することのできる機能性高分子を開発した。この機能性高分子によりBPAの腫瘍内滞留性が劇的に改善し、BNCT効果も大幅に向上できることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BNCTはホウ素原子と熱中性子の核反応により生じるアルファ粒子とリチウム反跳核によりがん細胞を選択的に殺傷する方法である。BNCTの適用範囲を拡大するためには、腫瘍に選択的に集積し、熱中性子照射中に高い腫瘍内ホウ素濃度を維持することのできるホウ素薬剤を開発することが重要である。本研究では、既存のホウ素薬剤 boronophenylalanine (BPA) に水中で加えるだけでその腫瘍集積性と滞留性を劇的に向上し、治療効果も大幅に向上することのできる機能性高分子を開発した。本研究結果により、BNCTのさらなる発展が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In boron neutron capture therapy (BNCT), boronophenylalanine (BPA) has been one of the most clinically studied boron drugs. Since BPA is taken up via the LAT1 amino acid transporter overexpressed on many cancer cells, it can selectively accumulate within tumors. However, it cannot retain in the target tumor cells for a long time, which sometimes compromises its BNCT effect. In this research project, in order to improve the retention of BPA in tumors, we have developed functional polymers that can form boronate esters with multiple BPA molecules in the side chain. This study clarified that the functional polymers dramatically improved the retention of BPA in tumors and significantly enhanced the BNCT effect.

研究分野：薬物送達学

キーワード：薬物送達システム 中性子捕捉療法 高分子 ボロノフェニルアラニン LAT1 アミノ酸トランスポーター

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

BNCTはホウ素薬剤を投与して<sup>10</sup>Bをがんが集積させ、中性子を照射することによりアルファ粒子及びLi反跳核を発生させ抗腫瘍効果を得る方法である。現在臨床で使用されているホウ素薬剤としてはホウ素クラスター(BSH)とBPAがあり、特にBPAは、そのフェニルアラニン構造ががん細胞で過剰発現しているLAT1により認識され、がん細胞への優れた選択的集積性を示し[Cancer Sci. 106, 279-286 (2015)]、最近ではBPAとほぼ同じ体内動態を示す<sup>18</sup>F修飾型BPA(<sup>18</sup>F-BPA)がPET診断薬として開発され、BPAが集積しやすい患者の選別(コンパニオン診断)が可能となったため、現在においてBPAは最も臨床試験が進められているホウ素薬剤となっている。

しかし、BPAは治療に必要な細胞内<sup>10</sup>B濃度を短い時間しか維持できないという課題がある。この細胞内<sup>10</sup>B濃度の早期低下は、図1に示すように、LAT1が交換輸送体であるために、細胞外のBPA濃度が低下すると細胞内に取り込まれたBPAが細胞外に排出されてしまうことが大きな原因となっていると考えられる[Radiat. Res. 153, 173-180 (2000)]。それ故に、がん細胞での<sup>10</sup>B濃度を治療に必要な濃度に保つために、臨床的には中性子線を照射しながらBPAを点滴するという方法がとられるが、この方法では血中にBPAが大量に存在している状態で中性子線を照射することになってしまうため、正常組織に対する傷害が懸念されている。そこで研究代表者は、「BPAの代謝機構を制御できれば、<sup>10</sup>Bのがんへの迅速かつ選択的な送達と長期的な細胞内<sup>10</sup>B濃度の維持が可能となり、正常組織へのダメージを極限まで抑えた超低侵襲BNCTを実現できるのではないか」という仮説を立てた。

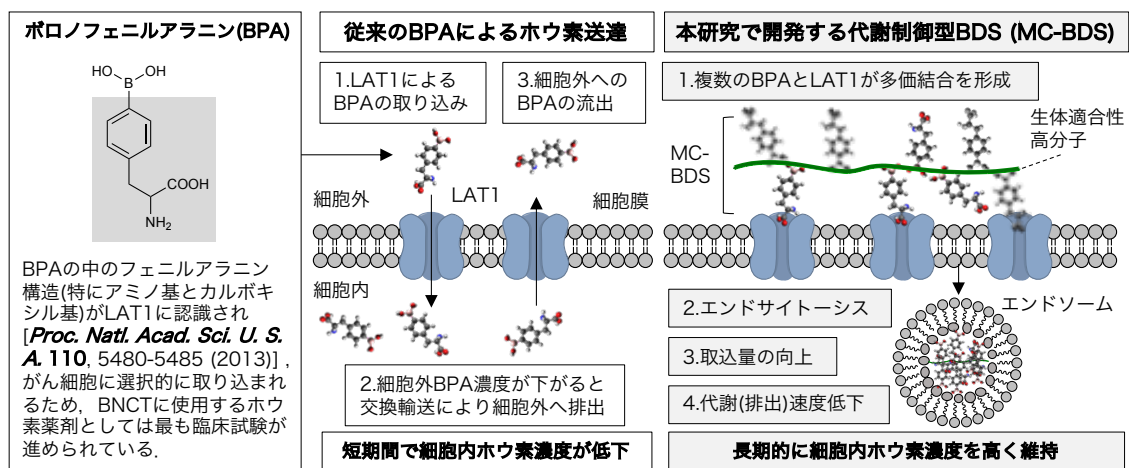


図1. 本研究で開発するMC-BDSのコンセプト。

BPAはLAT1を通じて細胞内に効率的に取り込まれるが、LAT1は交換輸送体であるため、細胞外BPA濃度が低下すると細胞内のBPAが細胞外に排出(代謝)されるので、短期間で細胞内BPA濃度が低下する。本研究で開発するMC-BDSでは、生体適合性高分子にBPAがボロン酸-ジオールの結合を介して多数担持され、LAT1に認識されるフェニルアラニン部位が露出されている。これにより高分子に結合したBPAとLAT1が相互作用し、がん細胞に選択的な強いアフィニティを示し、LAT1介在エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれる。こうして取り込まれたBPAは交換輸送による細胞外排出を受けないため、細胞内<sup>10</sup>B濃度を長期的に高く維持できる。また、本MC-BDSは腎排泄を受ける分子量であり、正常組織・血液中には滞留せず、即座に体外へと排出されるため、腫瘍だけに<sup>10</sup>Bを留めることができる。

## 2. 研究の目的

本研究では上述の仮説に基づき、図1に示すような、BPAの取込経路をLAT1介在型エンドサイトーシスに変え、BPAの細胞外排出を抑制できる代謝制御型ホウ素送達システム(metabolism-controlled boron delivery system: MC-BDS)を開発する。本MC-BDSはBPAと機能性高分子から構成されるが、BNCTにおいてこの機能性高分子は下記A.~C.のような機能を有することが重要である。

- A. 極めて優れた生体適合性と精密制御された分子量  
臨床におけるBPAの投与量は500 mg/kg(体重60 kgの成人に30 g)と極めて大量であり、本システムに使用する機能性高分子も同様の投与量において安全でなくてはならない。さらに、正常組織や血中からは即座に消失することが求められるので、腎排泄を受ける分子量に精密制御する必要がある。
- B. BPAの腫瘍選択性・集積性を維持した高分子-BPA間の結合の形成  
LAT1に認識されるフェニルアラニン構造を阻害しないようにBPAを機能性高分子に導入する必要があるため、BPAのボロン酸部位で高分子との結合を形成することが望ましい。
- C. 調製容易性(水中で高分子とBPAを混合するだけで調製可能)

$^{18}\text{F}$  は半減期が 110 分と極めて短いため、 $^{18}\text{F}$ -BPA による PET 診断を MC-BDS に応用するには、水中で混合するだけで、機能性高分子と  $^{18}\text{F}$ -BPA 間で結合が形成されることが求められる。

そこで研究代表者は、これらの特性を有する高分子として、BPA のボロン酸部位に可逆的に結合可能な各種ジオール構造を有し、分子量が精密制御された 3 種類の生体適合性高分子 (図 2) を設計した。ボロン酸-ジオール結合は、これらの高分子と BPA を水中で混合するだけで形成することが可能である。本研究ではこれらの生体適合性高分子を合成して MC-BDS を構築し、その BNCT におけるポテンシャルを明らかにする。このような BPA と高分子から構成される BDS 研究は皆無で、BPA の代謝に着眼点を置いた開発例も皆無である。既存のシステムとは全く異なるメカニズムに基づいた本研究は、BDS 開発における新しいアプローチの基礎を開拓するものである。

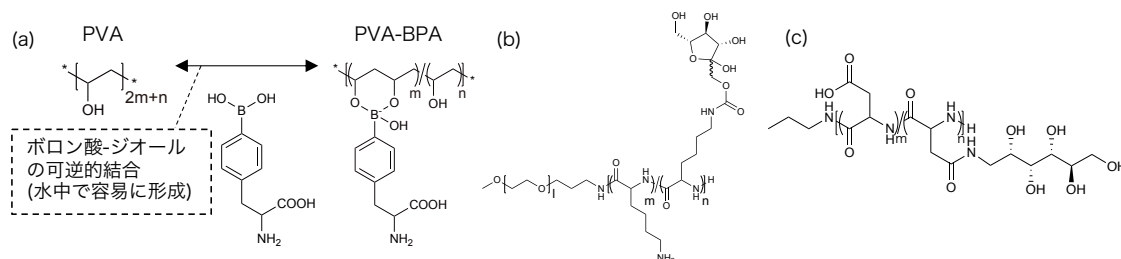


図 2 本研究で合成するジオール構造を有する生体適合性高分子.

- 生体適合性高分子として実績のあるポリビニルアルコール(PVA). PVA のジオール部にボロン酸が可逆的に結合し PVA-BPA を形成し、LAT1 に認識されるためのフェニルアラニン構造を多数露出させる.
- BPA に強いアフィニティを持つフルクトースをポリリシン側鎖に導入した新しい高分子.
- ボロン酸・ホウ酸に強いアフィニティを持つグルカミンをポリアスパラギン酸側鎖に導入した新しい高分子.

### 3. 研究の方法

本研究では、最も腫瘍に  $^{10}\text{B}$  を送達しながら、正常組織や血液中からは即座に排出されるような MC-BDS を構築するための最適な構造体を見出すべく、生体適合性高分子の重合度や電荷を随時調整しながら、下記 (i)-(v) の項目を実施した。

#### (i) 生体適合性高分子の合成とその BPA に対するアフィニティ

ジオール構造を有する生体適合性高分子として、ポリビニルアルコール(PVA)、フルクトース結合型高分子(F 高分子)、グルカミン結合型高分子(G 高分子)の 3 種類を合成した。

PVA は水溶性ビニル系生体適合性高分子として広く研究されてきた高分子であり、極めてシンプルな化学構造の中にジオール基を多数有する。可逆的付加開裂連鎖移動重合により分子量分布の狭いポリ酢酸ビニルを作成し加水分解することにより PVA を合成した。

F 高分子は、BPA の可溶化剤としてフルクトースが利用されていることに着想を得ている。様々な糖構造の中でもフルクトースが BPA のボロン酸に対して優れたアフィニティを持つことが知られている。本研究ではポリアミノ酸の一つであるポリリシンの側鎖のアミノ基にフルクトースを導入することにより目的の生体適合性高分子を合成した。

G 高分子については、BPA のボロン酸に対してフルクトースと同様に強いアフィニティを持つソルビトールに着目して設計している。ソルビトールと極めて類似した構造式を持ち、ボロン酸やホウ酸に対して強く結合するグルカミンを、生体適合性高分子のポリアスパラギン酸の側鎖に導入することにより本高分子を合成した。

各高分子の BPA に対するアフィニティは、アリザリンレッド S を用いた蛍光測定法 [Tetrahedron 58, 5291-5300 (2002)]を利用して評価した。

#### (ii) MC-BDS の LAT1 へのアフィニティ

合成した生体適合性高分子と BPA から MC-BDS を構築し、本システムががん細胞に過剰発現している LAT1 に対して強いアフィニティを示し、BPA が効率的に細胞内に取り込まれるかを評価した。具体的には、LAT1 陽性細胞に MC-BDS を接触させて細胞内  $^{10}\text{B}$  濃度を ICP-MS により定量した。さらに、この実験において LAT1 の阻害剤を用いて、MC-BDS が LAT1 を認識してホウ素を細胞内に送り届けるかを調べた。

#### (iii) 培養細胞における細胞内ホウ素滞留性と細胞内動態

MC-BDS が細胞内  $^{10}\text{B}$  滞留性を向上できるかを検討すべく、種々の MC-BDS を培養細胞に取り込ませ、細胞を洗浄した後、経時的な細胞内  $^{10}\text{B}$  濃度を追跡した。また、設計通りに本システムがエンドサイトーシスを通じて細胞に内在化するかを明らかにするために、生体適合性高分子を蛍光標識してその細胞内分布を共焦点レーザー走査型顕微鏡により観察した。また、BPA についても、ACS Sensors 1 (2016), 1394-1397 に報告されている方法を用いて蛍光標識し観察を行った。

(iv) 皮下腫瘍モデルにおける MC-BDS の腫瘍集積性

本システムが実際に *in vivo* において腫瘍への迅速集積と長期滞留を実現するかを検討すべく、皮下腫瘍モデルに対して MC-BDS を静脈注射し、腫瘍内にどれだけ  $^{10}\text{B}$  が集積するかを経時的に調べた。

(v) MC-BDS による中性子捕捉療法の効果

本システムにより  $^{10}\text{B}$  を腫瘍に送達して中性子捕捉療法が行えるかを確認すべく、MC-BDS を上述の皮下腫瘍モデルに対して静脈注射し、京都大学原子炉実験所にて中性子線を照射した。その後、皮下腫瘍のサイズを経時的に測定し抗腫瘍効果を評価した。

#### 4. 研究成果

(i) 生体適合性高分子の合成とその BPA に対するアフィニティ

当初の計画通り、PVA、F 高分子、G 高分子の合成に成功した。それぞれの BPA に対する見かけ上のアフィニティを評価したところ、PVA はグルコースと比較して同程度以上であり、F 高分子及び G 高分子はフルクトースよりも高いアフィニティを有することが示唆された。それぞれの血中内における濃度を考慮すると、各 MC-BDS は高い比率で高分子中に BPA を担持することが可能であることが示唆された。

(ii) MC-BDS の LAT1 へのアフィニティ

PVA-BPA の LAT1 陽性 BxPC3 細胞における細胞取込量を評価したところ、図 3A のように fructose-BPA (fructose は可溶化剤として使用) と比較して極めて高い値を示した。また、この高い細胞内取込量は LAT1 阻害剤 (BCH) を加えると有意に低下することが示された。すなわち、PVA-BPA は LAT1 に選択的にアフィニティを持つことが示唆された。また、細胞内滞留性についても、細胞を 3 時間 BPA サンプルとともにインキュベーションし、その後 BPA を含まない培地中で培養し、残存するホウ素量を定量することにより評価したところ、PVA-BPA は fructose-BPA よりも高い細胞内滞留性を示すことが明らかとなった (図 3B)。

F 高分子についても同様の評価を行ったところ、細胞内取込量は fructose-BPA と同程度の極めて高い取り込み量を示し、LAT1 阻害剤を加えるとやはりその取り込み量を大きく低下させた。また、PVA-BPA 同様、細胞内滞留性を向上させることも明らかとなった。

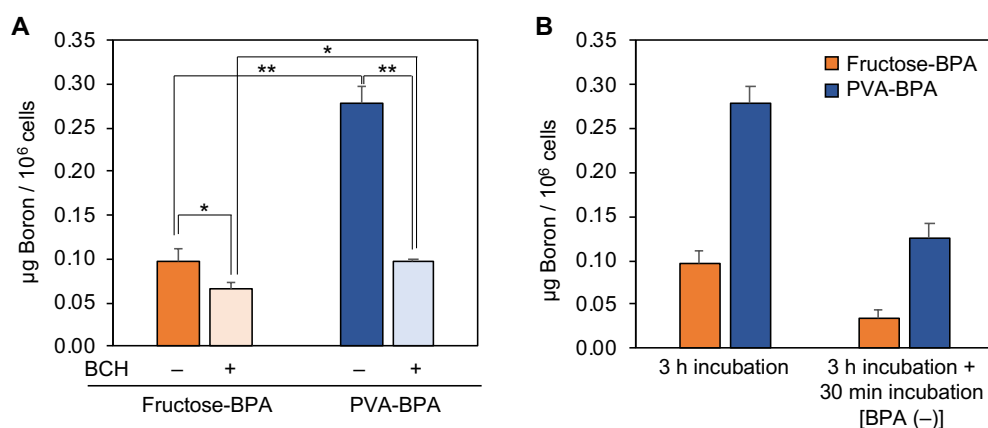


図 3 PVA-BPA の BxPC3 細胞における細胞内取込み。

(A) 細胞内取込み量と LAT1 阻害剤 (BCH) の影響。

(B) 細胞内滞留性。3 時間 BPA と接触させた後、培地中から BPA を取り除き追加で 30 分インキュベーションを行った。

(iii) 培養細胞における細胞内ホウ素滞留性と細胞内動態

細胞内分布を共焦点レーザー走査型顕微鏡により観察したところ、Fructose-BPA とインキュベーションした細胞では BPA が細胞質全体に広がっている様子が観察された (図 4)。一方、PVA-BPA は細胞質だけでなく、エンドソーム・リソソームに局在している様子が観察された。上記の (ii) の結果と合わせて考察すると、PVA-BPA は LAT1 と相互作用した後、エンドサイトーシスにより取り込まれ、エンドソーム・リソソームに局在したものと考えられる。このようにして細胞内取り込み経路を変化させることにより、細胞内取り込み量と滞留性も変化させたものと考えられる。

F 高分子についても同じ評価を行ったところ、同様の結果が得られ、LAT1 介在型のエンドサイトーシスで取り込まれることが示唆された。

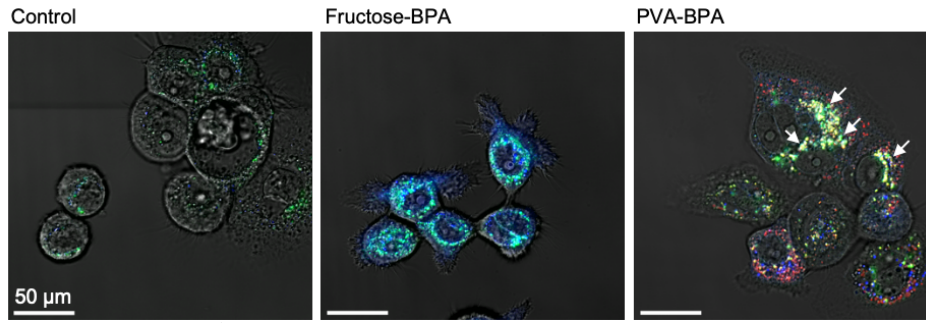


図4 PVA-BPAの細胞内分布.

共焦点レーザー走査型顕微鏡に撮像した. 緑: エンドソーム・リソソーム、青: 蛍光センサーにより検出したBPA、赤: Cy5で蛍光標識したPVA.

(iv) 皮下腫瘍モデルにおけるMC-BDSの腫瘍集積性

BxPC3 皮下腫瘍マウスモデルにサンプルを静脈注射し腫瘍への集積性を評価したところ、PVA-BPAはfructose-BPAよりも有意に高い腫瘍集積性と滞留性を示した(図5A)。一方、正常組織からは速やかに排出された。CT26 皮下腫瘍マウスモデルにおいても同様の腫瘍選択的集積性と滞留性が得られた(図5B)。同様の効果はF高分子及びG高分子においても得られた。上述の検討で示されたように、高分子を用いることによりBPAの取り込み経路がLAT1介在型エンドサイトーシスとなり、腫瘍滞留性を向上したためであると考えられる。

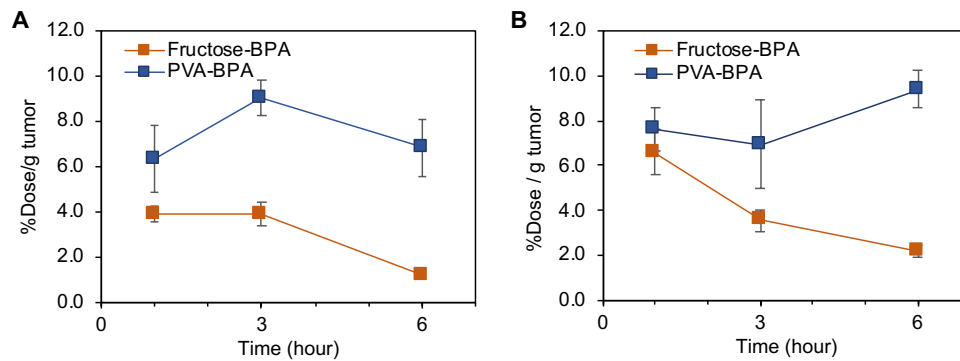


図5 腫瘍集積性.

(A) BxPC3 皮下腫瘍マウスモデルにおける腫瘍集積性.

(B) CT26 皮下腫瘍マウスモデルにおける腫瘍集積性.

(v) MC-BDSによる中性子捕捉療法の効果

皮下腫瘍モデルに対しサンプルを静脈注射し、3または6時間後に熱中性子を照射し、その腫瘍増殖を経時的に追跡した。その結果、PVA-BPAは極めて高いBNCT効果を示した(図6)。この結果は腫瘍集積性・滞留性と一致する結果であった。F高分子を用いた実験においても同様のBNCT効果の増強が見られた。

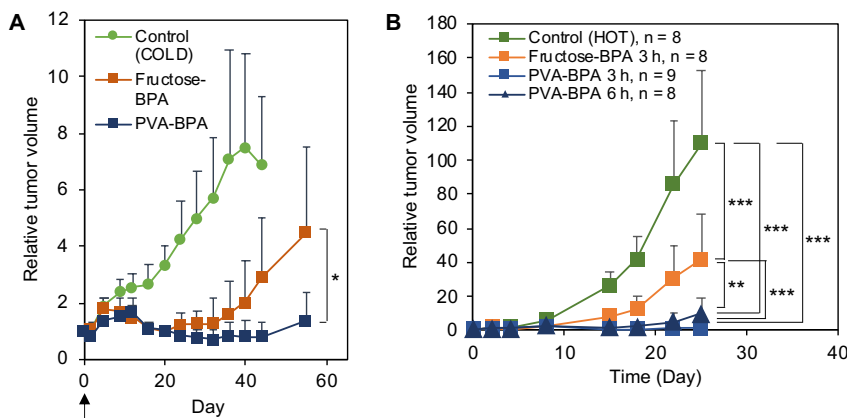


図6 BNCT効果.

(A) BxPC3 皮下腫瘍マウスモデルにおける抗腫瘍効果.

(B) CT26 皮下腫瘍マウスモデルにおける抗腫瘍効果.

以上の結果から、MC-BDSはBNCTにおいて極めて有用な薬剤になりうることが示唆された。現在、MC-BDSの実用化に向けた研究を実施している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Komoto Kana, Nomoto Takahiro, El Muttaqien Sjaikhurrizal, Takemoto Hiroyasu, Matsui Makoto, Miura Yutaka, Nishiyama Nobuhiro	4. 巻 112
2. 論文標題 Iron chelation cancer therapy using hydrophilic block copolymers conjugated with deferoxamine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 410 ~ 421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14607	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 Muttaqien Sjaikhurrizal El, Nomoto Takahiro, Dou Xuebo, Takemoto Hiroyasu, Matsui Makoto, Nishiyama Nobuhiro	4. 巻 328
2. 論文標題 Photodynamic therapy using LCST polymers exerting pH-responsive isothermal phase transition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 608 ~ 616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2020.09.036	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 Nomoto Takahiro, Yao Ying, Inoue Yukiya, Suzuki Minoru, Kanamori Kaito, Takemoto Hiroyasu, Matsui Makoto, Tomoda Keishiro, Nishiyama Nobuhiro	4. 巻 332
2. 論文標題 Fructose-functionalized polymers to enhance therapeutic potential of p-boronophenylalanine for neutron capture therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 184 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2021.02.021	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 Honda Yuto, Nomoto Takahiro, Matsui Makoto, Takemoto Hiroyasu, Kaihara Yuka, Miura Yutaka, Nishiyama Nobuhiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Sequential Self-Assembly Using Tannic Acid and Phenylboronic Acid-Modified Copolymers for Potential Protein Delivery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 3826 ~ 3835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.0c00903	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 Nomoto Takahiro, Inoue Yukiya, Yao Ying, Suzuki Minoru, Kanamori Kaito, Takemoto Hiroyasu, Matsui Makoto, Tomoda Keishiro, Nishiyama Nobuhiro	4. 巻 6
2. 論文標題 Poly(vinyl alcohol) boosting therapeutic potential of p-boronophenylalanine in neutron capture therapy by modulating metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaaz1722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aaz1722	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 Takemoto Hiroyasu, Wang Chih-Ling, Nomoto Takahiro, Matsui Makoto, Tomoda Keishiro, Nishiyama Nobuhiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Pyruvate Responsiveness Based on $\alpha$ -Oxohydrazone Formation for Intracellular siRNA Release from Polyion Complex-Based Carriers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 2305 ~ 2314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.9b00261	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 Ikeda Yuma, Nomoto Takahiro, Hiruta Yuki, Nishiyama Nobuhiro, Citterio Daniel	4. 巻 92
2. 論文標題 Ring-Fused Firefly Luciferins: Expanded Palette of Near-Infrared Emitting Bioluminescent Substrates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 4235 ~ 4243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.9b04562	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 Takemoto Hiroyasu, Inaba Takanori, Nomoto Takahiro, Matsui Makoto, Liu Xiaomeng, Toyoda Masahiro, Honda Yuto, Taniwaki Kaori, Yamada Naoki, Kim Junhyun, Tomoda Keishiro, Nishiyama Nobuhiro	4. 巻 235
2. 論文標題 Polymeric modification of gemcitabine via cyclic acetal linkage for enhanced anticancer potency with negligible side effects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 119804 ~ 119804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2020.119804	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 Muttapien Sjaikhurrizal El, Nomoto Takahiro, Takemoto Hiroyasu, Matsui Makoto, Tomoda Keishiro, Nishiyama Nobuhiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Poly(N-isopropylacrylamide)-Based Polymer-Inducing Isothermal Hydrophilic-to-Hydrophobic Phase Transition via Detachment of Hydrophilic Acid-Labile Moiety	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 1493 ~ 1504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.8b01465	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 Dou Xuebo, Nomoto Takahiro, Takemoto Hiroyasu, Matsui Makoto, Tomoda Keishiro, Nishiyama Nobuhiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of multiple cyclic RGD peptides on tumor accumulation and intratumoral distribution of IRDye 700DX-conjugated polymers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26593-0	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 Chida Tsukasa, Miura Yutaka, Cabral Horacio, Nomoto Takahiro, Kataoka Kazunori, Nishiyama Nobuhiro	4. 巻 292
2. 論文標題 Epirubicin-loaded polymeric micelles effectively treat axillary lymph nodes metastasis of breast cancer through selective accumulation and pH-triggered drug release	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 130 ~ 140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2018.10.035	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 Watanabe Sumiyo, Hayashi Kotaro, Toh Kazuko, Kim Hyun Jin, Liu Xueying, Chaya Hiroyuki, Fukushima Shigeto, Katsushima Keisuke, Kondo Yutaka, Uchida Satoshi, Ogura Satomi, Nomoto Takahiro, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 In vivo rendezvous of small nucleic acid drugs with charge-matched block cationomers to target cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1894
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09856-w	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 -



〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 Takahiro Nomoto, Yukiya Inoue, Ying Yao, Minoru Suzuki, Kaito Kanamori, Kakeru Konarita, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Development of functional polymers to boost therapeutic potential of boronophenylalanine in neutron capture therapy
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野本貴大
2. 発表標題 超低侵襲ケミカルサージェリーを目指した高分子コンジュゲート型DDSの設計
3. 学会等名 日本薬学会第141年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野本貴大
2. 発表標題 ポリビニルアルコールを利用したホウ素中性子捕捉療法の治療効果向上
3. 学会等名 日本放射線影響学会第63回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野本貴大
2. 発表標題 代謝制御型ドラッグデリバリーシステムによるホウ素中性子捕捉療法
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahiro Nomoto, Yukiya Inoue, Ying Yao, Minoru Suzuki, Kaito Kanamori, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Poly(vinyl alcohol) for enhancing therapeutic effects of p-boronophenylalanine in neutron capture therapy
3. 学会等名 The International Symposium on Biomedical Materials for Drug/Gene Delivery (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahiro Nomoto, Xuebo Dou, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Photosensitizer delivery to tumor cells and tumor-associated vasculature using functional polymers
3. 学会等名 7th International ALA and Porphyrin Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Nomoto, Yukiya Inoue, Ying Yao, Minoru Suzuki, Kaito Kanamori, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Boosting therapeutic potential of p-boronophenylalanine using biocompatible polymers
3. 学会等名 yBNCT 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Nomoto, Yukiya Inoue, Ying Yao, Minoru Suzuki, Kaito Kanamori, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Metabolism-controlled boron delivery systems composed of biocompatible polymers and boronophenylalanine for neutron capture therapy
3. 学会等名 The ACS Spring 2019 National Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Nomoto
2. 発表標題 Photodynamic therapy using functional polymers targeting tumor microenvironment
3. 学会等名 The 3rd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 3.Takahiro Nomoto, Sjaikhurrizal El Muttaqien, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Photodynamic therapy utilizing functional polymers that exert pH-responsive isothermal phase transition
3. 学会等名 ICPST-36 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野本貴大、井上透矢、Yao Ying、鈴木実、金盛開人、武元宏泰、松井誠、友田敬士郎、西山伸宏
2. 発表標題 生体適合性高分子とp-boronophenylalanineから構成されるホウ素送達システムの開発と構成高分子の物性が体内動態と治療効果に与える影響に関する考察
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野本貴大、井上透矢、Yao Ying、鈴木実、金盛開人、武元宏泰、松井誠、西山伸宏
2. 発表標題 生体適合性高分子とボロノフェニルアラニンから構成される中性子捕捉療法用代謝制御型ホウ素送達システム
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Nomoto, Yukiya Inoue, Ying Yao, Minoru Suzuki, Kaito Kanamori, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Metabolism-controlled boron delivery systems for neutron capture therapy
3. 学会等名 2019 International Symposium on Nanotechnology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Nomoto, Yukiya Inoue, Ying Yao, Minoru Suzuki, Kaito Kanamori, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Metabolism-controlled boron delivery systems composed of boronophenylalanine and functional polymers for neutron capture therapy
3. 学会等名 The 12th SPSJ International Polymer Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiro Nomoto, Yukiya Inoue, Ying Yao, Minoru Suzuki, Hiroyasu Takemoto, Makoto Matsui, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Metabolism-controlled boron delivery systems composed of p-boronophenylalanine and poly(vinyl alcohol)
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 Ying Yao, Takahiro Nomoto, Yukiya Inoue, Minoru Suzuki, Makoto Matsui, Hiroyasu Takemoto, Keishiro Tomoda, Nobuhiro Nishiyama
2. 発表標題 Enhanced tumor-targeted delivery of p-boronophenylalanine using fructose-functionalized polymers 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 野本貴大、井上透矢、Yao Ying、鈴木実、金盛開人、武元宏泰、松井誠、友田敬士郎、西山伸宏
2. 発表標題 生体適合性機能性高分子によるボロノフェニルアラニンの代謝制御と治療効果の向上
3. 学会等名 第15回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yao Ying、野本貴大、井上透矢、鈴木実、武元宏泰、松井誠、友田敬士郎、西山伸宏
2. 発表標題 Tumor-targeted delivery of BPA using functional polymers for boron neutron capture therapy
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

スライムの化学でがん治療の幅をひろげる ホウ素中性子捕捉療法の効果アップ <a href="https://www.titech.ac.jp/news/2020/046337.html">https://www.titech.ac.jp/news/2020/046337.html</a> 「スライムの化学」を利用した第5のがん治療法 <a href="https://www.titech.ac.jp/news/2020/046060.html">https://www.titech.ac.jp/news/2020/046060.html</a> Using slime chemistry to improve cancer treatment <a href="https://www.titech.ac.jp/english/news/2020/046341.html">https://www.titech.ac.jp/english/news/2020/046341.html</a> How to keep boron inside cells during radiotherapy <a href="https://www.titech.ac.jp/english/news/2020/046117.html">https://www.titech.ac.jp/english/news/2020/046117.html</a>
---

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

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
---------	---------