

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19520

研究課題名(和文)難治性硬癌に対する核内ガドリニウムデリバリーを用いた中性子捕捉療法の開発

研究課題名(英文)Development of Neutron Capture Therapy using intra-nucleus Gadolinium delivery to refractory scirrhus carcinoma

研究代表者

柳衛 宏宣(Yanagie, Hironobu)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・客員研究員

研究者番号：30212278

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文): GdNCTの治療効果増強を目指して、四元複合体Gd-polyplexを調整し腫瘍内投与方法を用いて、ヒト膵臓癌細胞株AsPC-1腫瘍モデルに対して、熱中性子照射による抗腫瘍効果を確認した。Gd-polyplexは、Gd化合物 / ヒアルロン酸 / プロタミンを混和させ、Coatsome EL-C等に混和し調整した。エレクトロポレーション(EP)を併用し、NCTの抗腫瘍効果増強を確認できた。Gd-polyplexを腫瘍内投与し、EPを行い、熱中性子を照射した。Gd-polyplex局注+EP併用群では非照射群と比較して3倍の腫瘍増殖抑制効果を認めた。今後臨床用EPデバイス開発を検討したい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GdNCTの治療効果増強を目指して、Gd-polyplexを形成させ腫瘍内投与方法を用いた、熱中性子照射による抗腫瘍効果を提唱している。

Gd-plexやBoro-plexを用いた中性子捕捉剤の癌細胞内デリバリーシステムの開発は、膵臓癌に対する超音波内視鏡下穿刺法や、肝臓癌に対するWOWエマルジョン封入肝動注法を用いたの加速器中性子捕捉療法への応用が考えられ、集学的癌治療の新たな展開が期待できる。

研究成果の概要(英文): Gadolinium neutron capture therapy (GdNCT) is one of the particle therapy by the reaction with gadolinium atom (Gd) and the thermal neutron. Gd induces cell cytotoxic effects by the Auger electron which is high LET of range 1µm and gamma rays of few mm ranges by reacting with a thermal neutron. We applied cationic liposome, and cationic polymer, as the Gd delivery system. We prepared Gadolinium-Polyplex; Gd-plex (Gd / hyaluronic acid / protamine-mixed with cationic liposome). The increase effect of AsPC-1 human pancreatic tumour growth suppression was recognized in the Gd-plex or Gd-PEI treated groups with thermal neutron irradiation. Hyalinizations with significant degenerations were seen in the irradiation group, and apoptosis was thought as one of the mechanism of tumor growth suppression. We had the augmentation effect of tumour growth suppression by GdNCT using electroporation. We hope to apply to the intensive treatments for pancreatic cancers and hepatic cancers.

研究分野：腫瘍治療学、中性子捕捉療法、ドラッグデリバリーシステム

キーワード：中性子捕捉療法 ガドリニウム化合物 ボロン化合物 Polyplex エレクトロポレーション 腫瘍内局所投与方法 ヒアルロン酸 プロタミン

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

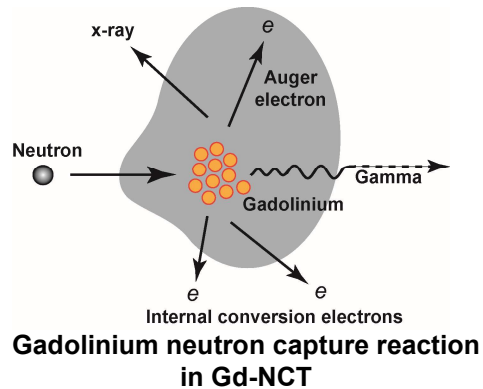
我々は、癌選択的な集学的治療のひとつとして外科治療に加味できる放射線療法として中性子捕捉療法 (Neutron Capture Therapy ; NCT) の研究を継続している。ガドリニウム中性子捕捉療法 (Gadolinium Neutron Capture Therapy ; NCT) は、ガドリニウム ( $^{157}\text{Gd}$ ) 化合物に熱中性子照射することで発生する高 LET である Auger 電子とガンマ線を使用し癌制御を図る。 $^{157}\text{Gd}$  原子を利用した GdNCT では、熱中性子捕捉断面積が 254,000barn であり、より効果的な中性子の捕捉が見込めると考えられており、注目を集めている。Auger 電子のエネルギー飛程は  $1\mu\text{m}$  であり、ガンマ線の飛程は 2mm であるため、癌細胞に  $^{157}\text{Gd}$  原子を選択的に集積させることができれば、BNCT と同様に、正常細胞への障害を減弱し、細胞単位での癌特異的治療が可能と考えられる。すなわち、つまり、 $^{10}\text{B}$  原子あるいは  $^{157}\text{Gd}$  原子を核内へ集積できれば、容易に Double Strand Break を生じ癌細胞死を誘導でき、副作用を減少できると考えられる。我々は、 $^{157}\text{Gd}$  封入リポソームや  $^{157}\text{Gd}$  封入リン酸カルシウム結合ナノミセルを用いて、GdNCT により腫瘍増殖抑制効果の増強を認め、環状 RGD 結合化による抗腫瘍効果の優位性を提示できた (J Controlled Release 2015, 2017, J Can Res Clin Oncol 2016, ACS Nano 2015, Biomed Pharmacother 2013, 16<sup>th</sup> JSNCT, 2019)。 $^{157}\text{Gd}$  封入 Water-in-Oil-in-Water (WOW) エマルション肝動注を用いた GdNCT で著明な抗腫瘍効果を確認できた (18th Int Cong. of NCT 2018)。

また、遺伝子治療の非ウイルスベクター開発において、我々は、新しいタイプのプラスミド DNA-カチオン性リポプレックス、いわゆる Qplex (Quaternary complex) を調製した。Qplex は、鉄飽和ヒトトランスフェリンとカチオン性リポソームを順次混合し、リポソーム-プラスミド複合体を形成する前にプロタミンで DNA を縮小させたものである。Qplex を用いて遺伝子発現の増強を確認できた。

我々は、上記のように、一貫して中性子捕捉療法に応用する DDS の開発を実施し、併せて遺伝子デリバリーシステム等の応用にも従事し、臨床医の観点からの Translational Research を遂行してきている。

表: 原子の熱中性子捕捉断面積

原子	捕捉断面積 (barn)
$^{16}\text{O}$	0.00019
$^{12}\text{C}$	0.0035
$^1\text{H}$	0.333
$^{14}\text{N}$	1.83
$^{10}\text{B}$	3840
$^{157}\text{Gd}$	254000



2. 研究の目的

GdNCT の作用放射線は、高 LET の Auger 電子とガンマ線であるが、Auger 電子のエネルギー飛程は  $1\mu\text{m}$  であり、ガンマ線の飛程は 2mm であるため、癌細胞に  $^{157}\text{Gd}$  原子を選択的に集積させることができれば、正常細胞への障害を減弱し、理論上では細胞単位での癌特異的治療が可能である。つまり、 $^{157}\text{Gd}$  化合物が核内へ集積できれば、容易に Double Strand Break を生じ癌細胞死を誘導できる。本研究では、より高濃度の  $^{157}\text{Gd}$  化合物を癌細胞内へ送達する方法として、我々が開発してきた  $^{157}\text{Gd}$  化合物/カチオン性リポソーム/ヒアルロン酸/プロタミンの複合体 ( $^{157}\text{Gd}$ -ポリプレックス;  $^{157}\text{Gd}$ -plex と名付ける) を調製し、 $^{157}\text{Gd}$  原子を核内への選択的ターゲティングを施すことで、通常の DDS で送達できない血管性に富まない繊維組織の多い進行癌への高機能性集学的中性子捕捉療法の開発(適応拡大)を進めることを目的とする。

3. 研究の方法

- ①  $^{157}\text{Gd}$ -plexの調製方法:  $^{157}\text{Gd}$ 化合物溶液1.5mLにヒアルロン酸ナトリウム(精製ヒアルロン酸ナトリウム(化研薬品、東京)を蒸留水で10 mg/mL に希釈したもの)、プロタミン(蒸留水で20 mg/mL に溶解)を加え混合、30分間常温で静置した。この1mLを Coatsome EL-01-C (日本油脂、東京)に添加し、Qplexに対応する $^{157}\text{Gd}$ -plexを調製した。
- ② 腫瘍モデルの作成: ヒト膵臓癌細胞株AsPC-1( $5 \times 10^5$ 個)を BALB/C nu/nu ノードマウス(5週齢、雌)の右下腿皮下に移植し、腫瘍が直径5mm大の腫瘍モデルを作成した。
- ③ 腫瘍モデルへの局所注射: 腫瘍モデルに対し、 $^{157}\text{Gd}$ -plex 0.1mLを腫瘍内へ局所注射した。
- ④ 熱中性子照射: 京都大学複合原子力科学研究所の重水照射設備の標準中性子混合モード(OO-0000-F, 1MW)にて、 $^{157}\text{Gd}$ -plex投与12時間後に熱中性子照射を行った(熱中性子フルーエンス:  $3.16 \times 10^{12}$  n/cm<sup>2</sup>)。



- ⑤ 抗腫瘍効果: 熱中性子照射後のマウス右下腿の腫瘍径を3日ごとに計測し、腫瘍増殖抑制効果を評価した。腫瘍Volumeについては、 $V = 1/2 \times \text{短径} \times \text{短径} \times \text{長径}$ 、の公式を用いた。
- ⑥ HE染色: 照射1ヶ月後にマウスを犠牲死させ、腫瘍及び各種臓器(心臓・肺・肝臓・腎臓・脾臓)を摘出し、ホルマリン固定及びOCTコンパウンドを用いた凍結固定を行い、病理学的な細胞障害効果の検討を行った。
- ⑦ アポトーシス解析: 抗腫瘍効果の機序を解析するために、TUNEL染色を用いたアポトーシス解析を行った(Apoptosis in situ detection Kit Wako, 293-71501, Osaka, Japan)。
- ⑧ オートファジー解析: 抗腫瘍効果の機序を解析するために、抗LC-3抗体を用いた蛍光免疫染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡を用いたオートファジー解析を行った(抗LC-3抗体:プロテインテック社; Anti LC3, Human (Rabbit) 150ul 14600-1-AP、二次抗体:プロテインテック社; Anti IgG (H+L), Rabbit (Goat) - HRP 200 UL SA00001-2)。
- ⑨  $^{157}\text{Gd}$ -plex腫瘍内投与後の経時的な $^{157}\text{Gd}$ 原子の動態: AsPC-1皮下腫瘍に $^{157}\text{Gd}$ -plexを0.1ml腫瘍内投与し、投与2時間、6時間、12時間後に腫瘍及び各種臓器(心臓・肺・肝臓・腎臓・脾臓)を摘出し、 $^{157}\text{Gd}$ 原子の滞留性と濃度を測定した。腫瘍においては、摘出後1/2をOCTコンパウンドで凍結固定し、Laser-Abrasion ICP-Masspectrometryを用いて腫瘍内 $^{157}\text{Gd}$ の滞留性イメージングを行った。さらに腫瘍及び上記各種臓器をチューブに入れ、 $-20^\circ\text{C}$ で保存後、ICP-Masspectrometryを用いて $^{157}\text{Gd}$ 原子の濃度測定を行った(東京大学理学部 平田教授および順天堂大学医学部衛生学教室の松川博士の方法)。
- ⑩ エレクトロポレーション併用によるNCTの腫瘍増殖抑制増強の検討: 京都大学複合原子力科学研究所において、ヒト膵臓癌AsPC-1の皮下腫瘍モデルに対して、 $^{10}\text{Boro}$ -plex/ $^{157}\text{Gd}$ -plexを用いた腫瘍内への $^{10}\text{B}$ / $^{157}\text{Gd}$ 化合物導入を行い、エレクトロポレーション併用による熱中性子照射によるNCTの治療効果を確認し、外部刺激器の医療機器としての臨床応用の可能性を検討する。

#### 4. 研究成果

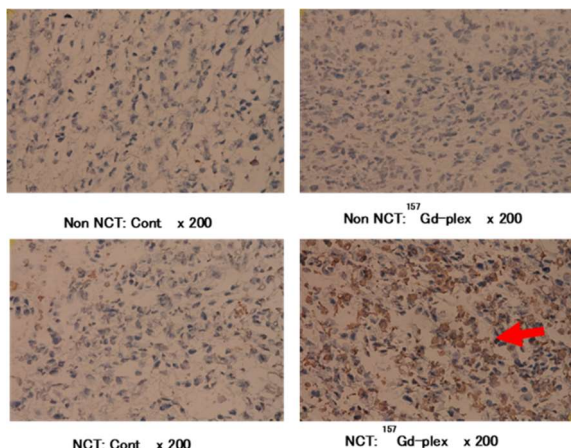
- ①  $^{157}\text{Gd}$ -plexの特性:  $^{157}\text{Gd}$ -plex混合複合体の透過型電子顕微鏡写真を示す。動的光散乱法により、混合リポソームの平均直径は139.8nmであった。ICP-Masspectrometryによる $^{157}\text{Gd}$ -plex混合液中のGd原子の濃度は138 mg/mLであった。 $^{157}\text{Gd}$ 原子の同位体は自然界に15.65%存在するため、 $^{157}\text{Gd}$ -plex中の $^{157}\text{Gd}$ 原子は21.60mg/mLと推定された。
- ②  $^{157}\text{Gd}$ -plexを用いた熱中性子捕捉反応によるAsPC-1膵臓癌腫瘍増殖抑制効果の検討:  $^{157}\text{Gd}$ -plex腫瘍内注入から2時間後に実施した場合においては、AsPC-1膵臓皮下腫瘍に対する $^{157}\text{Gd}$ -plexを用いたGdNCTの検討では、非照射群と比較して、約4倍の増殖抑制効果が見られた。さらに、照射群間でも、 $^{157}\text{Gd}$ -plex群は、 $^{157}\text{Gd}$ 液群より2.3倍の増殖抑制効果が見られた。

#### Tumour growth suppression by GdNCT 2hours after intratumoral injection of $^{157}\text{Gd}$ -plex to AsPC-1 pancreatic tumor model

	GdNCT			Non-irradiation		
	$^{157}\text{Gd}$ -plex	$^{157}\text{Gd}$ solution	Non-treated	$^{157}\text{Gd}$ -plex	$^{157}\text{Gd}$ solution	Non-treated
Relative Growth Rate	1.31±0.54	2.98±0.86	2.77±0.47	5.95±0.79	5.50±1.98	5.14±2.96

- ③ HE染色: 照射群においては、 $^{157}\text{Gd}$ 液及び $^{157}\text{Gd}$ -plex混和群では癌細胞の変性と硝子化が見られた。熱中性子照射のみの対象群では変性が見られなかった。非照射群においては癌細胞の核の異形成が強く、変性は見られなかった。

- ④ TUNEL染色: 非照射群においては癌細胞のアポトーシス変化は見られなかった。照射群においては、照射のみの対照群ではアポトーシス変化が少なかったが、 $^{157}\text{Gd}$ -plexを混和させたGdNCT治療群においては優位にアポトーシスが誘導された(赤矢印)。



**TUNEL staining of AsPC-1 tumor after GdNCT**

- ⑤ オートファジー解析: 抗LC-3抗体による免疫染色では、 $^{157}\text{Gd}$ -plexを用いたGdNCT軍において、AsPC-1癌細胞において、軽度のLC-3分子の誘導が見られた。

- ⑥  $^{157}\text{Gd}$ -plex腫瘍内投与による腫瘍内 $^{157}\text{Gd}$ 原子濃度分布: AsPC-1腫瘍に $^{157}\text{Gd}$ -plexを腫瘍内注入した後の各臓器の $^{157}\text{Gd}$ 濃度をICP-Masspectrometryを用いて測定した。 $^{157}\text{Gd}$ -plexを腫瘍内に注入した後、2時間後、6時間後、12時間後に、ICP-Masspectrometryを用いて、Laser-Ablation ICP-MASと同様に腫瘍内に $^{157}\text{Gd}$ 原子を多く保持することが確認された。 $^{157}\text{Gd}$ 原子の他臓器への流出は確認されなかつ

た。

**<sup>157</sup>Gd concentration in organs after intra-tumoral injection of <sup>157</sup>Gd-plex using ICP-masspectrometry**

	<sup>157</sup> Gd concentration (ppm)						
	Tumour	Blood	Liver	Kidney	Lung	Heart	Spleen
Gd-plex 2h	847.9 ±174.0	225.5 ±64.3	8.1 ±6.8	19.4 ±6.0	33.7 ±22.2	18.3 ±17.2	11.4 ±11.1
Gd-plex 6h	1255.7 ±172.4	219.7 ±66.0	4.7 ±2.2	55.9 ±34.1	3.0 ±2.0	2.9 ± 2.3	3.6 ±0.5
Gd-plex 12h	574.9 ±91.6	49.4 ±13.5	3.5 ± 1.0	40.8 ±4.3	1.9 ±0.9	2.1 ± 1.6	2.1 ±0.6
Control	9.7 ±3.6	1.8 ±1.8	3.1 ± 0.4	7.8 ±7.1	6.2 ±1.0	9.2 ± 8.3	7.3 ±3.9

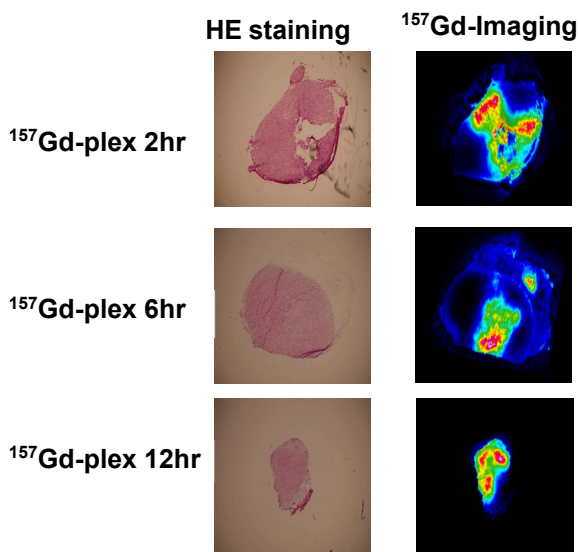
⑦ Laser-Ablation ICP-Masspectrometry を用いた <sup>157</sup>Gd 原子の滞留性の検討:  
<sup>157</sup>Gd-plex の腫瘍内局所注射において、2 時間後・6 時間後・12 時間後のいずれの時間においても、時間経過による減少は見られるものの、<sup>157</sup>Gd 濃度は腫瘍内で高い数値が保たれていた。また他の臓器への <sup>157</sup>Gd 原子の流動は見られなかった。

⑧ エレクトロポレーションによる GdNCT の腫瘍増殖抑制効果の増強:  
 短時間の高電圧パルスによるエレクトロポレーションは、細胞膜の一過性の透過性の亢進を誘発するため、<sup>157</sup>Gdplex または <sup>157</sup>Gd-PEI 複合体を腫瘍内に注入すると、癌細胞周囲の <sup>157</sup>Gd 原子がエレクトロポレーションにより癌細胞質内に送達できる可能性がある。

<sup>157</sup>Gd-plex の調製 ;メグルミン・ガドテレート (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>GdN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>・C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>; MW: 753.86) (376.95 mg/mL) (130 μL) を SQ (40 μL) / ヒアルロン酸 (20 μL) / プロタミン (10 μL) 複合体と混合し、凍結乾燥 Gene Transfer (DC-3-12D : 0.2 μ mol, DLPC : 0.4 0.2 μ mol, DOPE : 0.4 μ mol, ) と混合した。<sup>157</sup>Gd-PEI 複合体の調製;メグルミン・ガドテレート (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>GdN<sub>4</sub>O<sub>8</sub>・C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> ; MW : 753.86 ) (376.95mg/mL)(130 μL) と PEI (40 μL) / ヒアルロン酸 (20 μL) / プロタミン (10 μL) 複合体の混合物を作成した。

GdNCT の前にエレクトロポレーション法を実施した。すなわち、<sup>157</sup>Gd-plex または <sup>157</sup>Gd-PEI 複合体を腫瘍内に注入した後、針を腫瘍の中心に再注入し、腫瘍を CUY650PP7 電極装置の上部電極と下部電極で挟み込み、通電させた。

マウス大腸癌 Colon26 皮下腫瘍モデルにおいて、GdNCT の腫瘍増殖抑制効果は、認められた。さらに、<sup>157</sup>Gd-plex/<sup>157</sup>Gd-PEI 複合体をエレクトロポレーションにて細胞内送達増強を実施した場合は、非エレクトロポレーション群に比べ 1.5 倍~1.9 倍の増大抑制効果を認めた。



Accumulation of <sup>157</sup>Gd atoms in AsPC-1 tumor by Laser-Ablation ICP-MAS



	Voltage	Pulse width	Pulse interval	Time	Attenuation rate	Polarity
Pouring Pulse	100V	30msec	50msec	3	10%	+
Transfer Pulse	20V	50msec	50msec	3	40%	+/-

## Augmentation of electroporation of tumor growth suppression by GdNCT

	Day3	Day6	Day10	Day13	Day17	Day20
<b>GdNCT</b>						
PEI+EP	1.147±0.375	1.450±0.610	2.222±0.589	3.254±0.150	3.492±0.280	5.270±0.094
Lip+EP	1.199±0.128	1.604±0.517	2.075±0.788	2.657±1.024	3.845±1.510	4.017±1.615
Non+EP	1.284±0.195	1.822±0.113	2.663±0.420	2.825±0.943	3.888±1.491	6.094±1.556
PEI	1.235±0.280	1.772±0.382	3.169±0.963	3.923±1.341	5.610±2.083	7.720±1.819
Lip	1.521±0.357	2.217±0.569	3.117±0.908	4.034±1.254	6.213±1.551	7.522±1.499
Non	1.482±0.183	2.173±0.536	2.943±0.663	3.977±1.241	4.535±1.926	6.169±2.469
<b>Non-irradiation</b>						
PEI+EP	1.675±0.607	2.548±0.189	3.490±0.953	5.986±0.299	7.098±1.067	9.138±2.981
Lip+EP	2.001±0.144	3.221±0.621	5.375±1.713	7.259±1.563	10.032±2.400	12.655±2.750
Non+EP	1.700±0.315	2.523±0.571	4.450±1.509	5.300±1.515	6.948±1.839	8.549±1.810

### ⑨ BNCTによる腫瘍増殖抑制効果:

新規ボロン化合物として、Polyoxoboronate ( $H_{15}[V_{12}^{10}B_{32}O_{84}Na_4] \cdot 13H_2O$ ;  $^{10}B_{32}$ , MW: 2616.52) を用いて、Boro-plex を作成し、BNCT 及びエレクトロポレーションによる腫瘍増殖抑制における増強効果を確認した。 $^{10}B_{32}$ -polyplex を腫瘍内に注入し、熱中性子照射によるエレクトロポレーションを行った後、2 時間後に BNCT を行った。 $^{10}B_{32}$ -polyplex を AsPC-1 膵臓癌腫瘍モデルに BNCT したところ、非照射群に比べ、腫瘍の増殖抑制が確認されました。

### Tumour growth suppression by BNCT with $^{10}B_{32}$ -polyplex with electroporation

		Relative tumour growth rate			
		Day5	Day12	Day18	Day25
<b>BNCT</b>	$^{10}B_{32}$ -plex	2.748 ± 0.188	3.494 ± 0.939	2.155 ± 0.301	2.468 ± 0.847
	Non-treated	3.512 ± 0.983	3.801 ± 0.969	4.595 ± 1.832	7.301 ± 3.487
<b>Non-irradiation</b>	$^{10}B_{32}$ -plex	3.649 ± 1.258	4.572 ± 0.804	7.391 ± 2.201	11.138 ± 2.293
	Non-treated	2.960 ± 0.722	5.028 ± 2.161	7.895 ± 4.041	12.971 ± 11.231

### 結論

- ① 本研究では、GdNCTの腫瘍内投与により $^{157}Gd$ 密度を増加させる遺伝子導入法をベースに $^{157}Gd$ -plex/PEI-polymer混合複合体を作製した。熱中性子照射による $^{157}Gd$ -plex投与群では、Gdvist投与群に比べ腫瘍増殖抑制効果の増大が認められた。照射群では、顕著な変性を伴うヒアリン化が認められ、アポトーシスが腫瘍増殖抑制のメカニズムの一つであると考えられた。
- ②  $^{157}Gd$ -plex/PEI-polymer複合体を用いたガドリニウムデリバリーシステムでは、WOWエマルジョンで混合した $^{157}Gd$ 原子を二重乳化法で肝臓動脈内注入することに応用できると考えている。また、 $^{157}Gd$ -plexを正規の医療用部品で構築し、今後、早期臨床研究を進めたいと考えている。
- ③  $^{157}Gd$ -plexの構成要素に膜融合ペプチドJTS-1を応用したいと考えている。また、 $^{157}Gd$ -plex / PEI-polymerの最適な照射量、照射時間、送達機能、免疫療法との相乗効果に関する評価も今後行いたい。
- ④ エレクトロポレーションを用いたNCTによる腫瘍増殖抑制の増強果を確認したことより、複数方向からの腫瘍内投与を検討し、腫瘍内の $^{10}B$ / $^{157}Gd$ 濃度の均一性を高める方法としては、CED(Convection Enhanced Delivery)、Electroporation等の方法も検討したい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yanagie H, Yanagawa M, Morishita Y, Shinohara A, Dewi N, Nonaka Y, Furuya Y, Mizumachi R, Murata Y, Nakamura H, Suzuki M, Sakurai Y, Tanaka H, Masunaga S, Ono K, Sugihara T, Nashimoto M, Yamauchi H, Ono M, Nakajima J, Takahashi H.	4. 巻 35
2. 論文標題 Suppression of Tumor Growth in a Rabbit Hepatic Cancer Model by Boron Neutron Capture Therapy With Liposomal Boron Delivery Systems.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 3125-3135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12607	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 Yoshitaka Furuya, Takashi Wakahara, Harutoshi Akimoto, Akinori Furuya, Hironobu Yanagie, Kenzo Hiroshima	4. 巻 92(12)
2. 論文標題 Rare combination of caecal volvulus with ileal intussusception after surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ANZ Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 3395-3397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ans.17732	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 Yoshitaka Furuya, Kenzo Hiroshima, Takashi Wakahara, Harutoshi Akimoto, Shigeo Kawai, Masayuki Ota, Yukio Nakatani, Akinori Furuya, Hironobu Yanagie	4. 巻 18(36)
2. 論文標題 Metaplastic breast carcinoma producing prominent basal lamina with neuroendocrine differentiation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2023.2632	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 H Xuan, H. Yanagie, M. Yanagawa, Y. Sakurai, K. Mouri, H. Cabral, Y. Sakurai, H. Tanaka, M. Suzuki, S. Masunaga, and H. Takahashi	4. 巻 1
2. 論文標題 Evaluation of Antitumor effectivity by Gd-neutron capture therapy using Gd203 incorporated nanomicelle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 KURNS Progress Reports 2020	6. 最初と最後の頁 R2P5-7
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 無
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 M. Yanagawa, H Xuan, H. Yanagie, Y. Sakurai, K. Mouri, N. Dewi, H. Cabral, T. Nagasaki, Y. Sakurai, H. Tanaka, M. Suzuki, S. Masunaga, and H. Takahashi	4. 巻 1
2. 論文標題 Preliminary study of antitumor effectivity by Gd-neutron capture therapy using RGD binding Gd-DTPA-incorporated calcium phosphate nanoparticles to canine hemangiosarcoma model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 KURNS Progress Reports 2020	6. 最初と最後の頁 R2089
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 無
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 Hironobu Yanagie, Yoshiteru Yanagie, Xuan Hou, Masashi Yanagawa, Tatsuya Ishikawa, Takehisa Matsukawa, Ayano Kubota, Minoru Suzuki, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, Takeshi Nagasaki, Minoru Ono, Horacio Cabral, Hiroyuki Takahashi, et al.	4. 巻 1
2. 論文標題 Application of Intra-Tumoral Injection of Gadolinium-Polyplex for Gadolinium-Neutron Capture Therapy to Pancreatic Cancer Model in vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 KURNS Progress Reports 2020	6. 最初と最後の頁 R2144
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 無
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 Hironobu Yanagie, Xuan Hou, Masashi Yanagawa, Takehisa Matsukawa, Ayano Kubota, Minoru Suzuki, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, Kazuhito Yokoyama, Masayuki Nashimoto, Jun Nakajima, Minoru Ono, Takumichi Sugihara, and Hiroyuki Takahashi	4. 巻 1
2. 論文標題 Preliminary Experiment of Tumour Growth Suppression by Intra-Tumoral Injection of Boron-Polyplex/Polymer for Boron Neutron Capture Therapy to Pancreatic Cancer Model in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 KURNS Progress Reports 2021	6. 最初と最後の頁 R3046
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 無
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 Hironobu Yanagie, Xuan Hou, Masashi Yanagawa, Yoshiteru Yanagie, Takehisa Matsukawa, Ayano Kubota, Minoru Suzuki, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, Minoru Ono, Hiroyuki Takahashi, et al.	4. 巻 1
2. 論文標題 Enhancement of Tumour Growth Suppression by Electroporation with Intra-Tumoural Injection of Gadolinium-Polyplex for Gadolinium-Neutron Capture Therapy to Pancreatic Cancer Model in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 KURNS Progress Reports 2021	6. 最初と最後の頁 R3047
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 無
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 Hironobu Yanagie, Yoshiteru Yanagie, Xuan Hou, Masashi Yanagawa, Takehisa Matsukawa, Ayano Kubota, Minoru Suzuki, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, Takeshi Nagasaki, Minoru Ono, Hiroyuki Takahashi, et al.	4. 巻 1
2. 論文標題 Pathological Findings of Tumor Growth Suppression of GdNCT with Intra-Tumoral Injection of Gadolinium-Polyplex in Pancreatic Cancer Model in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 KURNS Progress Reports 2021	6. 最初と最後の頁 R3P2-6
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 無
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11件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 柳衛宏宣、柳衛佳輝、Hou Xuan、柳川将志、石川達矢、森下保幸、Novriana Dewi、松川岳久、久保田章乃、鈴木実、増永慎一郎、桜井良憲、田中浩基、長崎健、高橋浩之
2. 発表標題 カドリニウム混和陽荷電複合体の腫瘍内投与法を用いた中性子捕捉療法におけるヒト膵臓癌AsPC-1腫瘍増殖抑制効果の検討
3. 学会等名 第17回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hironobu Yanagie, Atsuko Shinohara, Yasuyuki Morishita, Yasumasa Nonaka, Yoshitaka Furuya, Kazuo Maruyama, Ryo Suzuki, Masazumi Eriguchi, Jun Nakajima, Minoru Ono, and Hiroyuki Takahashi
2. 発表標題 Application of Oxaliplatin Entrapped Stealth Liposome to Cancer Cell Cytotoxicity in Colon Cancer Model
3. 学会等名 第59回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hironobu Yanagie, Yasumasa Nonaka, Kazuko Umemura, Takako Kuji, Tsutomu Kikuchi, Naozumi Kuzuoka, Yoshinori Kano, Takahiro Nakamura, and Shin-ichiro Goto
2. 発表標題 Two case reports of QOL improvement by endoscopic stent placement to the intestinal obstruction caused by cancer invasion
3. 学会等名 第102回 日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Yanagie H, Yanagawa M, Xuan H, Yanagie Y, Morishita Y, Dewi N, Nonaka Y, Furuya Y, Matsukawa T, Kubota A, Suzuki M, Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, Shinohara A, Nashimoto M, Sugihara T, Yamauchi H, Nakajima J, Ono M, and Takahashi H
2. 発表標題 Application of intra-tumoral injection of cationic polymers mixed with Gd compounds for Neutron Capture Therapy to pancreatic cancer model
3. 学会等名 19th International Congress on Neutron Capture Therapy (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiteru Yanagie, Hironobu Yanagie, Xuan Hou, Masashi Yanagawa, Tatsuya Ishikawa, Novriana Dewi, Yasuyuki Morishita, Changyuan Qin, Takehisa Matsukawa, Ayano Kubota, Minoru Suzuki, Shi-ichiro Masunaga, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, Takeshi Nagasaki, Masayuki Nashimoto, Takumichi Sugihara, and Hiroyuki Takahashi
2. 発表標題 Tumor growth suppression by gadolinium-neutron capture therapy with intra-tumoral injection of gadolinium-liposome complex(Gd-plex) to pancreatic cancer model in vivo
3. 学会等名 19th International Congress on Neutron Capture Therapy (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Xuan Hou, Changyuan Qin, Hironobu Yanagie, Horacio Cabral, Hiroyuki Takahashi
2. 発表標題 The improvement of tumor accumulation by polymeric nanocarriers on gadolinium neutron capture therapy
3. 学会等名 19th International Congress on Neutron Capture Therapy (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柳衛 宏宣, 候 鉦, 篠原 厚子, 松川 岳久, 久保田 章乃, 櫻井 良憲, 田中 浩基, 鈴木 実, 山内 治雄, 小野 稔, 中島 淳, 梨本 正之, 杉原 多公通, 山瀬 利博, 高橋 浩之
2. 発表標題 膵臓癌に対する中性子捕捉療法へ向けたボロンポリ酸の中性子捕捉剤への基礎的検討
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hironobu Yanagie, Yasumasa Nonaka, Kazuo Maruyama, & Hiroyuku Takahashi
2. 発表標題 Inhibition of Human Pancreatic Cancer Cell Growth using Liposomal Gene Delivery of A Tumor Suppressing Gene, Tob, In Vitro.
3. 学会等名 7th JCA-AACR Special Joint Conference “ The Latest Advances in Pancreatic Cancer Research: From Basic Science to Therapeutics ” ( 国際学会 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hironobu Yanagie, Hou Xuan, Masashi Yanagawa, Takehisa Matsukawa, Ayano Kubota, Yoshiteru Yanagie, Minoru Suzuki, Shin-ichiro Masunaga, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, Minoru Ono, Jun Nakajima, Masayuki Nashimoto, Takumichi Sugihara, and Hiroyuki Takahashi
2. 発表標題 Augmentation of Neutron Capture Therapy by Intra-Tumoral Injection of Mixed Complexes with Neutron Capture Agents and Electroporation in Pancreatic Cancer Model.
3. 学会等名 The 18th JSNCT
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xuan Hou, Changyuan Qin, Hironobu Yanagie, Horacio Cabral, Minoru Suzuki, Shinichiro Masunaga, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, Takeshi Nagasaki, Hiroyuki Takahashi
2. 発表標題 Enhancement of tumor growth suppression by Gd203 incorporated nanomicelle in Gadolinium Neutron Capture Therapy
3. 学会等名 The 18th JSNCT
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Y. Yanagie, K. Maruyama, S. Kageyama, T. Matsukawa, A. Kubota, H. Nakamura, S. Higashi, I. Ikushima, K. Ono, M. Suzuki, T. Watanabe, N. Kondo, T. Kinashi, Y. Sakurai, H. Tanaka, M. Ono, H. Takahashi, et al.
2. 発表標題 Planning of Neutron Capture Therapy to Recurrent Hepatocellular Carcinoma using Water-in-Oil-in-Water Emulsion with DDS
3. 学会等名 2023 4th Japan-Taiwan Neutron Capture Therapy Academic Conference of Elites ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分担 者	高橋 浩之  (Takahashi Hiroyuki)  (70216753)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授    (12601)	

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