

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H04472

研究課題名(和文) 二重特異性抗体を用いたBNCTホウ素デリバリーシステムの開発

研究課題名(英文) Development of BNCT Boron Delivery System by Using Bispecific Antibody

研究代表者

長崎 健 (Nagasaki, Takeshi)

大阪公立大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：30237507

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,990,000円

研究成果の概要(和文)：最新のがん治療法であるホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の効率を改善するために、がん細胞抗原とホウ素クラスター化合物であるBSHの両者に結合能を有する新規二重特異性抗体の作製に成功した。培養がん細胞やヒトがんのマウスモデルである担がんマウスに対して開発した二重特性抗体を用いて中性子照射実験を実施したところ、BSHを含むホウ素薬剤はがん細胞をターゲティングし、腫瘍細胞増殖を抑制した。以上の結果より新規に開発した二重特性抗体は優れたホウ素デリバリー能を有し、次世代BNCT薬剤への応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

より効果的で患者負担の少ないがん治療法が求められている現状において、選択肢を広げる「第5のがん治療」として注目されているのがホウ素中性子捕捉療法(BNCT)である。現在は再発性頭頸部癌のみに適応されているが、本研究の成果は安全性やより大型動物での有効性などをクリアすることで、より効率的で安全性の高い次世代BNCT薬剤となりうる可能性を有し、がん治療において大きな福音をもたらすものである。また、ホウ素クラスターという無機低分子に対する抗体取得など抗体工学において重要な知見を与える成果である。

研究成果の概要(英文)：A novel bispecific antibody that can bind to both cancer antigens and boron cluster BSH have been successfully prepared in this study. Antigen binding ability was confirmed by flow cytometry and ELISA. In addition, it was confirmed that the bispecific antibody translocated into cells by endocytosis by labeling with a pH-responsive fluorescent probe. When a near-infrared fluorescence-labeled bispecific antibody was intravenously administered to tumor-bearing mice via tail vein, the selective accumulation in tumor tissues could be found using in vivo imaging. The results on BNCT in vitro/in vivo revealed that the bispecific antibody targeted cancer cells and afforded suppression of tumor cell growth. Based on these results, the novel bispecific antibody is promising for an excellent boron delivery system and is expected to be applied as a novel BNCT drug.

研究分野：医用材料学

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 二重特異性抗体 腫瘍集積 腫瘍増殖抑制効果 体内動態 ドラッグデリバリーシステム 抗体

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

高度がん治療として注目を集める粒子線治療の中で、陽子線、炭素線につぐ第3の粒子線治療とも呼べる「ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)」が注目を集めている。BNCTは減速し正常細胞には無害な熱もしくは熱外中性子線を腫瘍細胞内ホウ素(10B)に照射することにより得られる重電荷粒子(α 線, Li)を使用する物理的な腫瘍治療法である。これまで実験用原子炉で発生した中性子を使用してきたため、医療機器として薬事承認の取得は困難であった。しかし、2013年世界で初めて「京大原子炉実験所」において加速器型中性子源を用いたBNCT臨床研究がスタートし、その後加速器型中性子源を有するBNCT用治療施設が複数設置され治験が進行しており、BNCTが近い将来一気に普及すると期待される。しかし、そのためには現状の問題点を克服する必要があるが、その最大の問題点がホウ素薬剤にある。患部に照射される中性子線量は 10^{13} neutron \cdot cm²オーダーであり、組織において均一に分布していると仮定すると約10 nm²あたりに1中性子の低密度となる。減速した中性子である熱中性子や熱外中性子は組織深度が増すに従い減少する。線量を増大し密度を高めれば中性子捕捉反応効率が向上し、より高い治療効果が期待できるが、中性子線には γ 線などの放射線が含まれるため、放射線障害を避けるために現状の線量が限界である。そこで、十分な治療効果を得るためには腫瘍組織において10B濃度20~30 ppmが必要とされ、周辺血管や正常組織にダメージを与えないためには10B濃度比5以上が目標とされており、腫瘍組織に大量(10B濃度20~30 ppm)かつ選択的(対正常組織10B濃度比5以上)なホウ素デリバリーシステムが必要となる。治験薬にはp-ボリルフェニルアラニン(BPA)が使用されている。BPAは正常細胞よりも多くのがん細胞で高発現しているアミノ酸トランスポーター(LAT-1)を介してがん細胞選択的に取り込まれるものの、単体での水に対する溶解度が非常に低く、フルクトースやソルビトールなどの糖質とのボロン酸エステル誘導体として水溶性を向上させて使用されている。しかしながら、ボロン酸エステルの水溶性も十分とは言えず、大量の点滴液として患者に投与されるために患者の負担が大きいなどの課題が残されている。

腫瘍組織への大量かつ選択的なホウ素デリバリーシステムを構築するために、腫瘍集積性向上を計るべく¹⁰B化合物のリポソーム製剤化や高分子製剤化に関する研究が国内外で活発に展開されている。長崎らは天然多糖の一種 β -1,3-グルカンであるシゾフィランが疎水性空孔に疎水性の高い化合物を一次的に包接する能力を利用し、ホウ素クラスターであるカルボランの水溶化に成功している(Chem. Lett.2007、特願2007-059771)。また、メラノーマ細胞親和性が期待されるコウジ酸構造を有するカルボラン誘導体のメラノーマBNCTに対する有効性を動物実験で明らかにしている(KURRI report2013、特願2011-014388)。更に、ホウ素元素の高集積化を目指し、天然ポリアミンである ϵ -ポリ-L-リジンを基本骨格とする生体適合性高分子へのBSH導入に成功し、担がん動物モデルにおいて高いBNCT効果を見出している(Appl. Radiat. Isot.2011)。また、BNCTホウ素デリバリーシステムへの抗体利用に関してはこれまで多くの研究が報告されてきた。しかし、未だ有効性の高い抗体機能を利用したホウ素薬剤は登場していない。

2. 研究の目的

そこで、高い選択性と親和性を有する抗体を工学的に最適化し、腫瘍細胞とホウ素薬剤として最適なBSHホウ素クラスターに親和性を有する二重特異性抗体を新規に作製し、ホウ素薬剤の構造活性相関を最適化することで、求められるBNCTホウ素デリバリーシステムの構築を目指すことが、本研究の学術的な問いである。抗体はターゲット分子(抗原)に対し優れた特異性と親和性を有することからがん治療への応用も古くから行われてきた。現在主流の天然型抗体を医薬品として用いる場合、一般に大量投与が必要となり、製造方法に起因するコスト高と相まって極めて高額な治療法となる。高度先端医療開発の重要性もさることながら、高度医療の低コス

ト化は解決すべき喫緊の課題である。従って、抗体医薬の開発においても、従来の天然型抗体と比較し、機能的に優れた抗体を如何に低コストで生産するかは医療経済的観点からも重要な課題である。

二重特異性抗体は異なる特異性を持つ抗体を組合せ2つの標的特異性を賦与した人工抗体であり、高機能性次世代抗体医薬の1つとして注目を集めている。研究分担者の立花と中西は、遺伝子工学技術を駆使し、様々な二重特異性抗体を作製してきた。一般的にこのような非天然型抗体の生産性は低いが、偶然にも天然型抗体と同等もしくはそれ以上の生産性を示すIgG型抗体の重鎖Fc領域末端にラクダ科重鎖一本鎖の可変結合領域を融合した二重特異性抗体の作製に成功している。

上記のような状況のもと、本研究ではホウ素デリバリー研究にこれまで使用されたことの無い二重特異性抗体を活用する。がん抗原と現在も臨床研究に用いられているホウ素クラスターであるBSHに対して特異性を有する二重特異性抗体で腫瘍組織をプレターゲティングし、その後高分子量化BSHを投与することで腫瘍組織における選択性とホウ素集積性に優れた次世代のBNCT薬剤の開発を目指す(図1)。

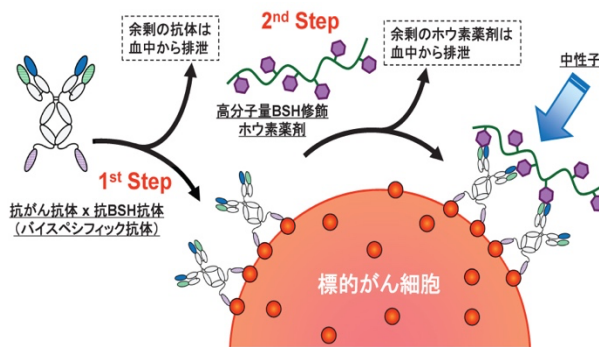


Fig. 1 Boron delivery strategy by using bispecific antibody against cancer-antigen and BSH.

3. 研究の方法

① 二重特異性抗体の調製 (長崎・立花・中西が共同して実施した)

- ・ BSH を EMCS (N-マレイミドカプロイルオキシスクシイミド) 架橋剤を介して BSA および KLH (キャリアタンパク) とコンジュゲーション化する。コンジュゲート体同定は SDS-PAGE や ICP-AES を用いたホウ素濃度定量、アミノ酸分析によるタンパク質定量を行い、BSH 導入数などを確認した。

- ・ ラビットへの免疫、またリンパ球の単離はバイオゲート株式会社に委託した。1.0 mg/mL の KLH-EMCS-BSH を濃縮し、4 mg/mL にし、125 μ L をアジュバンドのタイターマックス Gold (TiterMax USA) 125 μ L と混合し、エマルジョン化した溶液をラビットの腹部および背部の 30~40 か所に皮内注射し免疫した。免疫は 2 週間間隔で、初回の免疫を合わせて 4 回行った。最終免疫の 1 週間後に脾臓を回収し、リンパ球を単離した。

- ・ 抗原 (ポジティブ: 1 mg/mL BSA-EMCS-BSH、ネガティブ: 5 mg/mL BSA-EMCS) に対する ELISA で抗 BSH 抗体の産生を確認した。

- ・ ASONE Cell Picking System を用いて、ラビット血清から抗 BSH 抗体産生リンパ球のシングルセルピッキングを行った。

- ・ 抗 BSH 抗体の軽鎖および重鎖の遺伝子配列をユーロフィンジェノミクス株式会社に委託し、シーケンシングを行った。抗体遺伝子の組み込まれた pCAGEN ベクター 600 ng 分を PCR チューブに加え、MilliQ 水で全量を 15 μ L にし、シーケンシングに用いた。重鎖においては、3' 側からもシーケンシングを行うために、抗体遺伝子の組み込まれた pCAGEN ベクター 600 ng 分と pCA-RV プライマー 9.6 μ L を PCR チューブに加え、MilliQ 水で全量を 21 μ L にし、シーケンシングに用いた。

- ・ 抗体可変領域の遺伝子配列を解読解析し、抗がん抗体として著明な抗 Her2 抗体及び抗 EGFR 抗体の遺伝子を用い、遺伝子工学的に二重特異性抗体の重鎖及び軽鎖発現ベクターを構築した。

- ・ Expi293F 細胞発現系を用いて組換えタンパクとして二重特異性抗体の単離・調製を行った。精製については、ProteinA カラムクロマトグラフィーにより、速やかに高純度の Her2/BSH 及び EGFR/BSH 二重特性抗体を得た。

② BSH 修飾 dendrimer (BSH 集積ホウ素薬剤) の調製 (長崎が実施した)

- ・ 市販 PAMAM dendrimer (エチレンジアミンコア、第 5~7 世代) に EMCS 架橋剤を反応させ、dendrimer 末端にマレイミド基を導入した。

- ・ BSH と反応させ、BSH 修飾 dendrimer の合成を行い、元素分析による N 含有量と ICP-AES を用いたホウ素濃度定量から BSH 導入率は評価した。

- ・ アミノ化シリカナノ粒子に EMCS 架橋剤を反応させ、マレイミド基を導入後、BSH と反応させ、BSH 修飾シリカナノ粒子の調製も行った。

③ 二重特異性抗体の特性評価（長崎・立花・中西が共同して実施した）

- ・表面プラズモン共鳴 (SPR) 法による BSH に対する結合活性を評価した。
- ・作製した二重特異性抗体について、抗原である BSH、EGFR、Her2 に対する結合性、がん抗原発現細胞への細胞内移行などを検討した。

④ BNCT ホウ素デリバリーシステムとしての評価（長崎と増永慎一郎・真田悠生とが共同して実施した）

- ・前臨床研究における基礎データとしての安全性評価
二重特異性抗体及び BSH 集積ホウ素薬剤の担がんマウスに対する尾静脈投与により、マウスに対する急性毒性を評価した。BSH 集積ホウ素薬剤の急性毒性評価や、腫瘍集積生評価を実施した。また、各種がん細胞に対する処理により細胞障害性を評価した。

- ・担がん動物モデルでの腫瘍集積性評価

Her2 発現細胞を標的とする場合は SKOV3 (ヒト卵巣癌細胞)、EGFR 発現細胞を標的とする場合は A431 をヌードマウスに移植し、作製した担がんマウスに二重特異性抗体投与しプレターゲットイング後、BSH 集積ホウ素薬剤を投与し腫瘍組織集積性を評価した。各臓器ホウ素濃度は機関所有の ICP-AES を用いて定量する。効率的かつ安全性高い生体サンプル分解処理が必要であり、今回備品として購入した細胞処理装置使用し、効率的に実験を行った。

- ・BNCT 効果評価

腫瘍組織への高い集積性と、血液および正常組織との濃度比が 5 以上を確認後、京大原子炉実験所の共同利用研究として申請し、中性子照射実験を実施した。中性子線量依存性や、プレターゲットイングに用いる二重特異性抗体の投与タイミングなどの最適化を検討した。

4. 研究成果

① 新規抗 BSH 抗体の作製

- ・KLH-EMCS-BSH をラビットに免疫した。免疫後、脾臓由来のリンパ球を採取し、シングルセルピッキングにより抗 BSH 抗体産生リンパ球を 8 個得た。それらのリンパ球由来の BSH 抗体遺伝子を組み込んだベクターを HEK293T 細胞にトランスフェクションし、培養上清で ELISA を行った。その結果、2 つのクローンにおいて陽性反応が示され、BSH に対し特異的な抗体の産生が確認できた (図 2)。よって、BSH に対するモノクローナル抗体の遺伝子が得られ、BSH 抗体の作製に成功したと言える。

作製した抗 BSH 抗体の抗体遺伝子を用いて、抗 BSH 抗体 Fab を作製し、SPR 法にて、抗 BSH 抗体の KD 値を 4.02×10^{-7} M と決定した。

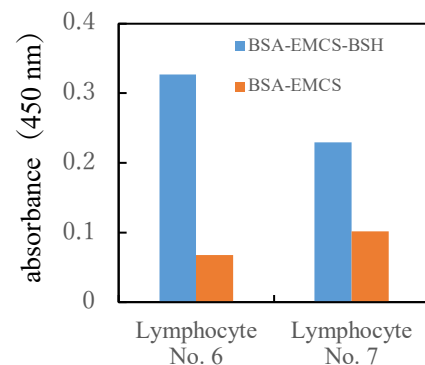


Fig. 2 Confirmation of production of recombinant antibody of BSH by ELISA.

② 二重特異性抗体の特性評価

BSH と Her2 に対する二重特異性抗体を用いた実験で、BSH 修飾 BSA を固相化した ELISA 評価において、作製した二重特異性抗体が BSH へ結合することを確認した。この結果より、BSH 結合部位の定常領域のヒト化における BSH への結合能が欠失しないことが分かった。また、フローサイトメトリー評価では、Her2 陽性細胞として SKOV3 細胞、Her2 陰性細胞として MDA-MB-231 細胞を用いて評価を行い、作製した二重特異性抗体が SKOV3 細胞を対象としたときのみ、結合が確認でき、これより、Her2 への親和性を確認した。さらに、作製した二重特異性抗体において凍結融解を繰り返しても、BSH への結合能を保持していることが確認できた。BSH と Her2 に対する二重特異性抗体が BSH と Her2 に同時に結合することはサンドイッチ ELISA により確認し、Her2 発現細胞 (SKOV3 細胞) において Her2 依存的にエンドサイトーシスにて細胞内移行することをフローサイトメーター及び pHRod 標識二重特異性抗体の細胞内取り込み挙動を蛍光顕微鏡観察することにより確認した。動的散乱測定によるサイズ変化により BSH と Her2 に対する二重特異性抗体が BSH-EMCS-BSH と複合化することをサイズ変化より確認した。

③ BNCT ホウ素デリバリーシステムとしての評価

ヒト卵巣がん細胞 (Her2+) である SKOV3 細胞を KSN/slc ヌードマウス (5 週齢、雌) の右大腿部へ皮下注射し、二ヶ月後に腫瘍の形成を確認した。BSer2 抗体を近赤外蛍光プローブで修飾し、担がんマウスに尾静脈投与を行いインビボイメージング観察した結果、投与後 3 時間目から腫瘍組織に集積し始め、その集積は 96 時間以上継続した。次に、BSH と Her2 に対する二重特異性抗体を投与後、近赤外蛍光プローブ修飾 BSH-EMCS-BSH を連続投与し、インビボイメージングによりホウ素集積薬剤の腫瘍組織への集積性を評価した。しかし、予想に反して、インビボイメー

ジングでは腫瘍への集積性を確認することはできなかった。そこで、担がんマウスにホウ素集積薬剤を投与する際には、二重特性抗体と事前に複合化し投与することにした。

これらの基礎データをもとに、BSH と Her2 に対する二重特異性抗体を用いたホウ素デリバリーの効果を確認するために、BSH-EMCS-BSH (以下、BEB) との組み合わせで *in vitro/in vivo* において京大原子炉 (KUR) にて中性子照射を行った。SKOV3 細胞に、各薬剤 [抗体 BEB 複合体 (抗体:BEB=0.05 μM:10, 20, 30 ppm, 0.1 μM:10, 20, 30 ppm)、BEB (10、20、30 ppm)、BPA (10、20 ppm)] を添加し培養した。24 時間後細胞を回収し、KUR にて熱中性子線を照射 (5 MW、15 分) した。照射 24 時間後、WST アッセイを行い、細胞障害性を調べた。

次に、SKOV3 細胞移植担がんマウスに対する BNCT 実験を行った。実験は 7 つの条件 [薬剤投与なし (照射・非照射)、抗体 BEB 複合体 (照射・非照射)、BEB のみ (照射・非照射)、BPA (照射)] でグループ分けし N=4 以上で実施した。抗体 BEB 複合体、BEB、BPA は照射の 24 時間前に尾静脈投与 (B 濃度: 280 ppm、200 μL) し、KUR にて熱中性子線を照射 (1 MW、70 分) した。照射後、約 1 か月間にわたり体重・腫瘍サイズを測定し BNCT 効果を評価した。

in vitro での BNCT において、抗体 BEB 複合体は BPA と同等以上で、BEB と比べより高い細胞殺傷能力を示した。

in vivo での BNCT においては、抗体 BEB 複合体投与かつ中性子照射群は、他条件群と比べ、中性子照射後 30 日間、腫瘍増殖を抑制した。

これらより、BSer2 抗体によって Her2 陽性のがん細胞をターゲティングし、より効率的に BNCT 効果を向上させ、細胞・腫瘍増殖を抑制したと考えられる。

以上の結果より、*in vitro /in vivo* での BNCT 実験において、二重特異性抗体を用いたホウ素デリバリーは高い細胞・腫瘍増殖抑制効果を示した。二重特異性抗体を用いる BSH デリバリーシステムはがん抗原を発現しているがんに対する有効な新規 BNCT 薬剤として期待される。

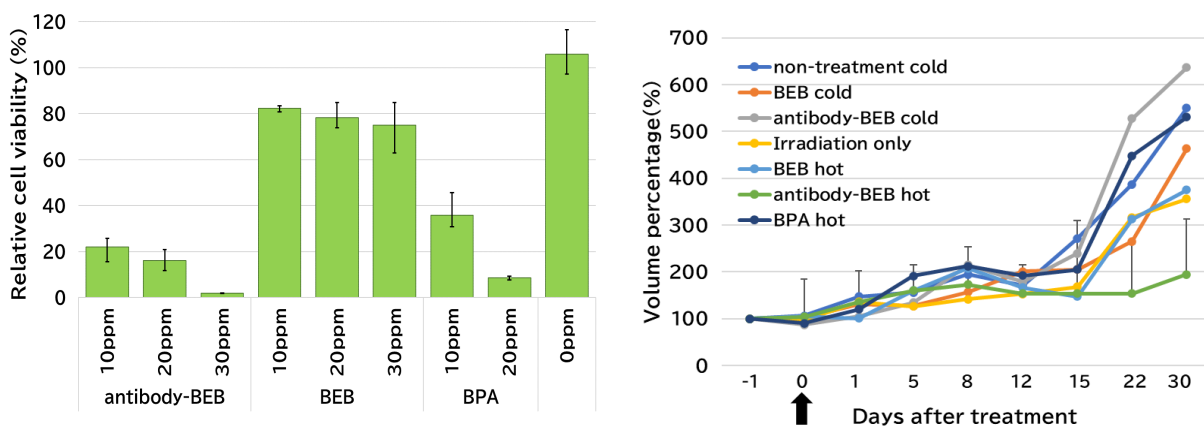


Fig.3 Comparison of anti-tumor activity (left : *in vitro* right : *in vivo*)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Keita Yamana, Riku Kawasaki, Kousuke Kondo, Hidetoshi Hirano, Shogo Kawamura, Yu Sanada, Kaori Bando, Anri Tabata, Hideki Azuma, Takushi Takata, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, Tomoki Kodama, Seiji Kawamoto, Takeshi Nagasaki, and Atsushi Ikeda	4. 巻 -
2. 論文標題 HER-2-targeted boron neutron capture therapy using an antibody-conjugated boron nitride nanotube/ -1,3-glucan complex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nanoscale Advances	6. 最初と最後の頁 in press
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 Kawasaki Riku, Hirano Hidetoshi, Yamana Keita, Oshige Ayano, Nishimura Kotaro, Kono Nanami, Sanada Yu, Bando Kaori, Tabata Anri, Yasukawa Naoki, Azuma Hideki, Takata Takushi, Sakurai Yoshinori, Tanaka Hiroki, Suzuki Minoru, Tarutani Naoki, Katagiri Kiyofumi, Nagasaki Takeshi, Ikeda Atsushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Phospholipid Coated Boronic Oxide Nanoparticles as a Boron Agent for Boron Neutron Capture Therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.202300186	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 Le Hue Thi, Mahara Atsushi, Nagasaki Takeshi, Yamaoka Tetsuji	4. 巻 147
2. 論文標題 Prevention of anastomotic stenosis for decellularized vascular grafts using rapamycin-loaded boronic acid-based hydrogels mimicking the perivascular tissue function	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomaterials Advances	6. 最初と最後の頁 213324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bioadv.2023.213324	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 Kawasaki Riku, Hirano Hidetoshi, Yamana Keita, Iozaki Hinata, Kawamura Shogo, Sanada Yu, Bando Kaori, Tabata Anri, Takata Takushi, Tanaka Hiroki, Sakurai Yoshinori, Suzuki Minoru, Tarutani Naoki, Katagiri Kiyofumi, Sawada Shin-ichi, Sasaki Yoshihiro, Akiyoshi Kazunari, Nagasaki Takeshi, Ikeda Atsushi	4. 巻 49
2. 論文標題 Carborane bearing pullulan nanogel-boron oxide nanoparticle hybrid for boron neutron capture therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 102659 ~ 102659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nano.2023.102659	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 Bando Kaori, Tabata Anri, Yasukawa Naoki, Kawasaki Riku, Sakurai Yoshinori, Sanada Yu, Suzuki Minoru, Kondo Natsuko, and Nagasaki Takeshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Combination Effect of Shikonin on BPA-BNCT toward SCCVII Cells-Bearing C3H Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 KURNS Progress Report 2022	6. 最初と最後の頁 R4033
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 Ueda Natsuki, Yasukawa Naoki, Kawasaki Riku, Sakurai Yoshinori, Tanaka Hiroki, Sanada Yu, Kondo Natsuko, Suzuki Minoru, and Nagasaki Takeshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Caninization of Anti BSH Antibody Prepared from Rabbit Lymphocytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 KURNS Progress Report 2022	6. 最初と最後の頁 R4P4-2
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 Yamana Keita, Kawasaki Riku, Sanada Yu, Tabata Anri, Bando Kaori, Yoshikawa Kouhei, Azuma Hideki, Sakurai Yoshinori, Masunaga Shin-ichiro, Suzuki Minoru, Sugikawa Kouta, Nagasaki Takeshi, Ikeda Atsushi	4. 巻 559
2. 論文標題 Tumor-targeting hyaluronic acid/fluorescent carborane complex for boron neutron capture therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 210 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.037	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 Yanagie Hironobu, Dewi Novriana, Nagasaki Takeshi, Arimori Kazuhiko, Nakashima Tadao, Sugiura Takumichi, Kakimi Kazuhiro, Ono Koji, et al	4. 巻 35
2. 論文標題 Tumor Growth Suppression With Novel Intra-arterial Chemotherapy Using Epirubicin-entrapped Water-in-oil-in-water Emulsion <i>In Vivo</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 239 ~ 248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12252	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 Hino Shodai, Funada Rikushi, Sugikawa Kouta, Kawasaki Riku, Koumoto Kazuya, Suzuki Toshio, Nagasaki Takeshi, Ikeda Atsushi	4. 巻 16
2. 論文標題 Mechanism toward Turn on of Polysaccharide Porphyrin Complexes for Fluorescence Probes and Photosensitizers in Photodynamic Therapy in Living Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemMedChem	6. 最初と最後の頁 793 ~ 803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.202000656	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 Azuma Hideki, Morishima Yasuhito, Nakaguro Keijin, Kato Reiko, Nagasaki Takeshi	4. 巻 94
2. 論文標題 A new "Mitsunobu homocoupling" reaction using aldol adducts of kojic acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132314 ~ 132314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2021.132314	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 Riku Kawasaki, H. Hirano, K. Yamana, Yu Sanada, Kaori Bando, Anri Tabata, Kohei Yoshikawa, Hideki Azuma, N Tarutani, K. Katagiri, Minoru Suzuki, T. Takata, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, S. Sawada, Y. Sasaki, K. Akiyoshi, Takeshi Nagasaki, Atsushi IKeda	4. 巻 -
2. 論文標題 Carborane bearing pullulan nanogel/boron oxide nanoparticle hybrid for BNCT	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 KURNS Progress Report 2021	6. 最初と最後の頁 R3058
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, , Takehisa Matsukawa, Ayano Kubota, Minoru Suzuki, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, Takeshi Nagasaki, Kazuhito Yokoyama, Takefumi Hirata, Masayuki Nashimoto, Takumichi Sugihara, Hiroyuki Takahashi et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Pathological Findings of Tumor Growth Suppression of GdNCT with Intra-Tumoral Injection of Gsdolinium-Polyplex in Pancreatic Cancer Model in vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 KURNS Progress Report 2021	6. 最初と最後の頁 PR2-6
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 -

1. 著者名 Iki Nobuhiko, Komiya Miki, Nagasaki Takeshi, Suzuki Minoru	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of Nano Carriers Installed with Gd(III)-Thiacalixarene Complex for Gd-NCT	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 KURNS Progress Report 2021	6. 最初と最後の頁 PR2-2
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 Yasukawa Naoki, Bando Kaori, Tabata Anri, Miyao Hayato, Kawasaki Riku, Sanada Yu, Kondo Natsuko, Nagasaki Takeshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Solubilization of All-Trans-Retinoic Acid as Macrophage Polarizer by beta-1,3-Glucan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 KURNS Progress Report 2021	6. 最初と最後の頁 R3055
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 Keita Yamana, Riku Kawasaki, Yu Sanada, Shin-ichiro Masunaga, Minoru. Suzuki, Yoshinori Sakurai, Anri Tabata, Kaori Bando, Kohei Yoshikawa, kouta Sugikawa, Takeshi Nagasaki, and Atsushi Ikeda	4. 巻 559
2. 論文標題 Hyaluronic acid/fluorescent carborane complex for boron neutron capture therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochim. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 210-216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.037	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 Masashi Yanagawa, Xuan Hou, Hironobu Yanagie, Yuriko Sakurai, Kikue Mouri, N. Dewi, Horacio Cabral, Takeshi Nagasaki, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, Minoru Suzuki, Shin-ichiro Masunaga, Hiroyuki Takahashi	4. 巻 -
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 Report 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 Iki Nobuhiko, Komiya Miki, Yamatoya Takumi, Nagasaki Takeshi, Suzuki Minoru	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of Nano Carriers Installed with Gd(III)-Thiacalixarene Complex for Gd-NCT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 KURNS Progress Report 2020	6. 最初と最後の頁 PR5-2
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 Keita Yamana, Riku Kawasaki, Yu Sanada, Shin-ichiro Masunaga, Minoru. Suzuki, Yoshinori Sakurai, Anri Tabata, Kaori Bando, Kohei Yoshikawa, kouta Sugikawa, Takeshi Nagasaki, and Atsushi Ikeda	4. 巻 -
2. 論文標題 Cancer-Targeting Hyaluronic Acid/Carboranyl Pyrene Complex for Boron Neutron Capture Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 KURNS Progress Report 2020	6. 最初と最後の頁 R2P1-6
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 -

1. 著者名 Hino Shodai, Funada Rikushi, Sugikawa Kouta, Koumoto Kazuya, Suzuki Toshio, Nagasaki Takeshi, Ikeda Atsushi	4. 巻 18
2. 論文標題 Turn-on fluorescence and photodynamic activity of α -(1,3-1,6)-d-glucan-complexed porphyrin derivatives inside HeLa cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Photochemical & Photobiological Sciences	6. 最初と最後の頁 2854 ~ 2858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9PP00208A	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 Hino Shodai, Satake Shuhei, Shinmori Hideyuki, Kawabata Shigeki, Koumoto Kazuya, Suzuki Toshio, Nagasaki Takeshi, Sugikawa Kouta, Kawasaki Riku, Ikeda Atsushi	4. 巻 15
2. 論文標題 Improved Stability and Photodynamic Activity of Water Soluble 5,15 Diazaporphyrins Incorporated in α -(1,3 1,6) d Glucan with On Off Switch	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 365 ~ 370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201901582	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 Taisei Kanai, Taro Tachibana, Takeshi Nakanishi, Mitsunori Kirihata, Yoshihide Hattori, Yu Sanada, Yoshinori Sakurai, Shin-ichiro Masunaga	4. 巻 -
2. 論文標題 Preparation and Characterization of a Novel Bispecific Antibody That Targets Her2 and BSH for Boron Neutron Capture Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 KURNS Progress Report 2019	6. 最初と最後の頁 31P6-6
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25件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 長崎 健
2. 発表標題 究極のダブルターゲティングを目指したBNCTホウ素薬剤の開発
3. 学会等名 第1回 大阪公立大学 アカデミア創薬 ミニシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深澤 今日子、松井 直、長崎 健、山岡 哲二
2. 発表標題 軟組織表面で自発的に被膜化する癒着防止材の開発
3. 学会等名 第71回高分子学会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田畑杏梨、金井大成、河崎 陸、櫻井良憲、真田悠生、立花太郎、中西 猛、長崎 健
2. 発表標題 BSHとHer2に対する二重特異性抗体のBNCTホウ素送達ツールとしての評価
3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会第21回シンポジウム、第20回夏期セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深澤 今日子、松井 直、長崎 健、山岡 哲二
2. 発表標題 軟組織表面への接触で速やかに被膜化する癒着防止スプレーの開発
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田畑杏梨、金井大成、河崎 陸、櫻井良憲、真田悠生、立花太郎、中西 猛、長崎 健
2. 発表標題 BSHとHer2に対する二重特異性抗体を用いたホウ素デリバリーとBNCT効果
3. 学会等名 第44回日本バイオマテリアル学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長崎 健、田畑杏梨、金井大成、河崎 陸、櫻井良憲、真田悠生、立花太郎、中西 猛
2. 発表標題 担がんマウスにおけるBSHとHer2に対する二重特異性抗体の腫瘍集積性とBNCT効果
3. 学会等名 第18回日本中性子捕捉療法学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笹井 麻由、東 秀紀、長崎 健
2. 発表標題 コウジ酸を利用したメラノーマに対しての薬物送達及び可視化可能なツールの開発
3. 学会等名 BioMedical Forum 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田畑杏梨、金井大成、河崎 陸、櫻井良憲、真田悠生、立花太郎、中西 猛、長崎 健
2. 発表標題 二重特異性抗体を用いたBNCTホウ素デリバリー
3. 学会等名 BioMedical Forum 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂東 香里、長崎 健
2. 発表標題 -1,3-グルカン/シコニンナノゲルの調製とその物性評価
3. 学会等名 BioMedical Forum 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮尾 勇人、長崎 健
2. 発表標題 高濃度オーラプテン水溶液の調製とその抗腫瘍効果に関する研究
3. 学会等名 BioMedical Forum 2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takeshi Nagasaki, Anri Tabata, Taisei Kanai, Taro Tachibana, Takeshi. Nakanishi, Riku Kawasaki, Yoshinori Sakurai, Yu Sanada
2. 発表標題 Bispecific antibody against BSH and Her2 for Boron Neutron Capture Therapy
3. 学会等名 2023 Taiwan-Japan Neutron Capture Therapy Academic Conference of Elite (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 立石奈央、東 秀紀、加藤 麗子、長崎 健
2. 発表標題 ガレクチン-3及びアジア口糖タンパクレセプターをターゲットとしたラクトース提示型シクロデキストリンベシクルの作製
3. 学会等名 第18回 ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

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 ガ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
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井 直、迎田 拓也、徐 于懿、深澤 今日子、長崎 健、山岡 哲二
2. 発表標題 軟組織との接触を刺激として速やかにゲル化するインジェクタブルハイドロゲルのin vitro/in vivo ゲル化挙動解析
3. 学会等名 第43回日本バイオマテリアル学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hironori Arima, Hirotsugu Kido , Takeshi Nagasaki, Kenji Ohata, Takeo Goto
2. 発表標題 Basic evaluation of a cross-linked gelatin hemostat
3. 学会等名 日米バイオマテリアル学会・ジョイントシンポジウム2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hirotsugu Kido , Hironori Arima, Takeshi Nagasaki, Kenji Ohata, Takeo Goto
2. 発表標題 Behavior of New type cured gelatin hemostat On Surgical site temperature
3. 学会等名 日米バイオマテリアル学会・ジョイントシンポジウム2021(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 下芝佑弥、長崎 健、五十嵐幸一
2. 発表標題 多層アルギン酸ビーズ固定化菌体を封入した自己修復コンクリートの開発
3. 学会等名 BioMedical Forum 2022
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井直、長崎 健、山岡 哲二
2. 発表標題 組織表面に接触すると自己被膜化する新奇メディカルデバイスの挙動解析
3. 学会等名 BioMedical Forum 2022
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立石 奈央、東秀紀、長崎健
2. 発表標題 アジアロ糖タンパクレセプターをターゲットとしたラクトース提示型シクロデキストリンベシクルの作製
3. 学会等名 BioMedical Forum 2022
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉川浩平、立花太郎、中西 猛、長崎 健
2. 発表標題 BSH と EGFR に対する二重特異性抗体の機能評価
3. 学会等名 BioMedical Forum 2022
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長崎 健、堂脇聖史、河崎陸
2. 発表標題 コウジ酸はがん幹細胞標的化に使えるか？
3. 学会等名 第22回生命化学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井大成、立花 太郎、中西 猛、長崎 健
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) におけるホウ素薬剤送達に用いる二重特異性抗体の作製
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Nagasaki, Satoshi Dowaki, Riku Kawasaki, Koki Matsuura, Yoshihide Hattori, Yoshinori Sakurai, Shin-ichiro Masunaga, Mitsunori Kirihata
2. 発表標題 Cellular uptake mechanism of kojic acid modified o-carborane as a boron drug toward melanoma-targeting BNCT
3. 学会等名 10th Young Researchers BNCT Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井大成、立花 太郎、中西 猛、長崎 健
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) におけるホウ素薬剤送達用二重特異性抗体の作製と機能評価
3. 学会等名 第41回日本バイオマテリアル学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金井大成、立花 太郎、中西 猛、長崎 健
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法用新規ホウ素薬剤送達ツールとしての二重特異性抗体の抗原認識能
3. 学会等名 京都大学複合原子力科学研究所第54回学術講演会
4. 発表年 2020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	立花 太郎 (Tachibana Taro) (80311752)	大阪公立大学・大学院工学研究科・教授 (24405)	
研究分担者	中西 猛 (Takeshi Nakanishi) (20422074)	大阪公立大学・大学院工学研究科・准教授 (24405)	
研究分担者	真田 悠生 (Yu Sanada) (50738656)	京都大学・複合原子力科学研究所・助教 (14301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	増永 慎一郎 (Shin-ichiro Masunaga) (80238914)	京都大学・複合原子力科学研究所・教授 (14301)	

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