

**【目的】** ホウ素中性子捕捉療法の治療効果を改善する高密度ホウ素薬剤を開発し、がん治療へと繋げる。近年、ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) が極めて侵襲性の低いがん治療法として期待されている。この治療法の治療効果の成否を分ける大きな鍵はホウ素薬剤の癌細胞への送達能にある。現在、臨床研究に用いられているホウ素薬剤には送達上の課題が残されている。本研究では、効率的な治療を実現するためのホウ素薬剤の開発を目指し、高度にホウ素原子が集積したナノホウ素薬剤の開発とその BNCT 用ホウ素薬剤としての性能を評価した (図)。

**【方法】** 直鎖状多糖であるプルランに対して、カルボランを導入し、核磁気共鳴分光法により化合物の同定を行った。合成物を用いてナノゲルを作製し、動的光散乱測定 (DLS) や透過型電子顕微鏡 (TEM) により物性評価を行った。その一方で、オレイン酸被覆ホウ素酸化物ナノ粒子はメカノケミカル的手法を用いて合成した。合成は赤外分光測定 (IR)、熱重量測定 (TG)、TEM により確認した。目的のハイブリッドナノゲルはナノゲルとオレイン酸被覆ホウ素酸化物ナノ粒子を混合することにより作製した。ハイブリッドナノゲルは DLS と TEM により物性評価を行った。ハイブリッドナノゲルの細胞との相互作用について評価を行った。マウス結腸がん細胞 (Colon26) に対して、ハイブリッドナノゲルを添加し、取込み量を定量した。また導入後の細胞内滞留性についても同様の方法で評価した。共焦点レーザー顕微鏡観察により、細胞内動態について評価を行った。これらの結果を元に中性子線照射を行い、殺細胞効果について評価した。この時、対照として、臨床薬の L-BPA/fructose 錯体を用いた。ハイブリッドナノゲルの担腫瘍マウスにおける BNCT の治療効果について検討した。まず体内動態評価により腫瘍組織に集積したホウ素量を定量し、ホウ素の腫瘍集積の極大時間に中性子線を照射することで治療効果を評価した。

**【結果】** カルボラン置換プルランを水中に分散させて、ナノゲルを形成させた。ナノゲルの DLS 測定を行った結果、直径 220 nm 程度のナノゲルを形成していることを明らかとした。この粒子径は EPR 効果に適した粒子系をもつことから、腫瘍集積性が期待できる。オレイン酸被覆ホウ素酸化物ナノ粒子とナノゲルを混合することでハイブリッドナノゲルを調製した。その結果、ハイブリッドナノゲルの粒径は直径 180 nm であった。また TEM の結果からホウ素酸化物ナノ粒子が集積したナノ構造が TEM により観察された。ハイブリッドナノゲルの細胞毒性について、L929 と Colon26 細胞について評価した結果、安全性が高いことが確認された。Colon26 におけるホウ素薬剤の取り込み量をハイブリッドナノゲルと L-BPA/fructose 錯体と比較すると、ハイブリッドナノゲルの方が 2 倍以上高い取り込み能を示した。また共焦点レーザー顕微鏡観察の結果から、核膜周辺に集積していた。さらに中性子線を照射することで効率的に細胞障害性を誘導していることを明らかとした。ハイブリッドナノゲルの体内動態について検討すると、腫瘍組織へと効率的に集積していた。最後に中性子線照射に基づく治療効果について評価を行った。体内動態評価で見積もった腫瘍組織への集積の極大時間において中性子線を照射した。その後、腫瘍の体積を計測した。その結果、ハイブリッドナノゲルを用い、中性子線を照射した群は対照として用いた L-BPA/fructose 錯体よりも高い治療効果を実現した。

本研究の概念図

