

氏名	ABDUL BASITH FITHRONI		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	統合科学		
学位授与番号	博甲第	7307	号
学位授与の日付	2025年 3月 25日		
学位授与の要件	ヘルスシステム統合科学研究科      ヘルスシステム統合科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	A Novel Drug Delivery System for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in Cancer Theranostics (がんセラノスティクスにおけるホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) のための新規薬剤送達システム)		
論文審査委員	教授 徳光 浩	教授 大槻 高史	准教授 渡邊 和則
<b>学位論文内容の要旨</b>			
<p>In this thesis, the main text showed the utilization of a novel drug delivery system for boron neutron capture therapy (BNCT).</p> <p>Self-forming nanoparticles for drug delivery consisting of a biodegradable polymer, namely, “AB-type” Lactosome<sup>®</sup> nanoparticles (AB-Lac particles) loaded with B-compounds have been developed. Three carborane (Carb) isomers (<i>o</i>-Carb, <i>m</i>-Carb, and <i>p</i>-Carb) and three related alkylated <i>o</i>-Carb derivatives, <i>i.e.</i>, 1,2-dimethy-<i>o</i>-Carb (diC1-Carb), 1,2-dihexyl-<i>o</i>-Carb (diC6-Carb), and 1,2-didodecyl-<i>o</i>-Carb (diC12-Carb), were separately loaded in micelle-type AB-Lac particles. <i>o</i>-Carb and diC6-Carb were highly loaded in the AB-Lac particles having a 60-100 nm diameter. But, those loaded with diC6-Carb were much stable suspensional particles in a aqueous and physiological solvent, probably by a kind of “molecular glue” effects.</p> <p>Thereafter, <i>in vivo</i> and <i>ex vivo</i> studies with human pancreatic cancer (AsPC-1) cells to find therapeutically optimal formulas and the appropriate treatment conditions for these particles. Irradiation studies conducted both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> showed that AB-Lac particles loaded with either <sup>10</sup>B-<i>o</i>-Carb or <sup>10</sup>B-diC6-Carb significantly inhibited the growth of AsPC-1 cancer cells or strongly inhibited their growth, with the latter method being significantly more effective. Surprisingly, a similar <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> irradiation study showed that ICG-labeled AB-Lac particles alone, <i>i.e.</i>, without any <sup>10</sup>B-compounds, also revealed a significant inhibition. Therefore, these results suggested that ICG-labeled AB-Lac particles loaded with <sup>10</sup>B-compound(s) may be a novel and promising candidate for providing not only NIRF imaging for a practical diagnosis but also the dual therapeutic effects of induced cancer cell death, <i>i.e.</i>, “theranostics”.</p> <p>In the appendices part, the brief overview about BNCT, Carbs and their acyl derivatives as a higher dense <sup>10</sup>B-compound, theranostics, and Lactosome<sup>®</sup> as a Novel Theranostics DDS are summarized.</p>			

## 論文審査結果の要旨

本研究では、がんのホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) のために、ホウ素化合物を内包した生分解性ポリマーからなる自己形成型ナノ粒子「ラクトソーム」の開発が行われた。BNCT 薬剤は、たった一例が近年認可されたばかりであり、まだ全てのがん種に効果的に使えるとは言えない状況であるため、多くのがん種を標的としうる薬剤送達法の検討が必要である。ABDUL BASITH FITHRONI 君は、ラクトソームと呼ばれるポリマーミセル型担体にカルボラン (多数のホウ素を含む分子) の誘導体を搭載する剤形のホウ素薬剤を多数試作し、それらによるがん細胞内へのホウ素送達効率や、担癌マウスに対する治療効果の検討を行った。6 種類のカルボラン誘導体を比較するなかで、アルキル化誘導体である 1,2-ジヘキシル-*o*-カルボランが、ラクトソーム粒子内に安定的に装填され、がん細胞や担癌マウス中のがん組織へのホウ素送達効率が高いことが示された。この装填安定性はジヘキシル部分による「molecular glue」効果によるものと考察がなされた。京都大学複合原子力科学研究所における中性子照射により、作製したホウ素薬剤による BNCT 効果を調べたところ、培養がん細胞および担癌マウスに対する顕著ながん増殖抑制効果が認められた。これらの成果は様式 甲 4 に記載した 2 報の学術論文の掲載につながった。

これらの研究成果は、バイオ・創薬研究において有用な知見と技術を提供するものだと考え、学位審査委員会は学位論文の内容、による発表内容等を総合的に判断し、本論文は博士 (統合科学) に値するものと判定した。