

- 田中浩基、櫻井良憲、丸橋 晃 第6回日本中性子捕捉療法学会学術大会 京都、2009年9月19-20日
44. Liposomal Boron Delivery System For Neutron Capture Therapy
H. Nakamura, Young Researchers BNCT Meeting in Mainz 2009, Mainz (ドイツ)、2009年9月29日-10月2日
 45. Evaluation of a novel liposome modified membrane permeability peptide for BNCT. Shirakawa M, Yamamoto T, Nakai K, Yoshida F, Tsurubuchi T, Matsuda M, Yamamoto Y, Yokoyama Y, Matsumura A: Young Researchers BNCT meeting Mainz(ドイツ)、2009年9月29日-10月2日
 46. ホウ素中性子捕捉療法のための新規ホウ素リポソームの開発中井 啓、白川 真、吉田文代、鶴淵隆夫、Alexander Zabornok、山本陽平、山本哲哉、横山祐作、松村 明: 第68回 日本脳神経外科学会総会 2009年9月19-20日
 47. ホウ素の創薬化学
中村浩之、中央大学理工学部セミナー、**依頼講演**、東京、2009年10月19日
 48. ホウ素の特性を活かした創薬研究
中村浩之、第28回メディシナルケミストリーシンポジウム、**招待講演**、東京、2009年11月25-27日
 49. マウス癌細胞株の肺および肝臓への転移にはコンドロイチン硫酸E様構造が関与する。菅原一幸、山田修平、Fuchuan Li, Basappa, Murugan S、橋口太志、水元秀二、小栗佳代子、岡山 實、菅原一樹、Lee CM、宮坂昌之、ten Dam G、van Kuppevelt T. Biodegradable nonwoven anticancer drug delivery system for the therapy and prevention of tumor relapse. Lee CM, Sasai M, Fuji T, Tabata Y, Uyama H, Kaneda Y, Sawa Y. 10th US-Japan symposium on drug delivery system Maui, HA, US 2009年12月16-20日
 50. BNCT と樹状細胞免疫の併用治療のむけて、丸山一雄 平成21年度京都大学原子炉実験所専門委員会、大阪、2010年2月19-20日
 51. DDS型ホウ素デリバリーシステム開発
中村浩之、東京工業大学BNCT薬剤開発研究会、**依頼講演**、東京、2010年3月18日
 52. ホウ素の中性子捕捉反応を利用した低侵襲細胞選択的放射線療法
中村浩之、日本薬学会第130回年会シンポジウム「異分野技術の融合による次世代の医療基盤技術の構築に向けて」、**オーガナイザー**、岡山、2010年3月28-30日
 53. 蛍光標識ホウ素ナノカプセルの開発と細胞内イメージング
上田記子、潘鉉承、中村浩之、日本薬学会第130回年会、岡山、2010年3月28-30日
 54. イオン性ホウ素クラスターのクリック型環化反応の開発と細胞内イメージング
M. E. El-Zaria, A. R. Genady、潘鉉承、中村浩之、日本ケミカルバイオロジー学会 第5回年会(横浜)、2010年5月18-19日
 55. 脱SUMO化酵素 SENP-1 阻害剤の発見と低酸素誘導因子抑制作用
中村浩之、宇野正治、潘鉉承、日本ケミカルバイオロジー学会 第5回年会(横浜)、2010年5月18-19日
 56. 低酸素誘導因子(HIF)-1 α 阻害剤の開発
高麗洋佑、宇野正治、潘鉉承、中村浩之、第59回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(東京)、2009年5月22日
 57. Boron-Containing Phenoxyacetanilide Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 α Inhibitors
H. Nakamura、Boron in the Americas XII、Michigan (アメリカ合衆国) 2010年6月6-10日
 58. Liposomal Boron Delivery System for Neutron Capture Therapy of Cancers
中村浩之、第49回日本生体医工学会大会、**招待講演**、(大阪)、2010年6月25-27日

59. 脱 SUMO 化酵素 SENP-1 阻害剤の発見
中村浩之、宇野正治、潘鉉承、第 14 回日本がん分子標的治療学会学術集会、東京、2010 年 7 月 6-8 日
60. 低酸素誘導因子(HIF) 阻害剤 GN26361 の作用機序の解明
潘鉉承、清水一希、峯岸秀充、中村浩之、第 14 回日本がん分子標的治療学会学術集会、東京、2010 年 7 月 6-8 日
61. カルボラン含有小分子化合物 GN26361 による低酸素誘導因子(HIF)阻害と作用機序
潘鉉承、清水一希、峯岸秀充、中村浩之、第 7 回日本中性子捕捉療法学会学術集会、東京、2010 年 8 月 5-6 日
62. トランスフェリン修飾ホウ素リポソームによる BNCT 効果
猪俣竜、上野学、立川将士、三好達郎、Mohamed E. El-Zaria、潘鉉承、小田雄介、鈴木亮、丸山一雄、中村浩之、第 7 回日本中性子捕捉療法学会学術集会、東京、2010 年 8 月 5-6 日
63. New Strategy for Synthesis of Mercaptoundecahydrododecaborate Derivatives via Click Chemistry: Possible Boron Carriers and Visualization in Cells for Neutron Capture Therapy
M. E. El-Zaria, A. R. Genady 中村浩之、第 7 回日本中性子捕捉療法学会学術集会、東京、2010 年 8 月 5-6 日
64. 中井 啓、山本哲哉、遠藤聖、高野晋吾、熊田博明、松村明、奥村敏之、桜井英幸：脳腫瘍に対する BNCT：筑波大学臨床研究の現況、第 7 回日本中性子捕捉療法学会、東京、2010 年 8 月 5-6 日
65. 京都大学原子炉実験所における加速器 BNCT の治療手順 鈴木 実、田中浩基、桜井良憲、近藤夏子、劉勇、菓子野元郎、木梨友子、増永慎一郎、岡本賢一、小野公二、丸橋 晃 第 7 回日本中性子捕捉療法学会学術大会 東京、2010 年 8 月 5-6 日
66. 肝臓癌に対する中性子捕捉療法への応用に向けたリポソーム・ボロンデリバリーシステムの肝臓腫瘍への集積性と問題点：柳衛宏宣、鈴木実、桜井良憲、猪俣 竜、柳川将志、飯塚智也、桜井由里子、毛利きくえ、篠原厚子、水町凉治、村田雄二、潘 鉉承、伊豫本直子、横山和仁、西村亮平、中村浩之、小野公二、小野 稔、高橋浩之、第 7 回日本中性子捕捉療法学会、東京 2010 年 8 月 5-6 日
67. がんの低酸素環境応答に着目した創薬アプローチ 中村浩之、日本化学会第 4 回関東支部大会 (2010)、**依頼講演**、筑波、2010 年 8 月 30-31 日
68. ホウ素の力でがんを挑む
中村浩之、学習院大学生命科学シンポジウム『生命の秘密を解く鍵をもとめて』(第 8 回)、**依頼講演**、東京、2010 年 10 月 9 日
69. HIF-1 を標的としたベンゾオキサゾール骨格を有するカルボラン化合物の合成と生物活性評価
安井友香、清水一希、丸山美菜子、潘鉉承、中村浩之、第 40 回複素環化学討論会、仙台、2010 年 10 月 14-16 日
70. Development of Boron-Containing Protoporphyrin IX Derivatives for Boron Neutron Capture Therapy and Photodynamic Therapy
R. Inomata, M. E. El-Zaria, H. S. Ban, H. Nakamura, 14th International Congress Neutron Capture Therapy, Buenos Aires (アルゼンチン)、2010 年 10 月 25-29 日
71. Boron Lipid Liposomes: EPR Effect and Fluorescence Imaging
H. Nakamura, N. Ueda, H. S. Ban, K. Maruyama, M. E. El-Zaria, 14th International Congress Neutron Capture Therapy, Buenos Aires (アルゼンチン)、2010 年 10 月 25-29 日
72. JRR-4 facility for animal irradiation experiments, Endo K, Yamamoto T, Nakai K, Kumada H, Shibata Y, Matsumura A. : 14th International congress on neutron capture therapy, Buenos Aires, (アルゼン

- チン)、2010年10月25-29日
73. Development of a functional liposome modified a novel lipid analog for BNCT, Shikawa M, Yamamoto T, Nakai K, Yoshida F, Tsurubuchi T, Masahide M, Yamamoto Y, Yokoyama Y, Matsumura A. : 14th International congress on neutron capture therapy, Buenos Aires, (アルゼンチン)、2010年10月25-29日
 74. Biodistribution of BSH-encapsulated boron liposome in mouse glioma. Yoshida F, Nakai K, Isobe T, Inomata R, Zaboronok A, Yamamoto Y, Shirakawa M, Yamamoto T, Matsumura A, Nakamura H. : 14th International congress on neutron capture therapy, Buenos Aires, (アルゼンチン)、2010年10月25-29日
 75. Feasible Evaluation of Neutron Capture Therapy for Hepatocellular Carcinoma using Selective Enhancement of Boron Accumulation in Tumour with Intra-arterial Administration of Boron-Entrapped Water-in-Oil-in-Water Emulsion. : Hironobu Yanagie, Hiroaki Kumada, Takemi Nakamura, Syushi Higashi, Ichiro Ikushima, Yasuyuki Morishita, Atsuko Shinohara, Mitsuteru Fujiwara, Minoru Suzuki, Yoshinori Sakurai, Hirotaka Sugiyama, Tetsuya Kajiyama, Ryohei Nishimura, Koji Ono, Nakajima Jun, Ono Minoru, Masazumi Eriguchi, and Hiroyuki Takahashi, 14 International Congress of Neutron Capture Therapy, Buenos Aires, (アルゼンチン)、2010年10月25-29日
 76. ポリ- γ -グルタミン酸をマトリックスとするシスプラチン徐放製剤の開発, 松田貴之、宇山 浩、李 千萬 第 32 回日本バイオマテリアル学会大会 広島、2010年11月3日
 77. HIF 阻害剤 GN26361 の標的分子 HSP60 の同定 潘鉉承、清水一希、峯岸秀充、中村浩之、第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム、京都、2010年11月17-19日
 78. ホウ素含有コレステロールの開発：クリック反応によるイメージングとリポソーム化, 三好達郎、Mohamed E. El-Zaria、潘鉉承、中村浩之、第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム、京都、2010年11月17-19日
 79. 低酸素誘導因子シグナルを標的とした創薬研究の現状
中村浩之、日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会、招待講演、東京、2010年11月18-20日
 80. 京都大学原子炉実験所における加速器BNCTの治療手順 鈴木 実、田中浩基、櫻井 良憲、劉勇、木梨友子、増永慎一郎、近藤夏子、岡本賢一、丸橋 晃、小野公二 日本放射線腫瘍学会 23 回学術大会 東京、2010年11月18-20日
 81. Development of boron lipid liposomes for neutron capture therapy
H. Nakamura, M. Ueno, N. Ueda, R. Inomata, H. Ban, 2010 環太平洋国際化学会議、Honolulu (ハワイ)、2010年12月15-20日
 82. Action mechanism of HIF-1 α inhibitor GN26361: Identification of target protein with multifunctional molecular probe
H. Ban, K. Shimizu, H. Minegishi, H. Nakamura, 2010 環太平洋国際化学会議、Honolulu (ハワイ)、2010年12月15-20日
 83. Development of closo-dodecaborates for liposomal boron delivery of neutron capture therapy
S. Tachikawa, H. Nakamura, 2010 環太平洋国際化学会議、Honolulu (ハワイ)、2010年12月15-20日
 84. Synthesis and liposome formation of dodecaborate-conjugated cholesterols for efficient boron delivery system on neutron capture therapy
T. Miyoshi, H. Ban, H. Nakamura, 2010 環太平洋国際化学会議、Honolulu (ハワイ)、2010年12月15-20日
 85. ホウ素ナノ粒子で中性子捕捉療法に挑む
中村浩之、第 20 回インテリジェント材料/シス

テムシンポジウム、**招待講演**、東京、2011 年 1 月 6 日

86. がんの血管新生に着目した創薬アプローチ
中村浩之、東京工業大学工学部講演会、**依頼講演**、東京、2011 年 1 月 19 日

87. ホウ素でがんを挑むー低酸素応答と新生血管に着目してー

中村浩之、日本農芸化学会関東支部例会シンポジウム「有機合成の可能性・生命現象を探る」

招待講演、東京、2011 年 1 月 22 日

88. HIF 阻害剤 GN26361 の作用機序の解明

潘鉉承、清水一希、峯岸秀充、中村浩之、第 8 回がんとハイポキシア研究会、札幌、2011 年 1 月 29-30 日

89. YC-1 の簡便な合成法と標的タンパク同定のためのケミカルプローブ合成

竹内彩乃、潘鉉承、中村浩之、第 8 回がんとハイポキシア研究会、札幌、2011 年 1 月 29-30 日

90. 脱 SUMO 化酵素 SENP1 阻害剤の発見と HIF-1・抑制作用

宇野正治、高麗洋佑、潘鉉承、中村浩之、第 8 回がんとハイポキシア研究会、札幌、2011 年 1 月 29-30 日

91. 肝臓癌に対する中性子捕捉療法の応用に向けたリポソーム・ボロンデリバリーシステムの基礎的検討：柳衛宏宣、鈴木 実、櫻井良憲、猪俣 竜、櫻井由里子、毛利きくえ、篠原厚子、水町涼治、村田雄二、潘 鉉承、伊豫本直子、横山和仁、中村浩之、小野公二、中島 淳、小野 稔、江里口正純、高橋浩之、第 7 回東京大学医学部付属病院医工連携部発表会、2011 年 2 月 2 日、東京

92. Dodecaborate Lipid Liposomes as New Vehicles for Boron Delivery System of Neutron Capture Therapy
H. Nakamura、International Conference on Biomaterials Science 2011、**招待講演**、筑波、2011 年 3 月 15-19 日

【学会開催】

1. 第 7 回日本中性子捕捉療法学会 学術大会
「加速器元年」

2010 年 8 月 5-6 日（学習院大学）

2. 学際生命科学シンポジウム市民講座開催
「医学といのち」

2010 年 8 月 6 日（学習院大学）後援：豊島区

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許出願に向けた手続きを進めている。

研究成果の刊行に関する一覧表

1. 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中村浩之	中性子捕捉治療に向けたホウ素ナノキャリア設計	岡田弘晃	機能性DDSキャリアの製剤設計	シーエムシー	東京	2008	279-288
H. Nakamura	Liposomal Boron Delivery for Neutron Capture Therapy.	Nejat, D	Methods Enzymology, Liposomes, Part G	Academic Press	Burlington	2009	179-208
K. Maruyama	Application of transferrin-liposomes for intracellular drug delivery	Y. Park, J. Liang, J. Balthasar, V. Yang	Drug Delivery Systems for Targeted Drug Therapy	American Association of Pharmaceutical Science	Washington D.C	2011	印刷中
H. Nakamura	Liposomal Boron Delivery System for Neutron Capture Therapy of Cancer	N. S. Hosman	Boron Science: New Technologies and Applications	CRC Press	Danvers	2011	163-177

2. 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中村浩之	がん中性子捕捉療法と次世代ホウ素デリバリーシステム	臨床血液	49(5)	294-301	2008
H. Nakamura	Development of Boron Delivery System for Neutron Capture Therapy of Cancer	Progress in Drug Delivery System XVII		19-24	2008
H. Nakamura	Liposomal Boron Delivery System for Neutron Capture Therapy	YAKUGAKU ZASSHI (Review)	128	193-208	2008
C.-H. Lee, G. F. Jin, J. H. Yoon, Y. J. Jung, J.-D. Lee, S. Cho, H. Nakamura, S. O. Kang	Synthesis and Characterization of Polar Functional Group Substituted Mono- and Bis-(o-carboranyl)-1,3,5-triazine Derivatives	Tetrahedron Letters	49(1)	159-164	2008
M. Shirakawa, T. Yamamoto, K. Nakai, K. Aburai, S. Kawatobi, T. Tsurubuchi, Y. Yamamoto, Y. Yokoyama, H. Okuno, A. Matsumura	Synthesis and evaluation of a novel liposome containing BPA-peptide conjugate for BNCT	Proc. 13th International Congress on Neutron Capture Therapy "A new option against cancer"		212-214	2008

別紙 4

T. Yamamoto, K. Nakai, A. Matsumura	Boron neutron capture therapy for glioblastoma	Cancer Lett.	262	143-152	2008
F. Yoshida, T. Yamamoto, K. Nakai, H. Kumada, Y. Shibata, W. Tsuruta, K. Endo, T. Tsurubuchi, A. Matsumura	Combined use of sodium borocaptate and buthionine sulfoximine in boron neutron capture therapy enhanced tissue boron uptake and delayed tumor growth in a rat subcutaneous tumor model	Cancer Lett.	263	253-258	2008
丸山一雄、鈴木亮、小田雄介、宇都口直樹	リポソーム技術を基盤とする”デリバリーシステムと免疫療法”の構築	Drug Delivery System	23(6)	657-665	2008
N. Fuwa, M. Suzuki, Y. Sakurai, K. Nagata, Y. Kinashi, S. Masunaga, A. Maruhashi, Y. Imahori, T. Kodaira, H. Tachibana, T. Nakamura, K. Ono	Treatment results of boron neutron capture therapy using intra-arterial administration of boron compounds for recurrent head and neck cancer	Br. J. Radiol.	81	749-752	2008
M. Suzuki, K. Endo, H. Satoh, Y. Sakurai, H. Kumada, H. Kimura, S. Masunaga, Y. Kinashi, K. Nagata, A. Maruhashi, K. Ono	A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT)	Radiother. Oncol.	88	192-195	2008
SI. Miyatake, S. Kawabata, K. Yokoyama, T. Kuroiwa, H. Michiue, Y. Sakurai, H. Kumada, M. Suzuki, A. Maruhashi, M. Kirihaata, K. Ono	Survival benefit of boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas	J. Neurooncol.	91	199-206	2009
Y. Tomimaru, Y. Takeda, S. Kobayashi, S. Marubashi, C. M. Lee, M. Tanemura, H. Nagano, T. Kitagawa, K. Dono, K. Umes hita, K. Wakasa, M. Monden	Comparison of Postoperative Morphological Changes in Remnant Pancreas Between Pancreaticojejunostomy and Pancreaticogastrostomy After Pancreaticoduodenectomy	Pancreas	38(2)	203-207	2009
M. E. El-Zaria, H. Nakamura	New Strategy for Synthesis of Mercaptoundecahydrododecaborate Derivatives via Click Chemistry: Possible Boron Carriers and Visualization in Cells for Neutron Capture Therapy	Inorg. Chem.	48(24)	11896-11902	2009
H. Nakamura, M. Ueno, H. S. Ban, K. Nakai, K. Tsuruta, Y. Kaneda, A. Matsumura	Development of Boron Nano Capsules for Neutron Capture Therapy	Appl. Radiat. Isot.	67	S84-87	2009
M. Shirakawa, T. Yamamoto, K. Nakai, K. Aburai, S. Kawatobi, T. Tsurubuchi, Y. Yamamoto, Y. Yokoyama, H. Okuno, A. Matsumura	Synthesis and evaluation of a novel liposome containing BPA-peptide conjugate for BNCT	Appl. Radiat. Isot.	67	88-90	2009

T. Tsurubuchi, T. Yamamoto, K. Nakai, A. Zaboronok, F. Yoshida, M. Miyakawa, M. Shirakawa, Y. Yamamoto, M. Matsuda, A. Matsumura A	Intracellular uptake of a new boronated porphyrin EC032	Appl. Radiat. Isot.	67(7-8 Suppl)	S94-96	2009
Basappa, S. Murugan, KN. Sugahara, CM. Lee, GB. ten Dam, TH. van Kuppevelt, M. Miyasaka, K. Yamada, K. Sugahara	Involvement of chondroitin sulfate E in the liver tumor focal formation of murine osteosarcoma cells	Glycobiology	19(7)	735-742	2009
A. Kim, T. Enomoto, S. Serada, Y. Ueda, T. TakahashiB., Ripley, T. Miyatake, M. Fujita, CM. Lee, K. Morimoto, M. Fujimoto, T. Kimura, T. Naka	Enhanced expression of Annexin A4 in clear cell carcinoma of the ovary and its association with chemoresistance to carboplatin	International Journal of Cancer	125(10)	2316-2322	2009
H. Okura, H. Komoda, Y. Fumimoto, CM. Lee, N. Nishida, Y. Sawa, A. Matsuyama	Transdifferentiation of human adipose tissue-derived stromal cells into insulin-producing clusters	Journal of Artificial Organs	12(2)	123-130	2009
Y. Fumimoto, A. Matsuyama, H. Komoda, H. Okura, CM. Lee, A. Nagao, T. Nishida, T. Ito, Y. Sawa	Creation of a rich subcutaneous vascular network with implanted adipose tissue-derived stromal cells and adipose tissue enhances subcutaneous grafting of islets in diabetic mice	Tissue Engineering Part C Methods	15(3)	437-444	2009
M. Suzuki, H. Tanaka, Y. Sakurai, G. Kashino, L. Yong, S. Masunaga, Y. Kinashi, T. Mitsumoto, S. Yajima, H. Tsutsui, T. Sato, A. Maruhashi, K. Ono	Impact of accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) on the treatment of multiple liver tumors and malignant pleural mesothelioma	Radiother. Oncol.	92	89-95	2009
Y. Sakurai, H. Tanaka, M. Suzuki, Y. Kinashi, S. Masunaga, A. Maruhashi, K. Ono	A feasibility study of the post-irradiation dose estimation with SPECT technique for BNCT	Appl. Radiat. Isot.	67(7-8 Suppl)	S218-221	2009
I. Kato, Y. Fujita, A. Maruhashi, H. Kumada, M. Ohmae, M. Kiriha, Y. Imahori, M. Suzuki, Y. Sakurai, T. Sumi, S. Iwai, M. Nakazawa, I. Murata, H. Miyamaru, K. Ono	Effectiveness of boron neutron capture therapy for recurrent head and neck malignancies	Appl. Radiat. Isot.	67(7-8 Suppl)	S37-42	2009
S. Kawabata, SI. Miyatake, N. Nonoguchi, R. Hiramatsu, K. Iida, S. Miyata, K. Yokoyama, A. Doi, Y. Kuroda, T. Kuroiwa, H. Michiue, H. Kumada, M. Kirihata, Y. Imahori, A. Maruhashi, Y. Sakurai, M. Suzuki, SI. Masunaga, K. Ono	Survival benefit from boron neutron capture therapy for the newly diagnosed glioblastoma patients	Appl. Radiat. Isot.	67(7-8 Suppl)	S15-18	2009
Y. Kimura, Y. Ariyoshi, M. Shimahara, S. Miyatake, S. Kawabata, K. Ono, M. Suzuki, A. Maruhashi	Boron neutron capture therapy for recurrent oral cancer and metastasis of cervical lymph node	Appl. Radiat. Isot.	67(7-8 Suppl)	S47-49	2009

別紙 4

SI. Miyatake, S. Kawabata, K. Yokoyama, T. Kuroiwa, H. Michie, Y. Sakurai, H. Kumada, M. Suzuki, A. Maruhashi, M. Kiri-hata, K. Ono	Survival benefit of boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas	Appl. Radiat. Isot.	67(7-8 Suppl)	S22-24	2009
H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, T. Takata, S. Masunaga, Y. Kinashi, G. Kashino, Y. Liu, T. Mitsumoto, S. Yajima, H. Tsutsui, M. Takada, A. Maruhashi	Improvement of dose distribution in phantom by using epithermal neutron source based on the Be(p,n) reaction using a 30MeV proton cyclotron accelerator	Appl. Radiat. Isot.	67(7-8 Suppl)	S258-261	2009
Y. Kinashi, M. Suzuki, S. Masunaga, K. Ono	Bystander effect-induced mutagenicity in HPR T locus of CHO cells following BNCT neutron irradiation: Characteristics of point mutations by sequence analysis	Appl. Radiat. Isot.	67(7-8 Suppl)	S325-327	2009
H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, Y. Kinashi, G. Kashino, Y. Liu, T. Mitsumoto, S. Yajima, H. Tsutsui, A. Maruhashi, K. Ono	Characteristics comparison between a cyclotron-based neutron source and KUR-HWNIF for boron neutron capture therapy	Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B	267	1970-1977	2009
G. Kashino, S. Fukutani, M. Suzuki, Y. Liu, K. Nagata, SI. Masunaga, A. Maruhashi, H. Tanaka, Y. Sakurai, Y. Kinashi, N. Fujii, K. Ono	A simple and rapid method for measurement of (10)B-para-boronophenylalanine in the blood for boron neutron capture therapy using fluorescence spectrophotometry	J. Radiat. Res.	50	377-382	2009
Y. Liu, K. Nagata, S. Masunaga, M. Suzuki, G. Kashino, Y. Kinashi, H. Tanaka, Y. Sakurai, A. Maruhashi, K. Ono	Gamma-ray irradiation enhanced boron-10 compound accumulation in murine tumors	J. Radiat. Res. (Tokyo)	50(6)	553-557	2009
Y. Fujita, I. Kato, S. Iwai, K. Ono, M. Suzuki, Y. Sakurai, K. Ohnishi, T. Ohnishi, Y. Yura	Role of p53 mutation in the effect of boron neutron capture therapy on oral squamous cell carcinoma	Radiat. Oncol.	4	63	2009
M. Ueno, H. S. Ban, K. Nakai, Y. Kaneda, A. Matsumura, H. Nakamura	closo-Dodecaborate Lipid Liposomes as New Boron Delivery Vehicles for Neutron Capture Therapy of Cancers	Bioorg. Med. Chem.	18	3059-3065	2010
中村浩之	ホウ素の中性子捕捉反応を利用した低侵襲細胞選択的放射線療法	Yakugaku Zasshi	130	1687-1684	2010
上野学、潘鉉承、中村浩之	リポソームを用いる中性子捕捉治療	Drug Delivery System	25(5)	474-482	2010
A. R. Genady, H. Nakamura	Undecahydro-closo-dodecaborates as good leaving groups in organic synthesis: Generation of substituted styrenes via elimination of arylethyl dodecaborates	Org. Biomol. Chem.	8	4427-4435	2010

別紙 4

H. Komoda, H. Okura, CM. Lee, N. Sougawa, T. Iwayama, T. Hashikawa, A. Saga, A. Yamamoto, A. Ichinose, Y. Sawa, A. Matsuyama	Reduction of Neu5GC Xenoantigen on human ADSC/MSCs lead to them as safer and more useful cell sources for realizing various stem cell therapies	Tissue Engineering Part A	16(4)	1143-1155	2010
H. Okura, A. Matsuyama, CM. Lee, A. Saga, A. Kakuta-Yamamoto, A. Nagao, N. Sougawa, N. Sekiya, K. Takekita, Y. Shudo, S. Miyagawa, H. Komoda, T. Okano, Y. Sawa	Cardiomyoblast-like cells differentiated from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve left ventricular dysfunction and survival in a rat myocardial infarction model	Tissue Engineering Part C Methods	16(3)	417-425	2010
H. Okura, H. Komoda, A. Saga, A. Kakuta-Yamamoto, Y. Hamada, Y. Fumimoto, CM. Lee, A. Ichinose, Y. Sawa, A. Matsuyama	Properties of Hepatocyte-like Cell Clusters Derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells	Tissue Engineering Part C Methods	16(4)	761-770	2010
H. Fujii, A. Matsuyama, H. Komoda, M. Sasai, M. Suzuki, T. Asano, Y. Doki, M. Kirihata, K. Ono, Y. Tabata, Y. Kaneda, Y. Sawa, CM. Lee	Cationized gelatin-HVJ envelope with sodium borocaptate improved the BNCT efficacy for liver tumors in vivo	Radiat. Oncol.	6	8	2011
M. Inoue, CM. Lee, K. Ono, M. Suzuki, T. Tokunaga, Y. Sawa, M. Okumura	Clinical effectiveness of boron neutron capture therapy for a recurrent malignant peripheral nerve sheath tumor in the mediastinum	J. Thorac. Oncol.	12	2037-2038	2010
Y. Kinashi, H. Tanaka, S. Masunaga, M. Suzuki, G. Kashino, L. Yong, S. Takahashi, K. Ono	Ascorbic acid 2-glucoside reduces micronucleus induction in distant splenic T lymphocytes following head irradiation	Mutat. Res.	695(1-2)	69-74	2010
Endo K, Yamamoto T, Nakai K, Kumada H, Shibata Y, Matsumura A.	JRR-4 facility for animal irradiation experiments, therapy	Proceedings of 14th International Congress of Neutron Capture Therapy		427-429	2010
Shirakawa M, Yamamoto T, Nakai K, Yoshida F, Tsurubuchi T, Matsuda M, Yamamoto Y, Yokoyama Y, Matsumura A.	Development of a functional liposome modified a novel lipid analog for BNCT	Proceedings of 14th International Congress of Neutron Capture Therapy		335-338	2010
Yoshida F, Nakai K, Ise T, Inomata R, Zaboronok A, Yamamoto Y, Shirakawa M, Yamamoto T, Matsumura A, Nakamura H.	Biodistribution of BSH-encapsulated boron liposome in mouse glioma	Proceedings of 14th International Congress of Neutron Capture Therapy		339-340	2010

別紙 4

H. Yanagie, H. Kumada, T. Nakamura, S. Higashi, I. Ikushima, Y. Morishita, A. Shinohara, M. Fujiwara, M. Suzuki, H. Sugiyama, T. Kajiyama, R. Nishimura, K. Ono, M. Eriguchi, H. Takahashi	Feasible Evaluation of Neutron Capture Therapy for Hepatocellular Carcinoma using Selective Enhancement of Boron Accumulation in Tumor with Intra-arterial Administration of Boron-Entrapped Water-in-Oil-in-Water Emulsion	Proceedings of 14th International Congress of Neutron Capture Therapy		157-160	2010
柳衛宏宣、高橋浩之	中性子捕捉療法におけるドラッグデリバリーシステムの応用	日本AEM学会誌	18(1)	12-20	2010
F. Okazaki, N. Matsunaga, H. Okazaki, N. Utoguchi, R. Suzuki, K. Maruyama, S. Koyanagi, S. Ohdo	Circadian Rhythm of Transferrin Receptor 1 Gene Expression Controlled by c-Myc in Colon Cancer-Bearing Mice	Cancer Res.	70(15)	6238-6246	2010
H. Yanagie, H. Kumada, T. Nakamura, S. Higashi, I. Ikushima, Y. Morishita, A. Shinohara, M. Fujiwara, M. Suzuki, H. Sugiyama, T. Kajiyama, R. Nishimura, K. Ono, M. Eriguchi, H. Takahashi	Dosimetric evaluation for neutron capture therapy to hepatocellular carcinoma using intra-arterial administration of boron-entrapped water-in-oil-in-water emulsion	Proceedings of 7th International Conference on Biomedical Engineering		126-130	2010
H. S. Ban, Y. Uto, H. Nakamura	Hypoxia-Inducible Factor Inhibitors: A Survey of Recent Patented Compounds (2004-2010)	Expert Opinion on Therapeutic Patents	21(2)	131-146	2011
H. Okura, A. Saga, Y. Fumimoto, M. Soeda, M. Moriyama, H. Moriyama, K. Nagai, CM. Lee, S. Yamashita, A. Ichinose, T. Hayakawa, A. Matsuyama	Transplantation of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells reduced serum cholesterol in hyperlipidemic Watanabe rabbits	Tissue Engineering Part C Methods	17(2)	145-154	2011
H. Fujii, A. Matsuyama, H. Komoda, M. Sasai, M. Suzuki, T. Asano, Y. Doki, M. Kirihaata, K. Ono, Y. Tabata, Y. Kaneda, Y. Sawa, CM. Lee	Cationized gelatin-HVJ envelope with sodium borocaptate improved the BNCT efficacy for liver tumors in vivo	Radiat. Oncol.	20	8	2011
K. Iwahori, S. Serada, M. Fujimoto, S. Nomura, T. Osaki, CM. Lee, H. Mizuguchi, T. Takahashi, B. Ripley, M. Okumura, I. Kawase, T. Kishimoto, T. Naka	Overexpression of SOCS3 exhibits preclinical antitumor activity against malignant pleural mesothelioma	Int. J. Cancer	10.1002/ijc.25716	印刷中	2011
K. Maruyama	Intracellular targeting delivery of liposomal drugs to solid tumors based on EPR effects	Advanced Drug Delivery Review	63	161-169	2011

研究成果の刊行物・別刷

ファインケミカルシリーズ

機能性DDSキャリアの製剤設計

Drug delivery using functional DDS carriers

監修：岡田弘晃

Supervisor : Hiroaki Okada

HIGH TECHNOLOGY
INFORMATION

シーエムシー出版

10 中性子捕捉治療に向けたホウ素ナノキャリア設計

中村浩之*

10.1 はじめに

低エネルギーの熱中性子はエネルギーの高い高速中性子とは異なり、人体には無害である。しかしながら熱中性子とホウ素-10との反応は、リチウムとヘリウム (α 線) を生じ、これらのエネルギーは2.79 MeVとおよそ細胞1つを殺傷するのに十分である(式1)。また、それらの粒子の飛程は細胞1つの直径(5~9 μm)であることから、予めホウ素分子をがん細胞にのみ選択的に取り込ませそこへ中性子照射を行えば、がん細胞のみを選択的に破壊することができる(図1)。これを利用するのがホウ素中性子捕捉療法(BNCT: boron neutron capture therapy)であり、次世代型細胞選択的放射線療法として注目されている^{1,2)}。



BNCTの概念は、1936年にLocherによって最初に提唱された³⁾。そして、1968年に帝京大学の(故) 島中らは図2に示すように分子内に12個のホウ素原子を含む20面体の特異な構造を有する水溶性ホウ素イオンクラスターであるBSH (mercaptoundecahydrododecaborate) を用いて世界で初めて脳腫瘍のBNCTに成功した⁴⁾。島中らの成功以来、日本はこの分野をリードしてきており、現在まで脳腫瘍の治療実績は250症例を越えている。一方、1987年神戸大学の三島らはア

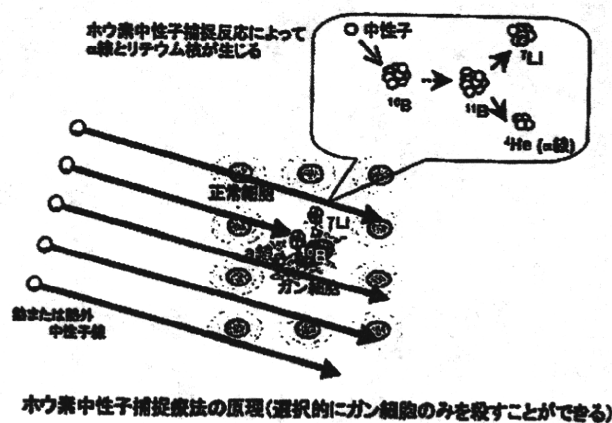


図1 ホウ素中性子捕捉療法の原理
(FFAG-DDS研究機構より転写許可済み)

* Hiroyuki Nakamura 学習院大学 理学部 教授

機能性DDSキャリアの製剤設計

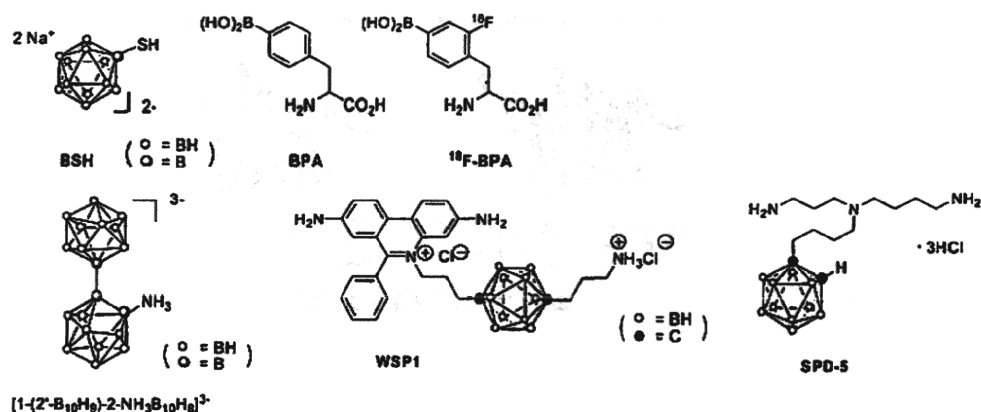


図2 様々なホウ素化合物

ミノ酸誘導体であるBPA (*p*-boronophenylalanine) を用いて悪性黒色腫のBNCTに成功した⁵⁾。現在までに、悪性黒色腫の治療実績はおよそ30例で5年生存率は60%を超えており、非常に治療効果が高い。また、外科的手術と異なり機能温存できることからQOLの高さもBNCTの利点である。

1994年には、今堀らにより¹⁸F-BPAを用いたPET (positron emission tomography) 診断法が開発され、予め腫瘍部位のホウ素蓄積量を見積もることができるようになった⁶⁾。2001年、大阪大学の加藤・由良は京都大学の小野らと共同で、BSHとBPAの両剤を併用することで、世界で初めて頭頸部がんのBNCTに成功した。この成功をきっかけにBNCTの適応拡大が進められており、口腔多発がんや咽頭後リンパ節転移がんへBNCTが施され経過も良好である⁷⁻⁹⁾。

BNCTに用いる熱中性子は現在のところ原子炉から得ているが、加速器から十分な熱中性子が得られるようになれば、都市型病院への併設が可能となることから、BNCTは放射線療法の1つとして一般に普及することが期待される。この病院併設型加速器BNCTの開発が欧米をはじめ、日本でも京都大学を中心に進められている。

さて、BNCTにおいてホウ素10を含む分子を如何にしてがん細胞にのみ選択的に高濃度で送り込むかが治療効果の決め手となるわけであるが、具体的には、腫瘍内ホウ素濃度が30 ppm以上でなおかつ腫瘍/血液のホウ素濃度比ならびに腫瘍/正常組織のホウ素濃度比が5以上であることが目標値となっている。これを達成するために、様々なホウ素薬剤の開発研究が行われてきた。本稿では、最近注目されているホウ素ナノキャリアを用いた新しいホウ素デリバリーシステムについて紹介する。リボソームDDSを用いたホウ素デリバリーの方法として図3に示すように、大きく2つの戦略に分けられる。1つは、ホウ素薬剤をリボソーム内に封入する方法である。こ

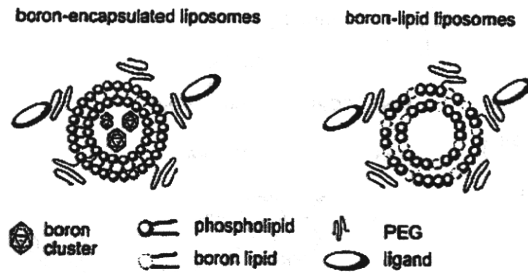


図3 ホウ素ナノキャリア設計

の方法は、一般的なリポソームを用いたDDSを応用するものであり、BSHなどのホウ素化合物を封入する。もう1つの方法は、ホウ素をリポソーム膜に埋め込む方法である。この方法では、リポソーム内にさらに抗がん剤などの薬剤を封入することができるため、化学療法との複合治療が期待できる。いずれの場合も、リポソーム膜をPEG化することでEPR (enhanced permeability and retention) 効果を高め^{10,11)}、様々な分子をリポソーム膜に結合させることにより、能動的に標的細胞に取り込ませるような機能を持たせることが可能となってきた。

10.2 ホウ素薬剤内封型リポソームを用いたホウ素デリバリーシステム

ホウ素薬剤を内封したリポソームは、1991年に柳衛らによって最初に報告された¹²⁾。彼らは、エッグPC (phosphatidylcholine)、コレステロール、DTP-DPPE(3-(2-pyridyldithio)propionyl-dipalmitoylphosphatidylethanolamine) (1:1:0.05) からリポソームを調製し、BSHを封入した後、そのリポソームをanti-human CEA (carcinoembryonic antigen) モノクローナル抗体とSPDP (N-hydroxysuccinimidyl-3-(2-pyridyldithio)propionate) 存在下反応させ、BSH内封イムノリポソームを合成した。AsPC-1 (ヒト膵臓がん) 細胞を移植したヌードマウスを用いてBNCT効果を調べたところ、BSHを封入していないイムノリポソームを投与した群に比べて、BSH封入イムノリポソームをホウ素濃度およそ7.8 mg/kg (マウスの体重20 gと仮定して計算) 投与し1時間後に中性子照射したマウスでは、腫瘍増殖が50%以下に抑えられた¹³⁾。また、Hawthorneらは、DSPC (distearoyl phosphatidylcholine) とコレステロールを用いて、BSHをはじめ様々なホウ素イオンクラスターを封入したリポソームを報告した^{14,15)}。その中でも $\text{Na}_3[1-(2'\text{-B}_{10}\text{H}_9)-2\text{-NH}_2\text{B}_{10}\text{H}_8]$ を内封したPEG化リポソームでは、EMT6細胞を移植したBALB/cマウスに対して、ホウ素濃度22 mg/kgで投与した場合、血液中ホウ素濃度は6時間後で87.2 ppm、48時間後でも19.3 ppmであった。一方、腫瘍内ホウ素濃度は、6時間後で27.4 ppmであったのに対し、48時間後では46.7 ppmと時間の経過とともにEPR効果によりホウ素が蓄積することがわかった。

表1 ホウ素薬剤内封アクティブターゲティングリボソーム

内封ホウ素薬剤	リガンド	分子標的	文献
BSH	anti-human CEA ^a	がん胎児性抗原 (CEA)	12, 13
SPD-5	葉酸	葉酸受容体	16
WSP1	EGF ^b	EGF受容体	17
BSH	TF ^c	TF受容体	18
Na ₂ B ₁₀ H ₁₀	TF	TF受容体	19
Li ₂ B ₁₂ H ₁₂	Cetuximab	EGF受容体	20

^aCarcinoembryonic antigen. ^bEpidermal growth factor. ^cTransferrin.

さらにホウ素封入リボソームを細胞選択的にかつ能動的に取り込ませるためにanti-human CEA以外にも様々なリガンドがその表面に導入されたリボソームの開発研究が行われてきた。表1にこれまで報告された主なホウ素薬剤内封アクティブターゲティングリボソームに関する内封ホウ素薬剤、リボソーム表面修飾リガンドとその分子標的についてまとめた。これらの中でも丸山らが開発したBSH内封型TFリボソームは、colon 26マウス大腸がん細胞を移植したマウスを用いた生体内分布実験では、投与後72時間経っても腫瘍内ホウ素濃度は35 ppmで腫瘍/血液比も6.0と非常に高い値が得られている。また、投与72時間後に中性子照射を中性子束 2×10^{12} thermal neutrons/cm²で37分間行いBNCT効果を調べたところ、ホウ素濃度35 mg/kg投与した場合、マウス腫瘍は中性子照射後萎縮し始め、10～14日後にはいずれの場合も消失し、中性子照射後5週間の観察期間内で再発は見られなかったと報告している¹⁸⁾。

10.3 ホウ素脂質型リボソームを用いたホウ素デリバリーシステム

このように、多面体構造のホウ素クラスターイオンを封入したリボソームを用いて、高い治療効果を得られるホウ素デリバリーシステムが達成できる可能性が示されてきた。しかしながら、使用されているホウ素薬剤封入リボソームは非常に高いイオン濃度であり高浸透圧的な溶液であることから、これ以上の高濃度化は困難であると同時に、このような条件下でのリボソーム膜安定性の問題が生じている。さらに、このような高いホウ素クラスターイオン濃度のリボソームを調製する際には、封入効率の低さが無視できなくなってくる。リボソームの脂質二分子膜は、分子間相互作用により自己集合化しているため密度が高く、この二分子膜へホウ素分子を導入できれば、非常に高濃度でホウ素をデリバリーできると考えられる。さらに、リボソーム膜内にホウ素を導入させることで、リボソーム内に抗がん剤など様々な薬剤が封入できることから、BNCTと化学療法の複合治療が可能となる。ここでは、一本鎖ホウ素イオンクラスター脂質および二本鎖ホウ素イオンクラスター脂質から調製したホウ素ナノキャリアについて紹介する。

10.3.1 一本鎖ホウ素イオンクラスター脂質

リボソーム膜内にホウ素を導入したホウ素ナノキャリアの最初の報告は、Hawthorneらによって開発された一本鎖ホウ素イオンクラスター脂質1(図4)を用いたものであった²¹⁾。この化合物は炭素鎖16の脂溶性部位と水溶性のnido型カルボラン部位からなる両親媒性分子である。彼らは、DSPC、コレステロール、nido型カルボラン脂質1(3:3:1)からリボソームを調製し、EMT6細胞を移植したマウスを用いて生体内ホウ素分布を調べたところ、投与ホウ素濃度6 mg/kgでは腫瘍内ホウ素濃度が投与後6時間で22 ppm、その後16~30時間はおおよそ34 ppmで、48時間後には25 ppmに低下した。さらに、彼らが既に見出した $\text{Na}_3[1-(2'\text{-B}_{10}\text{H}_9)-2\text{-NH}_3\text{B}_{10}\text{H}_9]$ (図2)を内封したリボソームをDSPC、コレステロール、nido型カルボラン脂質1(1:1:0.6)

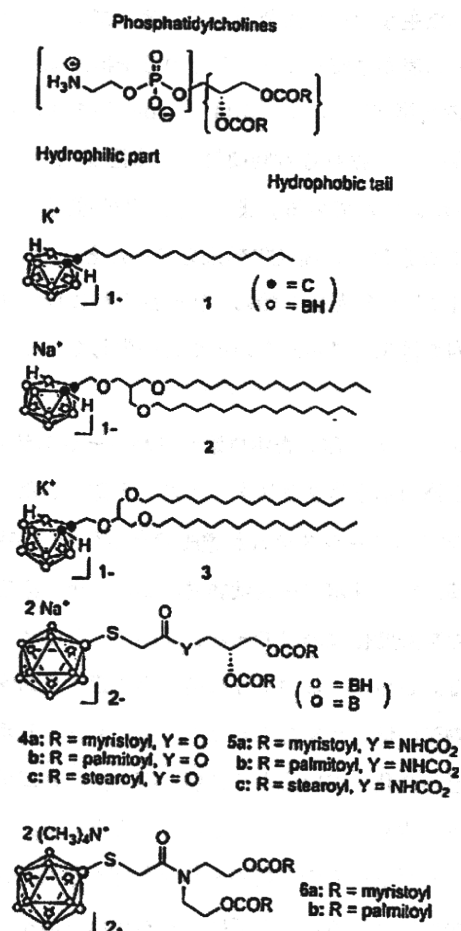


図4 ホウ素脂質の構造

から調製し、投与ホウ素濃度18 mg/kgと高い濃度で投与したところ、腫瘍内ホウ素濃度が30時間後には48 ppmに到達し、48時間後も32 ppmと高いホウ素濃度を維持した。

10.3.2 二本鎖ホウ素イオンクラスター脂質

一方、我々はリポソームの二分子膜へ効率よくさらに、そのホウ素リポソームが安定に生成するためには、二分子膜を形成しているリン脂質のように脂溶性部位が二本鎖であれば良いと考えた。そこで、図4のように二本鎖ホウ素イオンクラスター脂質2を設計した²²⁾。合成したイオン性ホウ素クラスター脂質2から得られたベシクルの血液中での安定性を調べるため、37℃で血清中における封入されたカルセインの蛍光強度の変化を観測した。カルセインを封入したホウ素クラスターベシクルの血清溶液の蛍光強度が0～18時間の測定時間内では、ほとんど変化しないことがわかった。また、Triton X-100でベシクルを破壊し、ベシクルからリリースされたカルセインの蛍光強度も測定時間内では一定であることから、カルセインを封入したホウ素クラスターベシクルは、37℃では血清中では安定であることがわかった。次にDSPC、コレステロール、ホウ素クラスター脂質2を1:1:XでXの値を0～1の範囲で混合し、リポソームを調製した後、そのリン脂質とホウ素の濃度を定量した。ホウ素の定量にはICP-AES法を用いた。同様に、DSPC、コレステロール、ホウ素クラスター脂質2、PEG-DSPE (distearoylphosphatidylethanolamine) を1:1:X:0.11でXの値を0～1の範囲で混合し、PEG-リポソームを調製した後、そのリン脂質とホウ素の濃度を定量した。図5に示したようにDSPC、コレステロール、ホウ素クラスター脂質2から調製したbare-リポソームでは、混合するホウ素クラスター脂質2の割合を0～1に増加するに従って得られるリポソーム内のホウ素濃度も比例して増加することがわかった。また、興味深いことにDSPCとホウ素クラスター脂質2のリポソーム中の組成比は1:5でリポソームを形成することがわかった。DSPC、コレステロール、ホウ素クラスター脂質2、

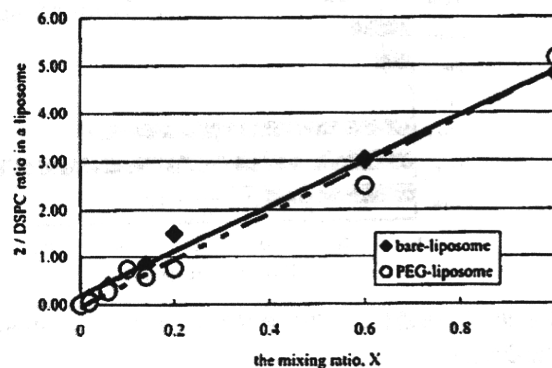


図5 ホウ素脂質2とDSPC混合比とリポソーム膜構成比の相関

PEG-DSPEから調製したPEG-リボソームでも同様の傾向が見られた。

10.3.3 TF結合型ホウ素リボソームとホウ素デリバリー

ホウ素イオンクラスター脂質2とDSPC、さらに丸山らが開発したトランスフェリンを修飾したがん細胞標的型リボソーム²³⁾を応用し、トランスフェリン修飾型ホウ素クラスターリボソームを合成し、担癌マウスを用いた体内分布ならびに中性子捕捉治療を行った²⁴⁾。Colon 26細胞を移植したBALB/cマウス(生後6週間、16~18g)にトランスフェリン修飾型ホウ素クラスターリボソームをホウ素-10濃度で7.2 mg/kg静脈投与し、72時間後各臓器を分画しホウ素濃度をプロンプト法により測定した。図6に示すように、脾臓・肝臓では非常に高いホウ素蓄積が見られ、また腫瘍内ホウ素蓄積量は、ホウ素濃度で7.2 mg/kg投与した場合は23 ppm、14.4 mg/kg投与した場合は41 ppmに到達した。

さらに、トランスフェリン修飾型ホウ素クラスターリボソームをホウ素-10濃度で7.2 mg/kg投与した担癌マウスを72時間後、中性子照射した。中性子照射は京都大学原子炉において行い 2×10^{12} neutrons/cm²で37分間照射した。ホウ素クラスターリボソームを投与していないマウスでは、中性子照射後の平均寿命が22日であったのに対し、ホウ素クラスターリボソームをホウ素濃度で7.2 mg/kg投与したマウスでは、平均寿命32日とおよそ1.5倍延命効果が見られた。一方、14.4 mg/kg投与したマウスでは、ホウ素リボソームの毒性が見られ顕著な延命効果は得られなかった。Hawthorneらも、最近同様な二本鎖ホウ素イオンクラスター脂質3を開発しているが、彼らのホウ素リボソームは投与ホウ素濃度6 mg/kgで72時間以内にマウスの急性毒性が見られたことを報告している²⁵⁾。

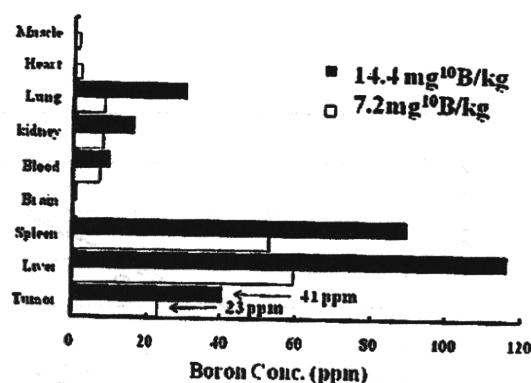


図6 ホウ素脂質2から調製したTF結合型ホウ素ナノキャリアの投与72時間後の各臓器内ホウ素濃度分布

10.3.4 低毒性二本鎖ホウ素イオンクラスター脂質の開発

このように、二本鎖ホウ素イオンクラスター脂質は安定なホウ素リボソームを形成し、腫瘍へも効率よく集積することがわかった。残る問題は毒性である。我々は、このホウ素リボソームの毒性は、二本鎖ホウ素イオンクラスター脂質の水溶性部位である *nido* 型カルボランによるものではないかと考えた。そこで、より低毒性で非常に代謝が早く実際の臨床で用いられている BSH に注目し、図4のような undecahydrododecaborate を有する次世代ホウ素イオンクラスター脂質4および5を設計した²⁶⁻²⁸⁾。この脂質は、脂溶性部位に生体リン脂質と同じ立体構造を有しており、リンカー部位にエステル基(4)またはカルバメート基(5)を有し、undecahydrododecaborate 骨格と硫黄原子を介して結合している。これらの二本鎖ホウ素イオンクラスター脂質を合成し、リボソームを調製したところ、ジステアロイル型ホウ素脂質4cの場合、図7のように直径100nmのリボソームが得られ、全脂質の75%まで加えても血清中で安定なリボソームを形成することがわかった。また、正常マウスへの投与ホウ素濃度20 mg/kgでは急性毒性は見られなかった。現在、実用化に向けて研究を進めている。また、最近 Gabel らも undecahydrododecaborate 骨格とリンカー部位にアミド基を有するホウ素イオンクラスター脂質6を開発し、そのリボソーム形成を同様に電子顕微鏡で確認している²⁹⁾。

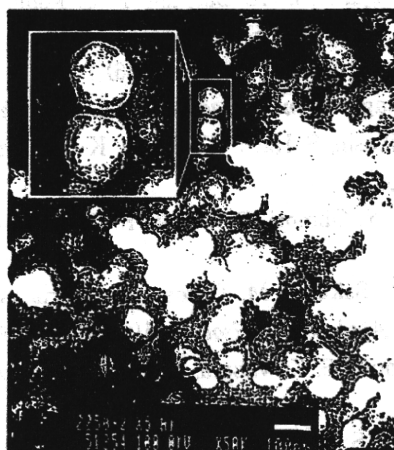


図7 ホウ素脂質4cから調製したホウ素ナノキャリアの電子顕微鏡写真