

平成22年 5 月 6 日現在

研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2007～2011
課題番号：19350031
研究課題名（和文）次世代先端医療のための糖鎖連結ハイブリッド金属錯体の構築と実用展開
研究課題名（英文）Development of Glycoconjugated Hybrid Metal Complexes for the Next Generation Advanced Medical Treatment
研究代表者
矢野 重信（YANO SHIGENOBU）
京都大学・産官学連携センター・寄附研究部門教員
研究者番号：60011186

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎科学・無機化学

キーワード：金属錯体、糖、医療、光線力学療法、制がん剤、光増感剤、バイオメカニズム

1. 研究計画の概要

金属イオンと有機物を素材とする金属錯体は、生命活動に必須の微量金属イオンの役割やバイオメカニズム解明の可能性をもたらすなど、近年、生命科学の発展に大きなインパクトを与えている。生理活性無機有機複合体という物質領域は生物無機化学と生物有機化学に端を発し、従来の錯体や有機化学の化合物概念を遥かに凌駕する複雑な化学として成長している。欧米先進国においては、既に 10 年ほど前から金属イオンの動物・人体内での挙動とその医薬としての有用性を見出すための研究が開始されており、化学者・薬学者および医学者が共同して無機薬理学という新しい学問領域を創成している。

しかし、残念ながらこの分野のテーマの大部分は欧米で開拓されたものであり、欧米諸国と比較して立ち後れているのが現状である。日本の試薬企業においては金属イオンの生体に対する毒性が強調されるあまり、一般的に、金属イオンを医療に応用することにはおおよそ腰であるように思われる。このように企業がなかなか参入しない分野に対してこそ大学の研究者が先駆的に参加し、基礎化学を展開し、先導役を果たしていく事に重要な意味があると考えられる。

本研究課題では、我々が世界に先駆けて独自に切り開いてきた糖質の配位化学という研究領域を基盤として、この分野に切り込み、配位環境の制御により生体適合性に優れた生理活性無機有機複合体の設計とバイオメカニズムの解明を目指している。

2. 研究の進捗状況

(1) S-グリコシド配位子とするCu(II)錯体の

合成とキャラクタリゼーション

D-グルコース (D-Glc) と 2,2'-ジピコリルアミン分子を S-グリコシド結合で連結した新規配位子を用いて Cu(II) 錯体の合成とキャラクタリゼーションを行った。銅(II)錯体は、Cu-S結合距離がかなり長い歪んだ五配位四角錐型構造であり、金属まわりに不斉な環境が存在することが判明した。(2) Click Chemistryを利用した新規糖連結配位子を含む発光性糖連結 Re(I) 錯体

Click Chemistryの適用により合成した新規糖連結配位子 (AcGlc-pyta, D-Glc連結, pyta) を用いて核画像診断薬の基礎化合物としての Re(I) 錯体の合成とキャラクタリゼーションを行った。いずれも、六配位八面体型錯体である。[ReCl(CO₃(Bn-pyta)]の発光寿命は 8.90 μs と長寿命化した。

(3) PDT (光線力学療法) 用新規光増感剤 (糖鎖連結ポルフィリン、クロリン誘導体) の合成と HeLa 細胞) に対する PDT 効果の検討

D-Glc および D-ガラクトース (D-Gal) が S-グリコシド結合で 2, 5, 10, 15, 20-tetrakis (penta fluorophenyl) porphyrin (H₂TFPP) に連結した PDT 用新規糖連結光増感剤を合成した。さらに、1, 3-双極子付加反応を利用して新規糖連結フッ素クロリン { (H₂TFPP-SGlc, H₂TFPP-SGal) } を合成した。次いで、これらを光増感剤として用いて HeLa 細胞に対する PDT 試験を行ったところ、糖選択的に D-Glc 連結クロリンが極めて高い PDT 効果を有することが判明した。

以上、本研究の3年間の成果は、糖質を連結させた医療用ハイブリッド体の開発にとって重要な知見を与えるものとみなされ最終年度への展開が期待される。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

前項の「2. 研究の進捗状況」で述べたように、当初の研究計画にのっとり研究成果を精力的にあげてきたことが、本達成度の評価を妥当なものにしている。

4. 今後の研究の推進方策

薬学者、医師と連携して下記の研究を実施し、これまでの研究成果を総合的に取りまとめ、前臨床試験への積極的な展開を図る。

(1) 光線力学療法用糖鎖連結錯体 (光増感剤) の開発と機能評価

1-1. 光感受性物質の開発・合成

1-2. *in vitro* 試験

1-3. *in vivo* 試験

1-4. 作用機序の解明

(2) インスリン様活性を示す糖鎖連結金属錯体の開発と機能評価

2-1. 糖鎖連結金属錯体の開発・合成

2-2. *in vivo* 評価

(3) 抗がん性貴金属錯体の開発と機能評価

3-1. 糖鎖連結金属錯体の開発・合成

3-2. *in vitro* 試験

3-3. *in vivo* 試験

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 28 件)

- ① M. Gottschaldt, U. S. Schubert, S. Rau, S. Yano, 4番目、他4名、Sugar-selective enrichment of D-glucose substituted ruthenium bipyridyl complex inside HepG2 cancer cells, *ChemBioChem.*, **2010**, 11, 649 - 652. (査読有)
- ② S. Hirohara, M. Obata, H. Alitomo, K. Sharyo, S. Yano, 7番目、他2名、‘Synthesis, Photophysical Properties and Sugar-Dependent *In Vitro* Photocytotoxicity of Pyrrolidine-Fused Chlorins bearing S-Glycosides’, *J. Photochem. Photobiol., B: Biol.*, **97**, 22-33 (2009). (査読有)
- ③ M. Obata, S. Hirohara, R. Tanaka, I. Kinoshita, 8番目、他4名、‘In Vitro Heavy-Atom Effect of Palladium(II) and Platinum(II) Complexes of Pyrrolidine-Fused Chlorin in Photodynamic Therapy’, *J. Med. Chem.*, **52**, 2747-2753 (2009). (査読有)
- ④ M. Obata, A. Kitamura, A. Mori, C. K. J. A. Czaplewska, 12番目、他7名、‘Syntheses, structural characteriza-

tion and photophysical properties of 4-(2-pyridyl)-1,2,3- triazole ruthenium(I) complexes’, *Dalton Trans.*, 3292-3300 (2008). (査読有)

- ⑤ Y. Sugai, T. Fujimoto, S. Fujii, S. Yano, and Y. Mikata, ‘Asymmetric Sulfur Atom Coordination in a Copper(II) Dipicolylamine (DPA) Complex with a Thioglycoside Ligand’, *Dalton Trans.*, 3705-3709 (2007). (査読有)

[学会発表] (計31件)

- ① 矢野重信、糖鎖連結光感作物質の開発の現状と未来、**第1回光学医療センターセミナー** (名古屋、2009年12月11日) (招待講演)
- ② S. Yano, Remarkable Photodynamic Effect of Glycoconjugated C60 Fullerenes, **The 8th International Porphyrin-Heme Symposium, Matsue, Japan, October 16, 2008.** (招待講演)
- ③ 矢野重信：光線力学療法用糖鎖連結ハイブリッド光増感剤のデザイン合成、**日本化学会第88春季年会** (東京、2008年3月30日). (招待講演)
- ④ S. Yano, Development of glycoconjugated photosensitizers for photodynamic Therapy, **7th International Conference on Tetrapyrrole Photoreceptors in Photosynthetic Organisms**, Kyoto, December 11, 2007. (招待講演)
- ⑤ S. Yano, Recent Progress of Glycoconjugated Metal Complexes and their Functions, **2007-(28th)-International Conference on Science & Technology**, Prague, Czech Republic, July 5, 2007. (招待講演)

[図書] (計 1件)

- ① S. Yano, M. Nakai, H. Ohi, T. Funabiki, R. Tanaka, I. Kinoshita, and M. Obata, ‘Syntheses and Photochemical Properties of Trimanganese Complexes Containing Naphtyl Moieties’, *Photosynthesis. Energy from the sun*, 1285-1288, **2008**, J. F. Allen, E. Gantt, J. H. Golbeck, and B. Osmond, Eds., Springer.

[その他]

- ① S. Yano and M. Obata, ‘Development of S-Glycosylated Chlorines as Unprecedented Powerful Photosensitizers for Photodynamic Therapy’ (Hot Topics in Polymer Science in Japan) *高分子*, 58巻2月号2009年 Vol.58, 2009, February p63.