

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 30 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：19H02791

研究課題名(和文)がん患部への集積能を有する高効率光線力学療法薬剤の創生

研究課題名(英文) Synthesis of effective photosensitizer accumulating in cancer for photo dynamic therapy

研究代表者

野元 昭宏 (Nomoto, Akihiro)

大阪公立大学・大学院工学研究科 ・准教授

研究者番号：60405347

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、さまざまな治療法の中でも次世代の医療に向け、特に子どもや高齢者などの身体に対し手術の負荷が少ない光線力学療法PDTに着目し、新薬剤開発を中心に研究を行った。主にこれまで成果を上げてきたクロリン骨格を中心に糖鎖を導入することで細胞内導入性の向上、重原子効果に基づく一重項酸素発生能の向上を期待して薬剤色素合成を進めた。その結果、いくつもの新規薬剤色素の合成に成功した。良好な殺細胞効果を有し、吸収波長の長波長の光を吸収可能な薬剤も開発した。分子骨格形成についてはヘテロ元素の反応性を利用することで、実用的合成スケールにも適用可能な合成手法を確立し、新しいPDT薬剤として期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんは死に至る可能性が高く、現代の医療技術の発達のおかげで早期に発見すれば高い確率で治る病気となりつつあるが、今もって深刻な病である。厚生労働省統計によると、死亡数における死因の約3割を腫瘍が占めている。年齢別の死因の構成割合では、男性で65-75歳、女性で55-64歳の4割以上が腫瘍が原因で死亡している。治療法には、光線力学療法、外科治療、放射線療法、温熱療法、化学療法などがあり、研究が進められているが、未だその死亡率は高い水準である。中でも光線力学療法は低侵襲かつレーザー照射局所での根治が可能であるため、身体への負荷が少なく、高齢化社会を迎える諸国においてはその開発が切望されている。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on photodynamic therapy PDT which has a low-invasive treatment for the children's or elderly's body, and we conducted the development of new agents for next-generation PDT treatment. The introduction of sugar chains into the chlorin skeleton of PDT agents may lead to improvement of the uptaking into tumor cells and the generation the singlet oxygen based on the heavy atom effect. We proceeded with dye syntheses for PDT agents and prepared some new agents that have a good tumor cell-killing effect or adsorption ability of light with a longer wavelength. By utilizing the reactivity of heteroatoms for the formation of the molecular skeleton, we have established a synthesis method applicable to a practical synthesis scale, and are expected to be new PDT agents.

研究分野：有機典型元素化学

キーワード：光線力学療法 有機典型元素化学 錯体化学 糖 クロリン バクテリオクロリン

1. 研究開始当初の背景

がんは死に至る可能性が高く、現代の医療技術の発達のおかげで早期に発見すれば高い確率で治る病気となりつつあるが、今もって深刻な病である。がんは体組織に生じる場所や種類によって癌や腫瘍などのように、いくつかの表記があり、これらは主に腫瘍に大別され、厚生労働省の「令和2年(2020)人口動態統計月報年計(概数)の概況」(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai20/>)によると、死亡数における死因の約3割を腫瘍が占めている。年齢別の死因の構成割合では、男性で65-75歳、女性で55-64歳の4割以上が腫瘍が原因で死亡している。治療法は大きく分けて、光線力学療法、外科治療、放射線療法、温熱療法、化学療法など様々であり、継続的に研究が進められているが、未だその死亡率は高い水準である。

本研究では、このような現状において、さまざまな治療法の中でも次世代の医療に向け、特に子どもや高齢者などの身体にとって手術の負荷が少ない光線力学療法に着目し、新薬剤開発を中心に研究を進めることとした。

光線力学療法(Photodynamic Therapy: PDT)とは、体内において内視鏡などによって光を照射することで、患部付近にある種の活性酸素を作り出し、その活性酸素によってがん細胞を死滅させる。具体的な治療法としては次の①~③の段階を経る(図1)。まず、①光感受性物質をがん患者に投与し、②主に内視鏡レーザーを患部近くに導入する。③一定時間後に患部

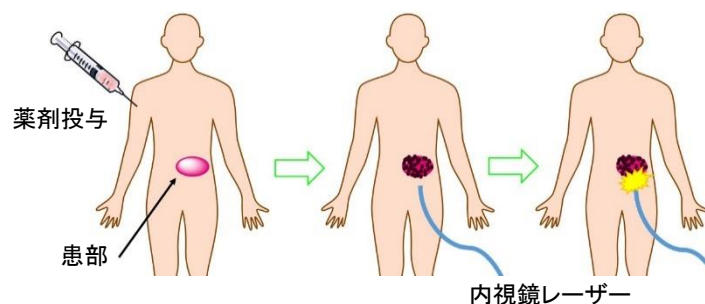


図1. PDTの概略

部に対し光感受性物質に対応する波長の光線(レーザー光)を照射することで光化学反応により一重項酸素を発生させ、患部のがん細胞を破壊する、という手順である。一般によく耳にする「レーザー治療」は、例えばレーザーによって表皮組織自体を焼いたり、部分的な切除を行ったりするものを指すことが多いのだが、PDTはそれらとは若干異なり、レーザー光照射によって生じる一重項酸素を用いる。照射するレーザー光の波長を考慮し、先にこの波長に吸収領域を有する光感受性色素を投与(注射)し、患部に色素が行き渡った後でレーザー光を照射する。レーザーは低侵襲かつレーザー照射局所での治療が可能であるため、身体への負荷が少なく、高齢化社会を迎える諸国においてはその開発が切望されている。

2. 研究の目的

PDT治療には、簡便なレーザー光照射装置、内視鏡術式の発達、効果的な薬剤開発といった多方面の研究開発が重要である。レーザーについては近年では比較的安価な半導体レーザーが主流となりつつあり、高出力なものも開発されてきている。内視鏡技術もイメージング技術と相まって飛躍的に向上している。薬剤についてはいくつかの化合物が認可実用化されているが、患部への集積性や対外排出性、光到達深度など多くの点でまだまだ開発すべき課題が多い。最近、腫瘍集積性を向上させるために生体の免疫機能を利用し、色素を抗体に結合させた光免疫療法(Photimmunotherapy: PIT)や、腫瘍内生合成によって色素自体を形成可能な5-アミノレブリン酸(5-ALA)などが研究対象となって今も研究が続けられている。また、用いる光の波長については生体組織に依存し、一般的に生物の器官や血液、水分などを考慮するとこれらの体内成分が吸収する波長領域を避けることが可能なのは、「生体の光の窓」と呼ばれる600~900nm付近といわれている。¹ 現在多用されているTalaporfin sodiumは約650nmに吸収領域を持っており効果的な治療が進められているが、さらに長波長化が可能となれば、より生体内深部のがん治療が可能となる。

そこで本研究では合成化学的な視点に立った効果的な薬剤開発として、腫瘍組織への集積が期待されるグルコースを薬剤に結合させることにより腫瘍集積性の向上を図り、さらに生体深部への光到達性を向上させるために、既存薬よりも長波長の光を吸収可能な薬剤の合成を目指すこととした。これらの薬剤の多くは分子中にヘテロ元素を多く含むとともに、特に糖は反応点が多く選択的な結合反応が難しいユニットであり、各種ヘテロ元素の反応性を利用した反応制御によって各種色素への導入を進めた。

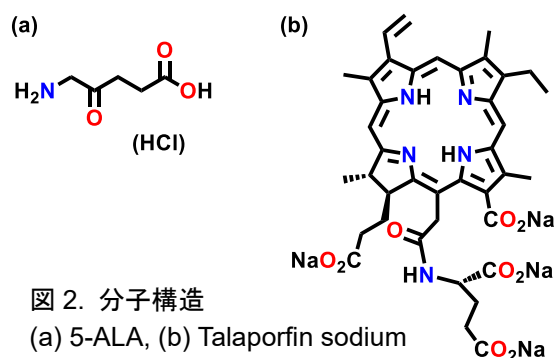


図2. 分子構造

(a) 5-ALA, (b) Talaporfin sodium

そこで本研究では合成化学的な視点に立った効果的な薬剤開発として、腫瘍組織への集積が期待されるグルコースを薬剤に結合させることにより腫瘍集積性の向上を図り、さらに生体深部への光到達性を向上させるために、既存薬よりも長波長の光を吸収可能な薬剤の合成を目指すこととした。これらの薬剤の多くは分子中にヘテロ元素を多く含むとともに、特に糖は反応点が多く選択的な結合反応が難しいユニットであり、各種ヘテロ元素の反応性を利用した反応制御によって各種色素への導入を進めた。

3. 研究の方法

薬剤合成においては有機典型元素化学的視点から反応の選択性を検討し、新たに薬剤色素を合成した。一重項酸素の発生能を向上させるには重原子効果を用いることが重要と考えられ、体内での毒性が比較的低くがん治療薬でも利用されている白金や類似の化学的特性を有するパラジウムを主な重金属として導入を検討した。合成した色素の一重項酸素発生能を確認した後、細胞内導入性、照射によるがん細胞の殺細胞効果を調べることを一連の研究方法として、ターゲット化合物を合成した。細胞内導入については顕微鏡観察に加え、フローサイトメトリー、各種トラッカーによって追跡した。殺細胞効果については、主に MKN45 (ヒト胃癌細胞) を中心に検討した。薬剤を細胞に与えインキュベート後、適切な波長の LED ランプを照射し、細胞生存率を測定した。

4. 研究成果

まず、これまでに効果が見られたグルコース連結クロリン e6² の各種機能評価のための安定的供給が可能な実用的大スケール合成法の確立と、新薬剤としてアセトキシメチル置換ポルフィリン、白金またはパラジウム導入クロリン誘導体の合成を進めた。

アセトキシメチルエステル部位は、細胞膜透過性が高く、細胞内ではエステラーゼや弱酸性によって切断されることで薬剤が細胞内に滞留することが、いくつかの研究で明らかとなっている。³そこで、新たに、一重項酸素発生能を向上させるための白金を導入したアセトキシメチルエステル置換ポルフィリンを合成し、その一重項酸素発生能、細胞内導入性について調べた。ポルフィリンへの白金の導入の際に高温条件 (約 200 °C) が必要であり、メソ位にアルキル鎖を有する白金ポルフィリンの合成は困難であることがこれまでの研究から明らかとなっている。そのため、メソ位に芳香環を介したテトラフェニルポルフィリン (TPP) へのアセトキシメチル基の導入を行った。当初立体的に小さい 2 置換体の合成を行ったが、総収率が 0.01% 程度と極端に低くなった。そこで、4 置換体の合成を試みた (図 3)。

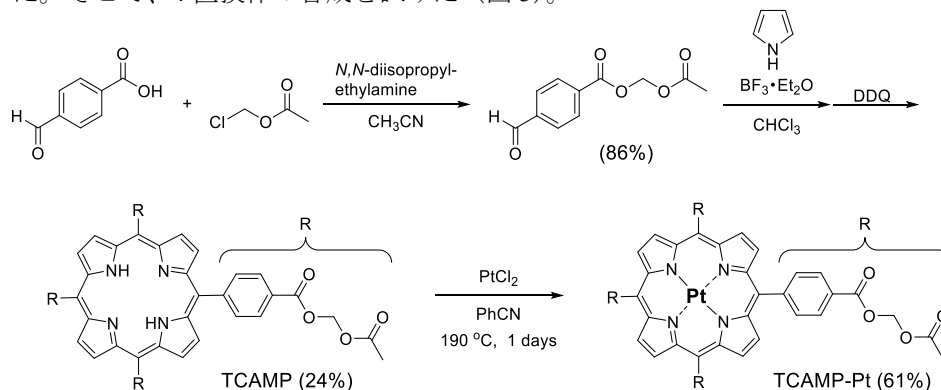


図 3. TCAMP および TCAMP-Pt の合成経路

既知法に従い、テレフタルアルデヒド酸のカルボン酸部位をアセトキシメチル化して原料アルデヒドとし、ピロールと Lewis 酸触媒として $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を加え 2 時間攪拌した後、DDQ を加えて、カラムクロマトグラフィーで精製すると目的ポルフィリン (TCAMP) が収率 24% で得られた。MALDI-TOFMS により目的物のピークを確認した。本反応において Lewis 酸によるアセトキシメチル基の分解が懸念されたが、ポルフィリン収率としては比較的高い収率であったため、その可能性は低いと考えられる。次に既知法を参考に白金導入を行った。TCAMP と塩化白金をベンゾニトリルに溶解させ 190 °C で一日攪拌した。反応終了後、カラムクロマトグラフィーにより精製を行った。カラムクロマトグラフィーだけでは副生物の除去が完全には行えず、さらに PTLC による精製を行った。酢酸エチルを展開溶媒として用いて数度展開し、原点付近の着色層をクロロホルムで抽出した。溶媒を減圧留去すると赤橙色固体 (TCAMP-Pt) が収率 61% で得られた。MALDI-TOFMS により目的物のピークを確認した。アルキル鎖を有するポルフィリンの際に化合物の分解が ¹H-NMR により観測されたが、本系では反応後の ¹H-NMR からは、分解物らしきピークは観測されなかったため、アセトキシメチル基は 190 °C では分解していないと考えられる。合成した化合物の一重項酸素発生能は、一重項酸素の発光測定によって確認した (図 4)。532 nm の励起波長により、TCAMP-Pt の発光量子収率は 0.004% と低い値であったが、白金のある場合と無い場合で明確な違いを観測した。細胞内導入について検討したところ、蛍光顕微鏡観察では細胞内への導入は観測されなかったことから、現在、アセタール部に糖鎖を導入することができないか検討中である。

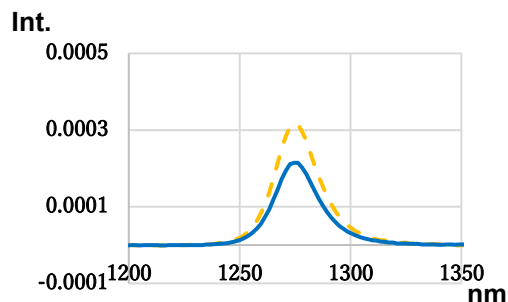


図 4. 一重項酸素発光スペクトル 実線: TCAMP, 破線: TCAMP-Pt

次に、既に細胞内への導入が確認されている天然由来の薬剤であるグルコース連結クロリン e6 (Glc-Chlorin e6) の吸収光長波長化の検討のための薬剤供給体制をとるため、まず大スケール合成法の確立を進めた。合成法の課題となる段階は、クロリン e6 トリメチルエステルアルケンの部位に臭化水素を付加させアルキル Spacer を導入する段階であり、工業的薬品合成でも利用されている 25%臭化水素酢酸溶液を使用する (図 5)。しかし続く反応の前に、粘稠反応混合物からの酢酸の留去と残留酢酸による副反応、時間経過による逆反応が問題となる。そこで、酢酸留去段階において、Spacer アルコールを先に共存させることで余剰の酢酸をエステル化し、反応系外に出すことを試みたところ、反応収率が大きく向上し、約 10 g のスケールで Glc-Chlorin e6 を得ることに成功した。

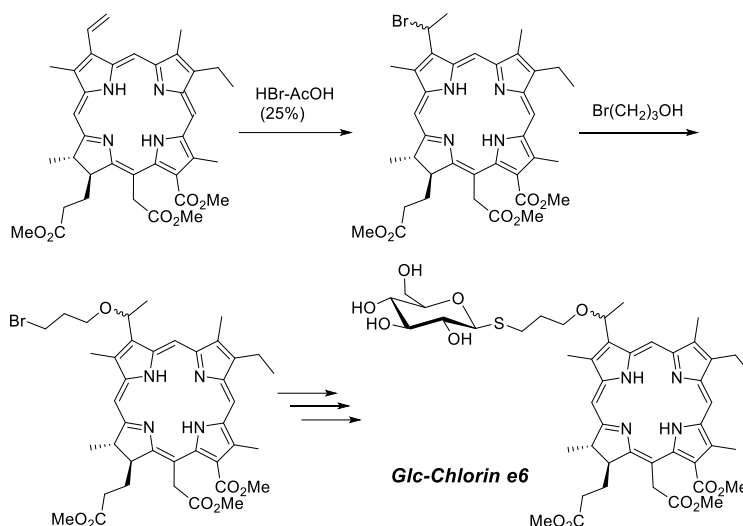


図 5. Glc-Chlorin e6 の合成経路

薬剤の大量供給が可能となったことから、本薬剤の化学変換について、長波長化を図るためにバクテリオクロリン化について検討した。初期的検討物質として比較的合成が容易なアセチル基導入クロリン e6 (OAc-Ce6) を用いて、サルコシン導入反応およびオスミウム酸化の適用性について調査することとした (図 6)。

まず *N*-メチルグリシンを用いたバクテリオクロリン化を行った。反応を TLC および UV-vis. 測定で追跡したが、ほとんど変化は見られず目的物は生成していないと考えられた。

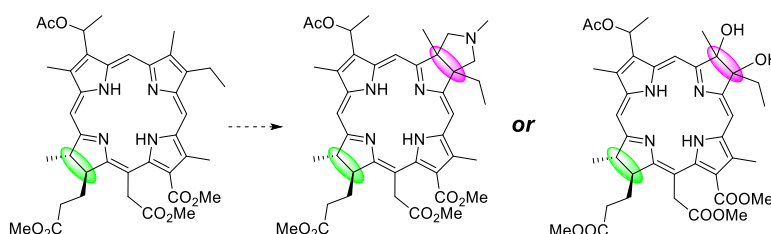


図 6. Glc-Chlorin e6 のバクテリオクロリン化の検討

そこでオスミウム酸化を行うこととし、文献を参考に

反応条件を設定し、TLC および UV-vis. 測定にて反応を追跡した。TLC では反応開始 24 時間で目的物とみられるスポットが確認された。また、UV-vis. 測定では、出発物質のクロリン Q 帯ピーク (658 nm) に対し、バクテリオクロリン化生成物と思われる Q 帯ピーク (730 nm) の吸収が明確に観測されたことから、反応が進行していることが確認された。そこで、本オスミウム酸化を Glc-Chlorin e6 に適用した。種々の反応条件の検討を行ったところ、目的のバクテリオクロリン化生成物の取得に成功した。UV-vis. 測定では、730 nm 付近に明確な吸収を示したことからバクテリオクロリン化に成功した (図 7)。

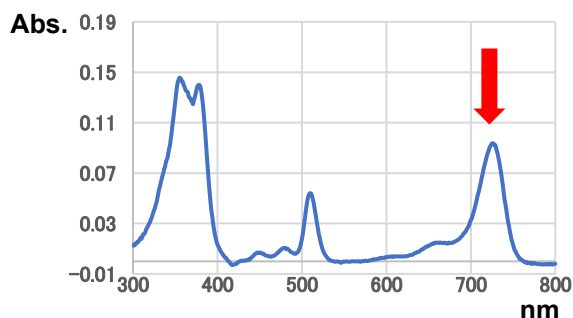


図 7. バクテリオクロリン化後の吸収スペクトル

PDT 効果について *in vitro* で効果を調べたところ、710 nm のレーザー光照射によって、高い PDT 殺細胞効果を示した。現在、さらに細胞株種を増やして測定を続けている。

さらに、これまでの研究から腫瘍集積性が高いことが示されたオリゴ糖連結フッ化クロリンについて、光増感性能の向上のために重原子として新たに白金、パラジウムを導入した薬剤についても合成を検討した (図 8)。マルトトリオース連結クロリン誘導体は *in vivo* において高い腫瘍集積性を示すことを明らかにしている。本薬剤に重原子を導入することができれば、より高い PDT 効果の発現が期待される。そこで、重金属として白金およびパラジウムの導入について研究を進めた。マルトース連結クロリンに直接の重金属化を行ったが、高温の反応条件が必要であり原料が分解したため、合成設計を見直し、まず重金属配位ポルフィリンを合成した後、クロリン化とマルトトリオース導入を行うこととした (図 9)。

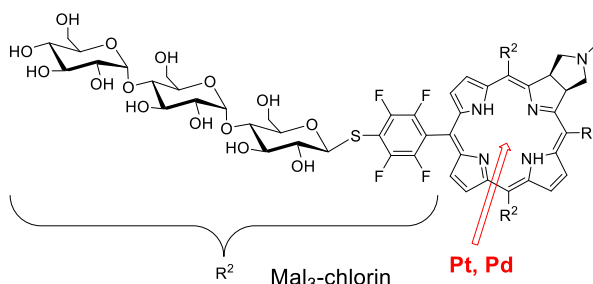


図 8. マルトトリオース連結クロリンの重金属導入

各反応段階は良好に進行し、目的の重金属導入クロリンが得られた。重金属導入前のフリーベース体は良好な水溶性を有するが、本重金属化クロリンについても水溶性を調べたところ高い水溶性を有していることが明らかとなった。

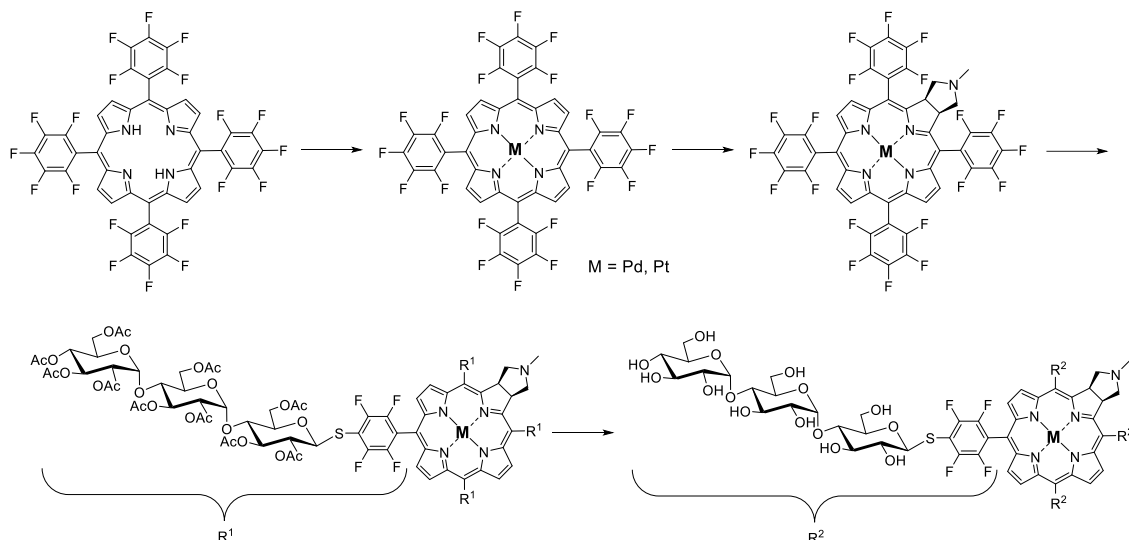


図 9. 重金属化マルトース連結クロリンの合成経路

合成した薬剤色素について細胞内導入を調べたところ、各細胞器官の依存はあるものの、良好な細胞内導入が観測された (図 10)。また、細胞株としてヒト胃ガン細胞 (MKN45) およびヒト大腸ガン細胞 (HCT116) を用いて PDT 効果を調べたところ、高い PDT 効果を有していた。現在、PDT 再現性についてさらに検討を進めている。

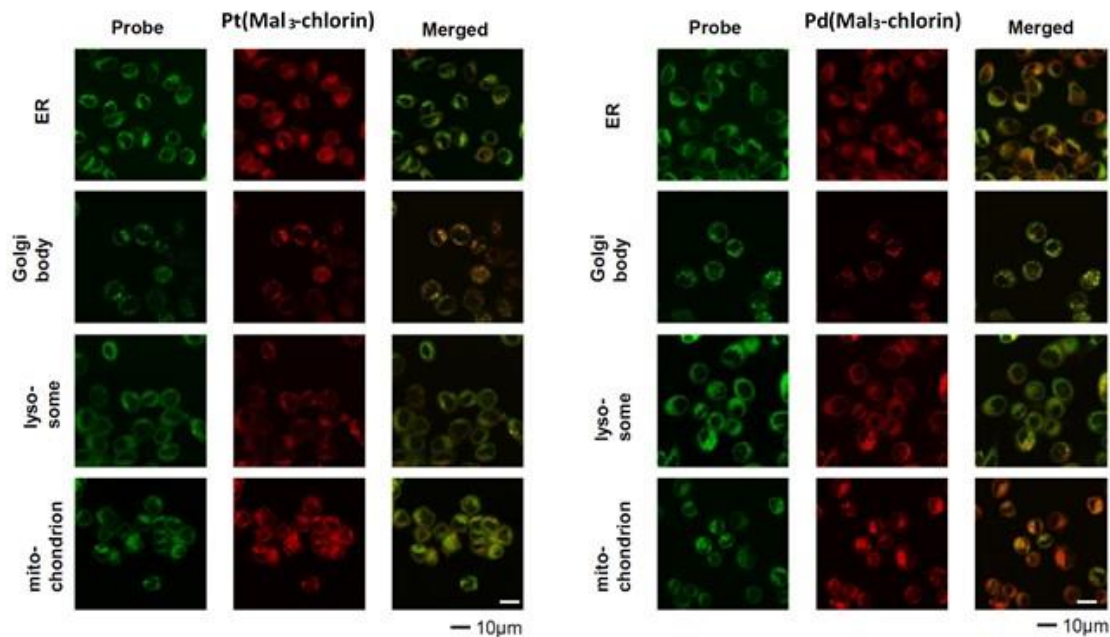


図 10. Pt(Mal₃-chlorin) および Pd(Mal₃-chlorin) の細胞内局在性評価

以上のように本研究開発では、いくつもの新規薬剤色素の合成に成功するとともに、そのいくつかについては良好な殺細胞効果、吸収波長の長波長化に成功した。分子骨格形成についてはヘテロ元素の反応性を利用することで、一定の合成手法を確立し、実用的合成スケールにも適用可能と思われる。糖鎖導入やバクテリオクロリン化については、さらに検討を進め効果的な PDT 薬剤の創出に研究を進めている。

(参考文献)

1. Smith, A. M.; Mancini, M. C.; Nie, S. *Nat. Nanotechnol.* **2009**, *4*, 710–711.
2. Nishie, H.; Kataoka, H.; Yano, S.; Yamaguchi, H.; Nomoto, A.; Tanaka, M.; Kato, A.; Shimura, T.; Mizoshita, T.; Kubota, E.; Tanida, S.; Joh, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2018**, *496*, 1204–1209.
3. Egawa, T.; Hanaoka, K.; Koide, Y.; Ujita, S.; Takahashi, N.; Ikegaya, Y.; Matsuki, N.; Terai, T.; Ueno, T.; Komatsu, T.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14157–14159.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 11件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Nomoto Akihiro, Okada Tomoya, Yamamoto Yuki, Kuroda Shota, Marui Kuniaki, Yamamoto Mika, Tsujimoto Hidetaka, Ueshima Michio, Nishigahana Tamotsu, Itoh Keiji, Kobata Gohei, Kodama Shintaro, Ogawa Akiya | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Oxidative Synthesis of Acid Blue 7 Dye Catalyzed by CuO/Silicotungstic Acid in Water-Phase | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Materials | 6. 最初と最後の頁 4505 ~ 4505 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ma14164505 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Narumi Atsushi, Rachi Rioko, Yamazaki Hiromi, Kawaguchi Seigou, Kikuchi Moriya, Konno Hiroyuki, Osaki Tomohiro, Okamoto Yoshiharu, Shen Xiande, Kakuchi Toyoji, Kataoka Hiromi, Nomoto Akihiro, Yoshimura Tomokazu, Yano Shigenobu | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Maltotriose-Chlorin e6 Conjugate Linked via Tetraethyleneglycol as an Advanced Photosensitizer for Photodynamic Therapy. Synthesis and Antitumor Activities against Canine and Mouse Mammary Carcinoma Cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ACS Omega | 6. 最初と最後の頁 7023 ~ 7033 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c06316 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Kimura Yuka, Aoki Hiromasa, Soyama Tatsuki, Sakuragi Akira, Otsuka Yuto, Nomoto Akihiro, Yano Shigenobu, Nishie Hirotsada, Kataoka Hiromi, Aoyama Mineyoshi | 4. 巻 October |
| 2. 論文標題 Photodynamic therapy using mannose-conjugated chlorin e6 stimulates tumor immunity by increasing cell surface calreticulin in cancer cells and promoting macrophage phagocytosis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Research Square | 6. 最初と最後の頁 1-12 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21203/rs.3.rs-974706/v1 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------------|
| 1. 著者名 Ohata Takashi, Nomoto Akihiro, Watanabe Takeshi, Hirotsawa Ichiro, Makita Tatsuyuki, Takeya Jun, Makiura Rie | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Uniaxially Oriented Electrically Conductive Metal-Organic Framework Nanosheets Assembled at Air/Liquid Interfaces | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces | 6. 最初と最後の頁 54570 ~ 54578 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsaami.1c16180 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名 Kodama Shintaro, Bunno Kazuki, Nomoto Akihiro, Ogawa Akiya | 4. 巻 2021 |
| 2. 論文標題 4,4 -Di-tert-butyl-2,2 -bipyridinium Trifluoromethanesulfonate | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Molbank | 6. 最初と最後の頁 M1261 ~ M1261 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/M1261 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 野元昭宏, 矢野重信, 片岡洋望 | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 ヘテロ原子を含有する光感受性化合物の構造決定と抗がん光線力学療法への応用 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 NanotechJapan Bulletin | 6. 最初と最後の頁 1-5 |
| 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Tran Cong Chi, Kawaguchi Shin-ichi, Sato Fumiya, Nomoto Akihiro, Ogawa Akiya | 4. 巻 85 |
| 2. 論文標題 Photoinduced Cyclizations of o-Diisocyanoarenes with Organic Diselenides and Thiols that Afford Chalcogenated Quinoxalines | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry | 6. 最初と最後の頁 7258 ~ 7266 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c00647 | 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 該当する |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Shinoda Yo, Kujirai Kohei, Aoki Kohei, Morita Mai, Masuda Masato, Zhang Lihao, Kaixin Zhou, Nomoto Akihiro, Takahashi Tsutomu, Tsuneoka Yayoi, Akimoto Jiro, Kataoka Hiromi, Rachi Rioko, Narumi Atsushi, Yoshimura Tomokazu, Yano Shigenobu, Fujiwara Yasuyuki | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Novel Photosensitizer -Mannose-Conjugated Chlorin e6 as a Potent Anticancer Agent for Human Glioblastoma U251 Cells | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Pharmaceuticals | 6. 最初と最後の頁 316 ~ 316 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph13100316 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Akihiro Nomoto, Hiroaki Yamaguchi, Masato Masuda, Keisuke Hyakumura, Shintaro Kodama, Tomohiro Osaki, Yoshiharu Okamoto, Mamoru Tanaka, Hiromi Kataoka, Atsushi Narumi, Tomokazu Yoshimura, Shigenobu Yano, and Akiya Ogawa | 4. 巻 103 |
| 2. 論文標題 Large-Scale Synthesis of Thio-Glucose-Conjugated Chlorin E6 for Photodynamic Therapy | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Heterocycles | 6. 最初と最後の頁 1-8 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/com-20-s(k)73 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kataoka Hiromi, Nishie Hirotsada, Tanaka Mamoru, Sasaki Makiko, Nomoto Akihiro, Osaki Tomohiro, Okamoto Yoshiharu, Yano Shigenobu | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Potential of Photodynamic Therapy Based on Sugar-Conjugated Photosensitizers | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine | 6. 最初と最後の頁 841 ~ 841 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10040841 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Soyama Tatsuki, Sakuragi Akira, Oishi Daisuke, Kimura Yuka, Aoki Hiromasa, Nomoto Akihiro, Yano Shigenobu, Nishie Hirotsada, Kataoka Hiromi, Aoyama Mineyoshi | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Photodynamic therapy exploiting the anti-tumor activity of mannose-conjugated chlorin e6 reduced M2-like tumor-associated macrophages | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Translational Oncology | 6. 最初と最後の頁 101005 ~ 101005 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2020.101005 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Osaki Tomohiro, Hibino Shota, Yokoe Inoru, Yamaguchi Hiroaki, Nomoto Akihiro, Yano Shigenobu, Mikata Yuji, Tanaka Mamoru, Kataoka Hiromi, Okamoto Yoshiharu | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 A Basic Study of Photodynamic Therapy with Glucose-Conjugated Chlorin e6 Using Mammary Carcinoma Xenografts | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cancers | 6. 最初と最後の頁 636 ~ 636 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11050636 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 ICHIKAWA HIROSHI, NISHIE HIROTADA, YANO SHIGENOBU, KOMAI YUKI, YAMAGUCHI HIROAKI, NOMOTO AKIHIRO, SUZUKI TAKETO, TANAKA MAMORU, SHIMURA TAKAYA, MIZOSHITA TSUTOMU, KUBOTA EIJI, TANIDA SATOSHI, KATAOKA HIROMI | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Antitumor Effect of a Novel Photodynamic Therapy With Acetylated Glucose-conjugated Chlorin for Gastrointestinal Cancers | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Anticancer Research | 6. 最初と最後の頁 4199 ~ 4206 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13580 | 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 Narumi Atsushi, Nakazawa Tatsufumi, Shinohara Kosuke, Kato Hiroki, Iwaki Yoshinori, Okimoto Haruya, Kikuchi Moriya, Kawaguchi Seigou, Hino Shodai, Ikeda Atsushi, Shaykoon Montaser Shaykoon Ahmed, Shen Xiande, Duan Qian, Kakuchi Toyoji, Yasuhara Kazuma, Nomoto Akihiro, Mikata Yuji, Yano Shigenobu | 4. 巻 48 |
| 2. 論文標題 C60 Fullerene with Tetraethylene Glycols as a Well-defined Soluble Building Block and Saccharide-conjugation Producing PDT Photosensitizer | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Chemistry Letters | 6. 最初と最後の頁 1209 ~ 1212 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190492 | 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 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Yano Shigenobu, Kataoka Hiromi, Tanaka Mamoru, Narumi Atsushi, Nomoto Akihiro, Osaki Tomohiro, Okamoto Yoshiharu | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 臨床応用のための光線力学療法用糖連結光増感剤の開発 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Japan Society for Laser Surgery and Medicine | 6. 最初と最後の頁 36 ~ 46 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2530/jslsm.jslsm-44_0008 | 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13件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 吉田歩未, ロレンツォ アルバ, 畑中 翼, 野元昭宏, 中井 美早紀, 矢野重信, 船橋靖博 |
| 2. 発表標題 抗がん性のある糖連結白金錯体の生理条件下での挙動 |
| 3. 学会等名 錯体化学会第71回討論会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 野元昭宏, 矢野重信, 田中 守, 片岡洋望 |
| 2. 発表標題 ヘテロ原子を含有する光感受性化合物の構造決定と抗がん光線力学療法への応用 |
| 3. 学会等名 文部科学省ナノテクノロジープラットフォーム 令和3年度利用成果発表会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大崎智弘, 野元昭宏, 矢野重信, 田中 守, 片岡洋望, 岡本芳晴 |
| 2. 発表標題 獣医療における新規グルコース連結クロリンを用いたPDT |
| 3. 学会等名 第31回日本光線力学学会学術講演会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 野元昭宏 |
| 2. 発表標題 ヘテロ原子を含有する光感受性化合物の構造決定と抗がん光線力学療法への応用 |
| 3. 学会等名 文部科学省ナノテクノロジープラットフォーム令和3年度秀でた利用成果表彰式（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 野元昭宏 |
| 2. 発表標題 LB膜の原理を利用した透光性および導電性を旨としたナノシートの合成 |
| 3. 学会等名 日本学術振興会先進セラミックス第124委員会第167回会議（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大畑考司, 野元昭宏, 渡辺剛, 廣沢一郎, 牧田龍幸, 竹谷純一, 牧浦理恵 |
| 2. 発表標題 気液界面合成で得られる高配向metal-organic framework (MOF) ナノシートの電気特性 |
| 3. 学会等名 第17回薄膜材料デバイス研究会 (2020年11月, オンライン開催) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 竹内秀人, 野元昭宏, 小川昭弥, 小玉晋太郎 |
| 2. 発表標題 イミン部分を含まない糖およびアミノ酸連結パラジウムおよび白金錯体抗癌剤の開発 |
| 3. 学会等名 2020年度 分子エレクトロニックデバイス研究所&機能性有機材料開発研究センター 合同オンライン研究会 (2020年12月, オンライン開催) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田歩未, ロレンツォアルバ, 畑中翼, 野元昭宏, 中井美早紀, 矢野重信, 船橋靖博 |
| 2. 発表標題 抗がん性のある糖連結パラジウム錯体の生理条件下での挙動 |
| 3. 学会等名 日本化学会第101春季年会 (2021年3月, オンライン開催) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 A. NOMOTO, S. YANO, Y. KOMAI, N. SAKAMOTO, R. SAKAI, H. KATAOKA, M. NAKAI, Y. FUNAHASHI and A. OGAWA |
| 2. 発表標題 Complexation of Platinum(II) and Palladium(II) with Imino-Pyridine Ligand Bearing Amino Acid ester and Their Anti-Cancer Activities |
| 3. 学会等名 The 15th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 A. NOMOTO, C.-p. Dong, M. UESHIMA and A. OGAWA |
| 2. 発表標題 Metal-free Oxidative Synthesis of Imine Derivatives Catalyzed by Salicylic Acid |
| 3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 A. NOMOTO, S. YANO, Y. KOMAI, N. SAKAMOTO, R. SAKAI, H. KATAOKA, M. NAKAI, Y. FUNAHASHI and A. OGAWA |
| 2. 発表標題 Synthesis of Amino Acid Ester Conjugated with Imino-Pyridine to Form Antitumor Metal Complexes |
| 3. 学会等名 The 29th Symposium on Role of Metals in Biological Reactions, Biology and Medicine |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 野元昭宏 |
| 2. 発表標題 新規抗がん性トレハロース連結金属錯体の合成 |
| 3. 学会等名 名古屋市立大学医学研究科消化器・代謝内科学講演会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 駒井優貴、坂本望、野元昭宏、堺隆一、矢野重信、小川昭弥 |
| 2. 発表標題 新規抗がん性トレハロース連結金属錯体の合成 |
| 3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

秀でた利用成果 ヘテロ原子を含有する光感受性化合物の構造決定と抗がん光線力学療法への応用
https://www.nanonet.go.jp/pages/seika_selection/2022_SeikaSelection_5.pdf
工学研究科の教員が参画する研究開発課題が令和3年度「秀でた利用成果」に選出
<https://www.osakafu-u.ac.jp/news/nws20220201/>
大阪府立大学有機合成化学研究室
<http://www2.chem.osakafu-u.ac.jp/ohka/ohka8/index.html>
大阪府立大学複合ナノ材料研究グループ
<http://mtr1.osakafu-u.ac.jp/hybrid-nanomater/>
名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学
<http://ncu-shotai.ac/>
難治性癌を標的としたCDCP1-PKC 経路を阻害する新規低分子
<https://www.iao.osakafu-u.ac.jp/opu-seeds/category/category/bio-medicalcare/>
難治性癌を標的としたCDCP1-PKC 経路を阻害する新規低分子化合物
<https://www.iao.osakafu-u.ac.jp/opu-seeds/>
大阪府立大学有機合成化学研究グループ
<http://www2.chem.osakafu-u.ac.jp/ohka/ohka8/research.html>

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 | 牧浦 理恵 (Makiura Rie) (30457436) | 大阪公立大学・大学院工学研究科 ・准教授 (24405) | |
| 研究分担者 | 片岡 洋望 (Kataoka Hiromi) (40381785) | 名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903) | |
| 研究分担者 | 矢野 重信 (Yano Shigenobu) (60011186) | 奈良女子大学・大和・紀伊半島学研究所・協力研究員 (14602) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|