

自己評価報告書

平成23年 3月30日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(B)(一般)

研究期間：2008~2011

課題番号：20310133

研究課題名(和文) 光捕集部位—フラーレン2元系を用いる光線力学治療薬の開発

研究課題名(英文) Development of Photosensitizers by using Antenna Molecules-Fullerene Dyad Systems

研究代表者

池田 篤志 (IKEDA ATSUSHI)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・准教授

研究者番号：90274505

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：フラーレン, リポソーム, 光線力学治療法, がん細胞, 2元系, エネルギー移動, 一重項酸素, 活性酸素

1. 研究計画の概要

新しいがん治療法の一つである光線力学治療法における光線力学治療薬として、一重項酸素発生効率が非常に高いフラーレンが注目されている。しかし、光線力学治療法で用いられる波長領域(600~700 nm)における吸収が非常に小さいという問題があった。

そこで、本研究では光捕集部位(光アンテナ)として蛍光色素と、活性部位としてフラーレン(C₆₀およびC₇₀)をリポソームに共存させることにより、上記問題点を解決することを目指す。

2. 研究の進捗状況

光捕集部位として吸収極大を約650 nmに有するカルボシアニン系蛍光色素であるDiDを用いた。DiDを混合したリポソーム中にさらにC₆₀を取り込ませることで、2元系の作製を行った。この2元系を用いてがん細胞であるHeLa細胞に対する光活性(毒性)を評価した。この結果、DiD、またはC₆₀のみをそれぞれ含有するリポソームではほとんど光毒性がないのに対して、2元系のリポソームは圧倒的に高い光毒性を有することが明らかとなった。この光活性は、従来の光線力学治療薬であるフォトフリンと、ポルフィリン-DiDのユニット換算で比較すると、ほぼ同等の活性を持つことが確認された。さらに、DiDおよびC₆₀それぞれ単独では光毒性を持たないことから、リポソームが崩壊することにより、代謝される前に光毒性が消失することが示された。つまり、光線力学治療法において従来から問題となっている光線過敏症の問題が解決できる可能性がある。一方、活性部位としてC₆₀にかわりC₇₀を用いたDiD-C₇₀2元系の活性はDiD-C₆₀2元系よりも高く、そ

の結果フォトフリンと比べてより活性が高いことが示された。この原因はまだ完全には明らかとなっていないが、エネルギーポテンシャルを考えるとDiDからのエネルギー移動がC₆₀よりもC₇₀のほうが効率よく起こり、結果的に溶存酸素へのエネルギー移動がより高効率で起こることで活性酸素が発生しているためであると考えられる。さらに、C₇₀とDiDのリポソーム膜中濃度には最適値が存在することが明らかとなった。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。
(理由)

*In vitro*であるが、当初の目的である長波長領域でフラーレンを励起させる系を発見できた。また、活性部位をC₆₀にかえてC₇₀とすることで、さらに活性の向上が確認された。

4. 今後の研究の推進方策

今後、さらに活性の向上を目指し、光捕集部位の選択を行う。我々は最近の研究において、リポソーム中でのフラーレンと光捕集部位の存在位置が光活性に大きく影響を与えることを明らかにした。フラーレンと光捕集部位それぞれに親水性置換基を導入することで活性の大幅な向上を目指す。

また、個体を用いた*in vivo*での実験を愛媛大学医学部・今村健志教授との共同研究により進める。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計5件)

① A. Ikeda, (他6名,1番目), Formation and regulation of fullerene-incorporation in liposomes under the phase transition

temperature, *Org. Biomol. Chem.*, in press. 査読有

② A. Ikeda, (他 3 名、1 番目), Photodynamic Activity of Liposomal Photosensitizers via Energy Transfer from Antenna Molecules to [60]Fullerene, *ACS Med. Chem. Lett.*, 1 (3), 115-119 (2010). 査読有

③ A. Ikeda, (他 3 名、1 番目), Effect of Phase Transition Temperature of Liposomes on Preparation of Fullerene-Encapsulated Liposomes by the Fullerene-Exchange Reaction, *Chem. Commun.*, 46 (16), 2847-2849 (2010). 査読有

④ A. Ikeda, (他 5 名、1 番目), Direct and Short-Time Uptake of [70]Fullerene into The Cell Membrane Using an Exchange Reaction from [70]Fullerene· β -Cyclodextrin Complex and The Resulting Photodynamic Activity, *Chem. Commun.*, (12), 1547-1549 (2009). 査読有

⑤ A. Ikeda, (他 10 名、1 番目), Photodynamic Activity of C₇₀ Caged within Surface-Crosslinked Liposome, *Chem. Asian J.*, 4 (1), 199-205 (2009). 査読有

[学会発表] (計 5 件)

① 池田篤志, “フラレンでがんを治す～水溶化と光線力学治療薬としての応用～”, 第 45 回けいはんな光医療産業バレー研究会, 2010 年 2 月 24 日, 京都市相楽郡

② 池田篤志, “フラレンの水溶化と光線力学治療薬に向けた研究”, CIST-NAIST Joint Workshop, 2010 年 2 月 12 日, 北海道千歳市

③ A. Ikeda, “Intracellular uptake and photodynamic activity of water-soluble [60] and [70]fullerenes incorporated in liposomes”, The 9th GIST/NAIST Joint Symposium on Advanced Materials, 2009 年 11 月 18 日, 韓国・光州

④ 池田篤志, “フラレンでがんを治す～水溶化と光線力学治療薬としての応用～”, 第 22 回 NAIST 産学連携フォーラム, 2009 年 10 月 5 日, 京都府京都市

⑤ A. Ikeda, “Intracellular uptake and photodynamic activity of water-soluble [60] and [70]fullerenes incorporated in liposomes”, the 215th Meeting of the Electrochemical Society, 2009 年 5 月 27 日, アメリカ・カリフォルニア州

[図書] (計 5 件)

① A. Ikeda, Solubilization of Fullerenes and Carbon Nanotubes, in *ENCYCLOPEDIA OF NANOSCIENCE AND NANOTECHNOLOGY, 2nd Edition*, H. S. Nalwa (Ed.), American Scientific Publishers, Los Angeles, in press.

② 池田篤志, 医療分野における光ナノサイエンス, *光ナノ科学への招待*, 長谷川靖哉、細川陽一郎、中嶋琢也 編著, (株)化学同人, 98-100, (2010).

③ A. Ikeda, Fullerene Encapsulation, in *Handbook of Nanophysics: Clusters and Fullerenes*, K. D. Sattler (Ed.), CRC

Press, 41-1-41-17 (2010).

④ 池田篤志, カリックスアレーンによる分子認識, *超分子サイエンス&テクノロジー～基礎からイノベーションまで～*, 国武豊喜監修, 株式会社エヌ・ティー・エス, 95-104, (2009).

⑤ A. Ikeda, Supramolecular design of photocurrent generators toward modeling of photosynthesis systems, in *BOTTOM-UP NANOFABRICATION: Supramolecules, Self-Assemblies, and Organized Films*, K. Ariga and H. S. Nalwa, (Eds.), American Scientific Publishers, Los Angeles, Vol. 2, 437-450 (2009).

[産業財産権]

○出願状況 (計 4 件)

名称: フラレン誘導体を用いた水溶性光増感性材料

発明者: 池田篤志, 秋山元英

権利者: 国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学

種類: 特願

番号: 2011-048658

出願年月日: 2011 年 3 月 7 日

国内外の別: 国内

名称: 疎水性クラスター化合物の水溶化方法

発明者: 長崎 健, 切畑光統, 沼田宗典, 池田篤志, 鈴木利雄, 植田秀昭

権利者: 公立大学法人大阪市立大学, 公立大学法人大阪府立大学, 公立大学法人京都府立大学, 国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学, ダイソー株式会社

種類: PCT

番号: JP2010/71128

出願年月日: 2010 年 11 月 26 日

国内外の別: 国外

名称: 疎水性クラスター化合物の水溶化方法

発明者: 長崎 健, 切畑光統, 沼田宗典, 池田篤志, 鈴木利雄, 植田秀昭

権利者: 公立大学法人大阪市立大学, 公立大学法人大阪府立大学, 公立大学法人京都府立大学, 国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学, ダイソー株式会社

種類: 特願

番号: 2009-270801

出願年月日: 2009 年 11 月 27 日

国内外の別: 国内

名称: 光線力学治療に利用可能な脂質膜およびその利用

発明者: 池田篤志, 秋山元英

権利者: 国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学

種類: 特願

番号: 2008-141667

出願年月日: 2008 年 5 月 29 日

国内外の別: 国内

[その他]

① 新聞報道: 日経産業新聞 2010 年 4 月 15 日, 日刊工業新聞 2010 年 4 月 27 日

② 雑誌表紙採用: 雑誌論文①と⑤

③ ホームページアドレス:

http://mswebs.naist.jp/LABs/kikuchi/07gaiyou3_PDT.pdf