様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　７ 年　 ４ 月 １６ 日現在

機関番号：１７６０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2022～2024
課題番号：２２Ｋ０８８０６

研究課題名（和文）クリック反応技術と軸配位子糖鎖連結ポルフィリン錯体を融合した革新的PDTの開発

研究課題名（英文）Development of an innovative PDT by combining click reaction technology with axially linked sugar-linked porphyrin complexes

研究代表者
七島　篤志（Nanashima, Atsushi）

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：６０３８０８３８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：ハイブリッド型光増感剤の物性：合成ハイブリッド型P錯体について光物性を評価し蛍光量子収率、蛍光寿命、一重項酸素の生成量子収率を決定した。糖連結BODIPYの光物性と比較することでハイブリッド型P錯体の特徴を調べNOZ、HepG2など癌細胞株に投与し610 nm LED 照射下での光毒性試験と細胞認識部位特定のためグルコーストランスポーターの阻害剤効果を解析した。クリック反応による合成プローブの合成に成果達成のエフォートが費やされ、癌細胞評価は遅れ完成度が不十分だった。ハイブリッド型錯体合成に必要なBODIPY誘導体と糖連結P錯体を合成しえたが、最終のハイブリッド型P-錯体の完成には至らなかった

研究成果の学術的意義や社会的意義
PDTとPDDを同時に施行できるプローブを作成できなかったが、現在これらを2剤conjugateして施行しうる道筋を立てている。これまでの方法論を基礎に次回の研究成果につなげていき、臨床における難治性胆管がんの局所治療へのtranslationを達成したい

研究成果の概要（英文）：The study evaluated the photophysical properties of a hybrid P-porphyrin complex, including fluorescence quantum yield, lifetime, and singlet oxygen generation in organic and aqueous media, compared with sugar-linked BODIPY. The hybrid complex was tested for phototoxicity in NOZ and HepG2 cancer cells under 610 nm LED light, with GLUT inhibitors used to assess cell recognition. Despite synthesizing BODIPY derivative 1 and sugar-linked P-porphyrin complex 2 via click chemistry, the final hybrid compound was not completed. Cancer cell evaluation and in vivo studies were delayed, and tumor-targeting conjugation remains unfinished.

研究分野：消化器外科

キーワード：PDT　PDD　胆管癌　グルコーストランスポーター　P型軸配子型錯体　殺細胞効果　光吸収率測定　LED

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

近年、ガンの光線力学的診断（PDD）と光線力学的療法（PDT）の機能を兼ね備えた光増感剤（PS）の開発が注目されている。どちらの機能においても、PS には、ガンへの特異的な集積性が必要である。特に、PDD では、励起一重項状態を効率よく生成し、蛍光を発光する必要がある。PDT では、励起三重項状態を効率よく生成し、一重項酸素（1O2）などの活性酸素種を生成することが要求される。しかし、これらを兼ね備えた PS は例が少ない。難治癌である胆管癌で PDT と PDD を同時に行える画期的なクリック反応技術と軸配位子糖鎖連結ポルフィリン錯体を融合し、革新的 PDT の開発を行うことで translational research を目指した

２．研究の目的

癌細胞表面に抗原性を持つグルコーストランスポーター領域に結合できる糖連結 BODIPY（2d）と結合しえる、軸配位子にグルコースを連結した P-錯体 3a および 1 の合成をおこない、BODIPY を連結させ BODIPY/グルコースハイブリッド型 P-錯体を完成させ、PDT による蛍光量子収率、蛍光寿命、一重項酸素の生成量子収率を測定することで、従来の光感受性物質と殺細胞効果の優位性を比較検証する。そして波長を変えて蛍光領域を検出し PDD として用いる。

３．研究の方法

102 の生成能の高い PDT 用発色団としての P-ポルフィリン錯体に、ガン細胞表面のグルコーストランスポーターを認識する部位としてのグルコース、および、PDD 用の蛍光プローブである BODIPY を連結させた BODIPY/グルコースハイブリッド型 P-錯体を開発目標としている(Fig. 1)。本研究では、このハイブリッド型光増感剤の開発に必要な、P-テトラフェニルポルフィリンの軸配位子にグルコースを非対称連結させた Ptpp を合成した。また、BODIPY 部位を合成し、蛍光特性、および、電気化学特性を調べた。ハイブリッド型光増感剤の物性：合成したハイブリッド型 P-錯体について光物性を評価し、有機溶媒、水溶液中における蛍光量子収率、蛍光寿命、一重項酸素の生成量子収率を決定する。また糖連結 BODIPY の光物性と比較することでハイブリッド型 P-錯体の特徴を調べる。NOZ、HepG2 など癌細胞株に投与し 610 nm LED 照射下での光毒性試験ならびに細胞認識部位を調べるためグルコーストランスポーター（GLUT）の阻害剤効果を解析する。

４．研究成果

クリック反応による合成プローブの合成段階に研究内容と成果達成のエフォートがとられ、PDD や PDT のがん細胞評価は遅れ、腫瘍診断の分子とのクリック反応の完成度が不十分であった。ハイブリッド型 P-ポルフィリン錯体の合成に必要な BODIPY 誘導体 1 および糖連結 P-ポルフィリン錯体 2 を合成したが、最終化合物のハイブリッド型 P-錯体の完成には至らず in vivo の実験に到達していない。

具体的には：2023 度に引き続き、癌細胞の PDD,PDT の機能を兼ね備えた PS の開発を視野に、PDT 用発色団である P-錯体の軸配位子の片側にグルコース部位を、もう片側に PDD 用のボロンジピロメタン（BODIPY）蛍光発色団を導入したハイブリッド型 P-ポルフィリン錯体の合成を目的とし（図 1)、以下の知見が得られた。

１）ハイブリッド型 P-錯体の合成に必要な P-錯体の片方の軸配位子にテトラエチレングリコール（TEG）リンカーを介してグルコースを導入した誘導体 1a の合成において、反応試剤の当量や反応溶媒、反応時間を最適化することで、収率が 7%から 32%に改善した。

２）誘導体 1a と TEG を有する BODIPY 誘導体 2a との反応では、ハイブリッド型 P-錯体は得られなかった。

３）誘導体 1a と TEG の二臭化物との反応は進行し 1c を生成した。また、TEG リンカーを介してグルコースを導入した BODIPY-G の合成には成功した。

以上から、ハイブリッド型 P-錯体の合成には、1a の軸ヒドロキソ基に TEG の二臭化物を反応させ、次いで BODIPY を連結させることで達成されることが分かった

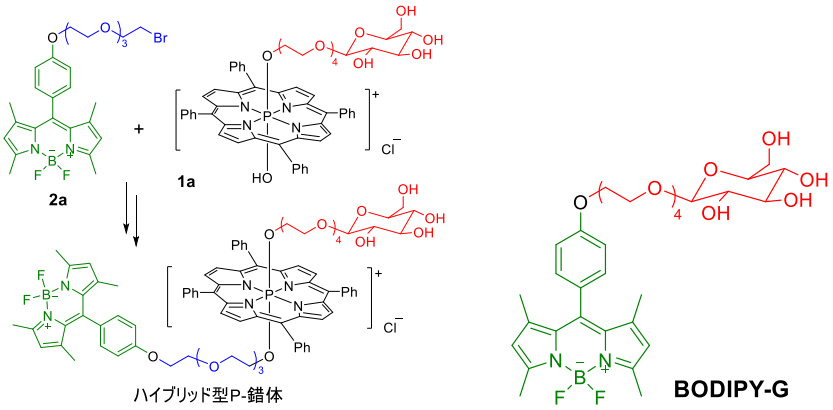

図 1.　BODIPY/グルコース ハイブリッド型 **P-**錯体およびグルコースを連結した BODIPY 誘導体（**BODIPY-G**）

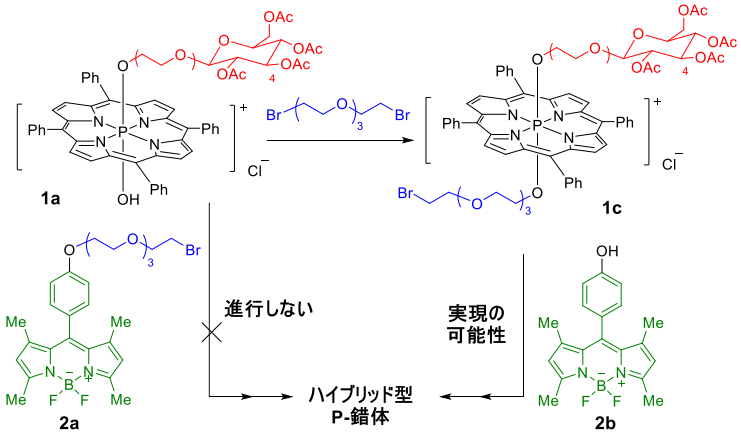

図 2.　ハイブリッド型 P-錯体の合成の可能性

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計2件（うち査読付論文　2件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Kengo Kai, Koji Nakashima, Hiroshi Kawakami, Shinsuke Takeno, Yoshitaka Hishikawa, Makoto Ikenoue, Takeomi Hamada, Naoya Imamura, Tomotaka Shibata, Tomoaki Noritomi, Fumisato Sasaki, Yoshitaka Nakamura, Atsushi Nanashima	４．巻 63
２．論文標題 Clinical Impact of the Charlson Comorbidity Index on the Efficacy of Salvage Photodynamic Therapy Using Talaporfin Sodium for Esophageal Cancer	５．発行年 2024年
３．雑誌名 Internal Medicine	６．最初と最後の頁 903-910
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.1907-23.	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 He Z, Ishizuka T, Hishikawa Y, Xu+Y	４．巻 58
２．論文標題 Click chemistry for fluorescence imaging via combination of a BODIPY-based ‘turn-on’ probe and a norbornene glucosamine	５．発行年 2022年
３．雑誌名 chemical communication	６．最初と最後の頁 12479-12482
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D2CC05359D	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 －

〔学会発表〕　計6件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 後藤 楓，松本 仁，白上 努
２．発表標題 糖を軸配位子に連結したリンポルフィリン錯体の合成
３．学会等名 第60回化学関連支部合同九州大会
４．発表年 2023年

１．発表者名 松本 仁，茶木 優吏，菱川 善隆，今村 直哉，甲斐 健吾，七島 篤志
２．発表標題 軸配位子にグルコースを有するリンポルフィリン光増感剤の開発とPDT活性
３．学会等名 光化学討論会
４．発表年 2023年

１．発表者名
髙島 彩華，松本 仁，白上 努

２．発表標題
糖連結P-ポルフィリン錯体の合成における軸配位置換反応の高効率

３．学会等名
第59回化学関連支部合同九州大会

４．発表年
2022年

１．発表者名
池田浩大，松本 仁，白上 努，甲斐健吾，菱川善隆，七島 篤志

２．発表標題
光診断・治療ハイブリッド型光増感剤の開発を指向した非対称グルコースーリンポルフィリン複合体の開発

３．学会等名
2024年光化学討論会

４．発表年
2024年

１．発表者名
松本仁，森 竜馬，島廻光希，白上 努，甲斐健吾，菱川善隆，七島篤志

２．発表標題
酸性pH 活性化リンポルフィリン光増感剤のがん細胞株に対する光線力学活性

３．学会等名
2024年光化学討論会

４．発表年
2024年

１．発表者名
島廻光希，森 竜馬，松本仁，甲斐健吾，菱川善隆，七島篤志

２．発表標題
リソソーム内低pH活性化リンポルフィリン光増感剤のがん細胞株に対する光線力学活性

３．学会等名
日本解剖学会第80回九州支部学術集会

４．発表年
2024年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

―

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	横谷　篤至 (Yokotai Atsushi) (00183989)	宮崎大学・工学部・教授 (17601)	
研究分担者	徐　岩 (Yan Ku) (40506763)	宮崎大学・医学部・教授 (17601)	
研究分担者	菱川　善隆 (Hishikawa Yoshitaka) (60304276)	宮崎大学・医学部・教授 (17601)	
研究分担者	松本　仁 (Matsumoto Jin) (90363572)	宮崎大学・工学部・准教授 (17601)	

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