

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 4 日現在

機関番号：55501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410189

研究課題名(和文) Theranosticsを目指した水溶性亜鉛含有ポルフィリンの開発

研究課題名(英文) Development of water-soluble Zinc porphyrin aimed at Theranostics

研究代表者

廣原 志保 (HIROHARA, SHIHO)

宇部工業高等専門学校・物質工学科・教授

研究者番号：70413804

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はセラノスティクスの創成を目指し、フッ素ポルフィリン亜鉛錯体(がん診断薬用[65Zn]-P及びがん治療薬用Zn-P)にグルコース(G)鎖とメルカプトエタノール(M)鎖を導入した[65Zn]-PG2M2とZn-PG2M2を合成した。体内動態試験の結果、[65Zn]-PG2M2はGlc鎖のみが結合したPGxに比べ、腫瘍と消化器系臓器との集積率が同程度にまで向上したことが分かった。またZn-PG2M2は、薬剤接触8時間で十分な光細胞毒性効果を示すことが分かった。これらの結果より、今回合成した化合物はセラノスティクス薬剤として期待できる。

研究成果の概要(英文)：We synthesized [65Zn] or [Zn]-5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl) porphyrins ([65Zn]-P or Zn-P) bearing two kinds of substituent groups (G2M2), namely glucose group (denoted as G) and 2-mercaptoethanol group (denoted as M) as theranostics drug. The in vitro photocytotoxicity of Zn-PG2M2 was evaluated in HeLa human cervical cell line, RGK gastric carcinoma mucosal cell line, and two human glioblastoma cell lines (U87 and T98G). Zn-PG2M2 exerted the higher photocytotoxicity than fully glucosylated TFPP (G4) at 8 h incubation. From the pharmacokinetics study, the accumulation rate of [65Zn]-PG2M2 in the tumor was about the same as that in digestive organs at 24 h after intraperitoneal injection.

研究分野：生体関連

キーワード：ポルフィリン亜鉛錯体 がん診断法(PET) がん治療法(PDT) グルコース鎖 メルカプトエタノール鎖
Theranostics

1. 研究開始当初の背景

医療技術の発達により早期がんであればほとんど治癒させることができるため、がんの早期発見が重要である。その目的のために Positron Emission Tomography (PET) は非常に有効ながん診断法である。PET は PET 診断薬の腫瘍細胞へ特異的集積に決定的に依存する。我々の研究グループは亜鉛^{[62Zn]-trans-2}置換糖連結ポルフィリン (^{[62Zn]-PG₂) が胃がん細胞に特異的に集積することを見出した。また我々は ⁶²Zn を安定同位体 Zn に変更した Photodynamic therapy (PDT, がん治療法の一つ) 用 Zn-PG₂ も開発し、*in vitro* 評価において市販 PDT 薬剤よりも高い治療効果 (光細胞毒性効果) を示すことを見出した。しかし、^{[62Zn]-PG₂ は担癌マウスを用いた体内動態試験の結果、腫瘍への集積が 24 時間と非常に遅く、鮮明な PET 画像を撮影することができないという問題が生じた。}}

2. 研究の目的

本研究では ^{[62Zn]-P} に 2 つの置換基、グルコース (Glc, **G**) 鎖とメルカプトエタノール (mEt, **M**) 鎖を導入した ^{[62Zn]-PG_xM_y} を合成し、腫瘍集積時間を短縮した胃がん用 PET 診断薬の開発を目指す。またポルフィリンは PDT 治療薬として利用できることから、亜鉛を安定同位体元素に変更した Zn-PG_xM_y も合成し、2 種類の薬剤を併用投与し、PET 診断と PDT 治療を同時に行うことができる Theranostics の創成を目指す。

3. 研究の方法

3-1. 2 つの置換基を持つ TFPP 誘導体の合成 1~3 分子の M 鎖を結合したポルフィリン (PM₁, *cis*-PM₂, *trans*-PM₂ 及び PM₃) に、1 から 3 当量のチオアセチル配糖体 (AcGlcSAc, AcG) を塩基性条件下、室温で求核置換反応させた。これらアセチル体を脱保護することで、脱保護体 (PG₃M₁, *cis*-PG₂M₂, *trans*-PG₂M₂ 及び PG₁M₃) を得た。

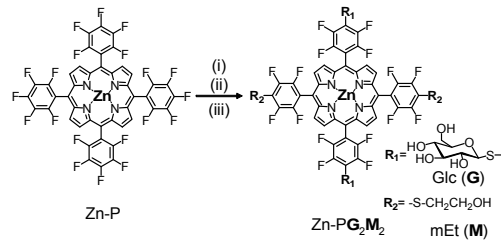
3-2. *In vitro* 評価 (予備試験) HeLa 細胞株 (1×10⁶ cells/well) にそれぞれの薬剤 (PG₃M₁, *cis*-PG₂M₂, *trans*-PG₂M₂, PG₁M₃, PM₄ 及び PG₄) を 1.0 μM になるように添加し、8 時間薬剤接触させた後の細胞内に取り込まれた化合物を抽出し、取り込み量は抽出液の 405 nm の吸光度から決定した。

3-3. Zn-PG₂M₂ の合成

まず Obata¹⁾ の合成を用い、ZnTFPP (Zn-P) に M 鎖を 2 分子トランス配向させた化合物 (Zn-PM₂) を合成した。次に、AcGlc 鎖を 2 分子導入させた後、脱保護することでがん治療薬用 Zn-PG₂M₂ を得た (図 1)。

3-4. Zn-PG₂M₂ の活性酸素試験

¹O₂ 発生試験 DPBF を用いた化学的手法により、光増感剤 (Zn-PG₂M₂, PG₂M₂, PM₄, テトラフェニルポルフィリンスルホン酸 (TPPS) 及びヘマトポルフィリン (HP)) の DMSO 中の



Reagents and Conditions: (i) HSCH₂CH₂OH, diisopropylamine, DMF, r.t., O.N., (ii) AcGlcSAc, diethylamine, r.t., O.N., (iii) NaOMe, MeOH/CH₂Cl₂, 50°C, 10 min.

図 1 Zn-PG₂M₂ の合成

¹O₂ 発生能を調べた。実験は、DPBF (*c* = 102 μM) の DMSO 溶液に最終濃度 1 μM になるように光増感剤を溶解させ、溶液を 1 分間酸素で置換した。その後 Y-50 カットフィルター (λ > 500nm, Toshiba Co.) を通した 100W のハロゲンランプ (KBEX-102A, USHIO Inc.) の光を 0~1 分、20°C で照射し、これら反応溶液の照射時間に対する吸光度変化をプロットし、その傾きから TPPS に対する ¹O₂ 相対発生量を算出した。

・OH 発生試験 光増感剤の・OH 相対発生量は、HPF (HPF, *c* = 2 μM) の PBS 溶液に最終濃度 1 μM になるよう光増感剤溶液 (最終濃度 1% DMSO/ PBS) を酸素飽和下で行った。100W のハロゲンランプ (λ > 500 nm) の光を 0~1 分、20°C で照射し、これら反応溶液の照射時間に対する吸光度変化から、HP に対する相対発生量を算出した。

3-5. Zn-PG₂M₂ の光細胞毒性試験

96 穴プレートの各穴に 100 μL の様々ながん細胞株 (HeLa (ATCC CCL-2), ラット胃がん様変異株 (RGK-1), ヒト脳腫瘍株 (U87 (ATCC HTB-14), T98G (ATCC CRL-1690)), 5 × 10³ cells/ well) を播種し、37°C、5%CO₂ 下で 24 時間培養した。このプレートの各穴にそれぞれ光増感剤溶液を 100 μL ずつ添加し (最終濃度 : 0.05-1.00 μM in 1%DMSO/ medium)、37°C、5%CO₂ 下で 8 時間薬剤接触を行った。新しい培地にかえた後、100W のハロゲンランプ、光量 16J/cm² (> 500 nm) を照射した。照射 24 時間後、WST-8[®] アッセイにより細胞生存率を求めた。比較物質として、PG₂M₂ と laserphyrin[®] についても同様に試験を行った。

3-6. ^{[65Zn]-PG₂M₂ の合成}

診断薬の評価として、本実験では PET 核種よりも半減期の長い RI 核種 ⁶⁵Zn (*t*_{1/2} = 244 day) を用いて評価した。G₂M₂ 溶液 (*c* = 179 μM in MeOH) に ⁶⁵Zn²⁺ の酢酸溶液 (約 5 MBq) を加え加熱攪拌させた後、溶媒留去することで ^{[65Zn]-P G₂M₂ を得た。}

3-7. ^{[65Zn]-PG₂M₂ の体内動態評価}

ラット胃がん様変異株 (RGK-36) を左後肢に移植したヌードマウス (BALB/cSLC-nu/nu) に、^{[65Zn]-PG₂M₂ 溶液 (EtOH : PEG4000 : water = 2 : 3 : 5) を 100 μL を尾静脈投与した (*c* = 7 μM, ⁶⁵Zn: 0.21 MBq (1 匹あたり))。薬剤投与}

1、6、12、24 時間後にマウスの血液および下記の臓器を摘出し、摘出臓器中の ^{65}Zn 量を γ カウンター (AccuFLEX γ) により測定した。

4. 研究成果

4-1. 2 つの置換基を持つ TFPP 誘導体の合成

1~3 分子の M 鎖を結合したポルフィリン (PM_1 , *cis*- PM_2 , *trans*- PM_2 及び PM_3) に、AcGlcSAc を反応させることで、アセチル体 (PM_1AcG_3 , *cis*- PM_2AcG_2 , *trans*- PM_2AcG_2 及び PM_3AcG_1) を収率 37~56%、HPLC 純度 96% 以上で得た。アセチル体の保護基を脱保護することで、脱保護体 (PG_3M_1 , *cis*- PG_2M_2 , *trans*- PG_2M_2 及び PG_1M_3) を収率 54~78%、HPLC 純度 99% 以上で得た。

4-2. *In vitro* 評価 (予備試験)

4.1. で合成した脱保護体 (PG_3M_1 , *cis*- PG_2M_2 , *trans*- PG_2M_2 , PG_1M_3 , PG_4 及び PM_4) について、薬剤接触 8 時間での HeLa 細胞株を用いた細胞取り込み試験を行った。その結果、どの化合物でも PM_4 と同程度の取り込み量を示した (data not shown)。また、これらの化合物 (PG_3M_1 , *cis*- PG_2M_2 , *trans*- PG_2M_2 及び PG_1M_3) は、糖鎖だけが結合した PG_x と異なり、薬剤接触 8 時間で PM_4 と同様の高い光細胞毒性効果を示した (data not shown)。このことから、これらの化合物 (PG_3M_1 , *cis*- PG_2M_2 , *trans*- PG_2M_2 及び PG_1M_3) は 2 つの置換基を導入することで腫瘍集積時間を速めることに成功した。

そこで、*trans*- PM_2G_2 (以後、 PM_2G_2 と略す) を Theranostics 薬剤開発に用いることにした。

4-3. Zn- PG_2M_2 の合成

Zn-P に M 鎖を 2 分子トランス配向させた化合物 (Zn- PM_2) を合成した。次に、AcGlc 鎖を 2 分子導入させた後、脱保護することで目的の Zn- G_2M_2 を総収率 6.5%、HPLC 純度 99% 以上で得た (図 1)。

4-4. Zn- G_2M_2 の活性酸素試験

$^1\text{O}_2$ 発生試験 DPBF を用いた化学的手法により、光増感剤 (Zn- PG_2M_2 , PG_2M_2 , PM_4 , TPPS, HP) の DMSO 中の $^1\text{O}_2$ 発生能を調べた。照射時間に対する DPBF の吸光度 ($\lambda = 405 \text{ nm}$) の変化量 $\ln([\text{Abs.}]_t/[\text{Abs.}]_0)$ を求めてプロットし、その傾きから TPPS に対する $^1\text{O}_2$ 相対発生率を算出した (表 1)。その結果、一般的なポルフィリンと同様に、Zn を導入することで $^1\text{O}_2$ の発生率は 2 倍程度高い発生率を示した。
 $\cdot\text{OH}$ 発生試験 HPF を用いた化学的手法により、光増感剤 (Zn- PG_2M_2 , PG_2M_2 , PM_4 , TPPS, HP) の 1% DMSO/PBS 中の $\cdot\text{OH}$ 相対発生量を調べた。測定では 1% DMSO/PBS 中で HPF と光増感剤を共存させて、照射時間に対する蛍光度 ($\text{Ex} = 499 \text{ nm}$, $\text{Em} = 515 \text{ nm}$) のプロットの傾きから HP の相対発生量を算出した。その結果、Zn- PG_2M_2 と PG_2M_2 が高い発生量を示した (表 1)。

これらの結果、今回合成した Zn- PG_2M_2 は高い活性酸素発生能を示したことから PDT 薬剤として期待できることが分かった。

そこで、*in vitro* での PDT 試験 (光細胞毒性試験) を行った。

表 1 活性酸素発生試験の結果

compound	$\phi_{\Delta}^{a,b}$	$\phi_{\cdot\text{OH}}^{a,c}$
PG_2M_2	0.88	37.7
Zn- PG_2M_2	2.04	54.6
PM_4	0.68	47.5
HP	0.98	1.00
TPPS	1.00	3.40

^aThe ϕ_{Δ} and $\phi_{\cdot\text{OH}}$ values were evaluated by the reduction rate of absorbance of DPBF and the initial rate of increase in HPF-fluorescence intensity and normalized to the values for TPPS (ϕ_{Δ}) and HP ($\phi_{\cdot\text{OH}}$). ^bIn O_2 -saturated DMSO. ^cIn O_2 -saturated PBS containing 1 vol% DMSO.

4-5. Zn- PG_2M_2 の光細胞毒性試験

HeLa, RGK, U87 及び T98G 細胞株 (5×10^3 cells/well) に Zn- PG_2M_2 溶液を最終濃度が 1.0 μM になるように添加し、8 時間接触後、ハロゲンランプ (100 W, $\lambda > 500 \text{ nm}$) を用いて光量 16 J/cm^2 の光を照射した。照射 24 時間後、WST-8[®] アッセイにより細胞生存率を求めた。比較物質として PG_2M_2 及び laserphyrin[®] を用いた。結果、どの細胞株でも laserphyrin[®] ($\text{EC}_{50} > 5 \mu\text{M}$) < Zn- PG_2M_2 ($\text{EC}_{50} < 2 \mu\text{M}$) < PG_2M_2 ($\text{EC}_{50} > 1 \mu\text{M}$) の順に光細胞毒性効果が向上することが分かった (表 2)。これらより Zn- PG_2M_2 は、薬剤接触 8 時間でも十分な光細胞毒性効果を示し、目的である糖鎖だけが結合した PG_4 よりも腫瘍集積時間を速めることに成功した。

表 2 光細胞毒性試験の結果

Compounds	$\text{EC}_{50} (>M)^*$			
	ヒト子宮頸部がん細胞株 (HeLa)	ラット胃がん細胞株 (RGK)	ヒト脳腫瘍細胞株 (U87)	ヒト脳腫瘍細胞株 (T98G)
PG_2M_2	< 0.5	< 2.0	< 1.0	< 1.0
Zn- PG_2M_2	< 2.5	< 2.0	< 2.0	< 2.0
laserphyrin [®]	> 5.0	> 5.0	> 1.0 ¹⁾	> 1.0 ¹⁾

* The values of drug concentration inducing 50% cell death (EC_{50} values)

Degree of malignancy: U87 < T98G

¹⁾ J. Med. Chem. 2015, 58, 8658-8670.

4-6. [^{65}Zn]- PG_2M_2 の体内動態評価

[^{65}Zn]- PG_2M_2 を用いた体内動態の結果、腫瘍と消化器系臓器 (肝臓、腎臓、脾臓) との集積率の差は、2 倍から同程度の値を示した (図 2)。また消化器系臓器だけでなく、血液中の [^{65}Zn]- PG_2M_2 量が少ないことから、今回合成した 2 つの置換基を有する [^{65}Zn]- PG_2M_2 は、クリアランスを促進することができたと推測される。

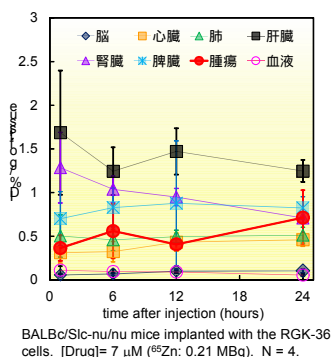


図2 $[^{65}\text{Zn}]\text{-PG}_2\text{M}_2$ の体内動態試験結果

本研究では、セラノスティクスの創成を目指し、候補がん診断薬として $[^{65}\text{Zn}]\text{-PG}_2\text{M}_2$ と候補がん治療薬として $\text{Zn-PG}_2\text{M}_2$ を合成し、薬剤としての性能を調べた。

その結果、今回合成した化合物は糖鎖だけ結合した化合物に比べて腫瘍集積時間を上げることができた。また、これらの化合物はがん診断薬剤としてもがん治療薬としても期待できることが分かった。今後は、それぞれの投与薬剤量を検討し、ポルフィリンセラノスティクスを創成する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計13件)

- 1) M. Obata, R. Otobuchi, T. Kuroyanagi, M. Takahashi, S. Hirohara, "Synthesis of Amphiphilic Block Copolymer consisting of Glycopolymer and Poly(L-lactide) and Preparation of Sugar-coated Polymer Aggregates", *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, Vol.55, pp.395-403 (2016). DOI: 10.1002/pola.28401. (査読有)
- 2) M. Obata, S. Hirohara, "Syntheses, photophysical properties, and photocytotoxicities of tetrakis(fluorophenyl)porphyrin derivatives bearing 2-hydroxyethylthio groups", *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, Vol.162, pp.324-331 (2016). DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.07.006. (査読有)
- 3) M. Obata, R. Asato, S. Hirohara, K. Mitsuo, "Effect of polymer matrix on the performance of pressure-sensitive paint comprising 5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrinato platinum(II) and poly(1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl-co-tert-butyl methacrylates)", *J. Appl. Polym. Sci.*, 2016, DOI: 10.1002/app.43316 (査読有)
- 4) S. Hirohara, C. Oka, M. Totani, M. Obata, J. Yuasa, H. Ito, M. Tamura, H. Matsui, K. Kakiuchi, T. Kawai, M. Kawaichi, M. Tanihara, "Synthesis, Photophysical Properties, and Biological Evaluation of trans-Bisthioglycosylated Tetrakis(fluorophenyl)chlorin for Photodynamic Therapy", *J. Med. Chem.*, Vol.58, pp.8658-8670

(2015). DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01262.

(査読有)

5) 廣原志保, "光化学ガン医療のための糖連結ポルフィリンの開発", *The 37th Annual Meeting of The Japanese Society for Photomedicine and Photobiology*, pp.44 (2015). (査読無し)

6) Yuni Kusumastuti, Yoshiaki Shibasaki, Shiho Hirohara, Mime Kobayashi, Kayo Terada, Tsuyoshi Ando, Masao Tanihara "Encapsulation of rat bone marrow stromal cells using a poly-ion complex gel of chitosan and succinylated poly(Pro-Hyp-Gly)", *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, Vol.11 (3), pp. 869-876 (2017). DOI: 10.1002/term.1987. (査読有)

7) Makoto Obata, Tomoya Kobori, Shiho Hirohara, Masao Tanihara, "Aqueous RAFT synthesis of block and statistical copolymers of 2-(α -D-mannopyranosyloxy)ethyl methacrylate with 2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl methacrylate and their application for nonviral gene delivery", *Polym. Chem.*, Vol.6, pp.1793-1804 (2015). DOI: 10.1039/C4PY01652A. (査読有)

8) Shiho Hirohara, Masahiro Shiraiishi, Naoto Akiyama, Makoto Obata, Masato Tamura, Hiromu Ito, Hirofumi Matui, Kiyomi Kakiuchi, "Synthesis of Fluoroporphyrin comprising Glucose and Ethylene Glycol and Evaluation of Its Photodynamic Effect", *ALA-Porphyrin Science*, Vol.3(2), pp.61-69 (2014). (査読有)

9) Shiho Hirohara, Kohei Sharyo, Makoto Obata, Hayato Akahoshi, Masahiro Shiraiishi, Kyosuke Fujitsu, Naoto Akiyama, Kenji Sugimoto, Kenji, Yoichi Nakano, Masato Tamura, Hirofumi Matsui and Masao Tanihara, "Synthesis and PDT Effect of Polysaccharide-conjugated Porphyrins", *ALA-Porphyrin Science*, Vol.3(1), pp.11-21 (2014). (査読有)

10) M. Tamura, H. Matsui, S. Hirohara, K. Kakiuchi, M. Tanihara, N. Takahashi, K. Nakai, Y. Kanai, H. Watabe, J. Hatazawa, "Rapid synthesis of ^{62}Zn -labeled S-glycosylated porphyrin as positron emission tomography tracers for in vivo PET imaging", *Chem. Lett.*, Vol. 43 (6), pp.778-780 (2014). DOI: http://dx.doi.org/10.1246/cl.140056. (査読有)

11) M. Tamura, H. Matsui, S. Hirohara, K. Kakiuchi, M. Tanihara, N. Takahashi, K. Nakai, Y. Kanai, H. Watabe, J. Hatazawa, "Selective accumulation of $[^{62}\text{Zn}]$ -labeled glycoconjugated porphyrins as multi-functional positron emission tomography tracers in cancer cells", *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 22, pp.2563-2570 (2014). DOI: 10.1016/j.bmc.2014.02.021. (査読有)

12) M.Obata, R.Asato, K. Mitsuo, S. Hirohara, "Radical Polymerization of Trifluoromethyl-substituted Methyl Methacrylates and Their Application for Use in Pressure-Sensitive Paint", *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, Vol.52, pp.963-972 (2014). DOI:

10.1002/pola.27076. (査読有)

13) Y. Kusumastuti, Y. Shibasaki, S. Hirohara, M. Kobayashi, K. Terada, T. Ando, M. Tanihara, "Hybrid polyion complex gel of succinylated poly (prohyppgly) and chitosan and its feasibility study as threedimensional scaffold", *Journal of Tissue Engineering and Regenerative medicine*, 8 (SI), pp.355-356 (2014). (査読なし)

[学会発表](計 22 件)

1) 廣原志保: "高専教員として私が工夫していること~教育と研究を両立させる方法~", 第 17 回日本化学会男女共同参画シンポジウム, 慶應義塾大学 日吉キャンパス, 2017.3.16 (基調講演)

2) 廣原志保: "ポルフィリンを用いたセラノスティクス薬剤の創成", フォトダイナミックセラノスティクス研究会, 静岡大学浜松キャンパス, 2017.1.21 (招待講演)

3) 井町美晴, 松村神奈, 廣原志保, 小幡誠, 松井裕史: "メルカプトエタノール連結クロリンの合成と PDT 評価", 第 31 回日本酸化ストレス学会関東支部会, 芝浦工業大学 豊洲キャンパス, 2016.12.17

4) 松丸直睦, 須子望加, 廣原志保, 伊藤紘, 松井裕史: "Zn ポルフィリン誘導体の合成と物性評価", 第 31 回日本酸化ストレス学会関東支部会, 芝浦工業大学 豊洲キャンパス, 2016.12.17

5) 松村神奈, 小幡誠, 伊藤紘, 松井裕史, 廣原志保: "抗酸化剤としてのポルフィリン金属錯体の合成と評価", 第 31 回日本酸化ストレス学会関東支部会, 芝浦工業大学 豊洲キャンパス, 2016.12.17

6) 廣原志保, 小幡誠, 松井裕史, 垣内喜代三: "2 つの置換基を有するフッ素クロリンの光細胞毒性", 第 26 回日本光線力学学会学術講演会 (シンポジウム: フォトダイナミックセラノスティクスのためのポルフィリン薬剤の創成), はまぎんホール ヴィアマーレ (横浜), 2016.6.25 (基調講演)

7) 小幡誠, 筒井雄也, 廣原志保: "光増感剤のための高分子キャリアの精密合成", 第 26 回日本光線力学学会学術講演会 (シンポジウム: フォトダイナミックセラノスティクスのためのポルフィリン薬剤の創成), はまぎんホール ヴィアマーレ (横浜), 2016.6.25

8) 廣原志保, 小幡誠, 松井裕史, 垣内喜代三: "2 つの置換基を持つクロリンの物性評価", 第 6 回ポルフィリン ALA 学会, : 東京大学・医科学研究所, 2016.4.23

9) 松村神奈, 小幡誠, 松井裕史, 廣原志保: "Mn ポルフィリンの合成と物性評価", 第 6 回ポルフィリン ALA 学会, : 東京大学・医科学研究所, 2016.4.23

10) 廣原志保, "光化学ガン医療のための糖連結ポルフィリンの開発", 第 37 回日本光医学・光生物学会, 宮崎, 2015.7.18

11) 廣原志保, 小幡誠, 松井裕史, 垣内喜代三, "二つの水溶性置換基を有するポルフィリン誘導体の合成と *in vitro* 評価", 第 25 回日本

光線力学学会, 東京, 2015.7.11

12) 秋山直澄, 窪田雄介, 廣原志保, 小幡誠, 松井裕史, 垣内喜代三, "二種類の置換基を有するフッ素クロリンの合成と細胞評価", 第 5 回ポルフィリン ALA 学会, 東京, 2015.4.26

13) 藤津恭介, 赤星迅人, 白石昌大, 廣原志保, 小幡誠, 松井裕史, 田村磨聖, 伊藤紘, "SOD 製剤のための糖連結ポルフィリンマンガニ錯体の合成と物性評価", 第 94 回日本化学会春季年会, 名古屋, 2015.3.27

14) 白石昌大, 富山泰至, 藤竹香澄, 藤山真治, 廣原志保, 小幡誠, 松井祐史, "異なる置換基を有するポルフィリンの合成と光細胞毒性", 第 94 回日本化学会春季年会, 名古屋, 2015.3.30

15) 赤星迅人, 伊藤由美子, 廣原志保, 小幡誠, 松井裕史, 田村磨聖, "2 種類の置換基を導入したクロリンパラジウム錯体の開発", 第 94 回日本化学会春季年会, 名古屋, 2015.3.30

16) 廣原志保, 谷原正夫, 岡千緒, 川市正史, 垣内喜代三, 小幡誠, 松井裕史, "グルコース連結クロリンの PDT 評価", 第 29 回日本酸化ストレス学会関東支部会, 東京, 2014.12.20

17) 秋山直澄, 窪田雄介, 廣原志保, 小幡誠, 松井裕史, 谷本裕樹, 垣内喜代三, "2 つの置換基を有するフッ素クロリンの合成と物性評価", 第 29 回日本酸化ストレス学会関東支部会, 東京, 2014.12.20

18) 窪田雄介, 秋山直澄, 藤津恭介, 白石昌大, 赤星迅人, 小幡誠, 松井裕史, 廣原志保, "2 つの水溶性置換基を有するポルフィリン誘導体の開発", 2014 年日本化学会中国四国支部大会, 山口, 2014.11.08

19) 秋山直澄, 窪田雄介, 藤津恭介, 白石昌大, 赤星迅人, 小幡誠, 松井裕史, 廣原志保, "メルカプトエタノールとグルコースを有するクロリンの合成と細胞評価", 2014 年日本化学会中国四国支部大会, 山, 2014.11.08

20) 廣原志保, 白石昌大, 小幡誠, 松井裕史, "グルコース鎖とエチレングリコール鎖を用いたポルフィリンの合成と細胞評価", 第 24 回日本光線力学学会, 静岡, 2014.06.28

21) 小幡誠, 廣原志保, "メルカプトエタノールを連結したフッ素ポルフィリンの合成と光細胞毒性", 第 24 回日本光線力学学会, 静岡, 2014.06.28

22) 廣原志保, 田村磨聖, 松井裕史, 小幡誠, "ポルフィリン金属錯体の X 線感受性試験", 第 4 回ポルフィリン ALA 学会, 神戸, 2014.06.28

[図書](計 2 件)

1) S. Hirohara, Y. Kubota, N. Akiyama, M. Obata, H. Matsui, K. Kakiuchi, "Synthesis and Photocytotoxicity of Fluorophenylporphyrin Derivatives having Two Different Functional Groups", *Pacificchem Symposium Book*, Chapter (10), pp.94-103.

2) M. Obata, Y. Tsutsui, S. Hirohara, "Synthesis and Characterization of Water-soluble Polymers

Bearing Porphyrin Moieties at Initiating End for Photodynamic Therapy", *Pacificchem Symposium Book*, Chapter (8), pp.77-87.

〔その他〕

http://www2.ube-k.ac.jp/kikakurenkei/renkei/Research/Hirohara_Shiho.pdf

6 . 研究組織

(1)研究代表者

廣原 志保 (HIROHARA, Shiho)

宇部工業高等専門学校・物質工学科・教授

研究者番号：70413804

(2)連携研究者

小幡 誠 (OBATA, Makoto)

山梨大学・総合研究部・准教授

研究者番号：70343267