

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460156

研究課題名(和文) がんに集積する含ホウ素薬剤の設計・合成と二重共鳴MRI及び中性子捕捉療法への適用

研究課題名(英文) Design and synthesis of boron-containing drugs and application to dual resonance MRI and neutron capture therapy

研究代表者

青木 伸 (Aoki, Shin)

東京理科大学・薬学部生命創薬科学科・教授

研究者番号：00222472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)に有効な含ホウ素薬剤と、ホウ素NMR(MRI)によるホウ素化合物のin vivo イメージング法の開発である。Sulfoquinovosylacyl-1,3-propanediolの長鎖アルキル部にo-carboraneやCT用のヨウ素化合物を導入した化合物を合成したが、これらの細胞移行性は低く、マウスに対する毒性を示した。一方、グルコーストランスポーターを標的としたホウ素キャリアーは低毒性であり、高い腫瘍移行性を有するものを発見した。o-カルボランが中性pH水溶液中でCu<sup>2+</sup>によって分解されることを見出し、<sup>11</sup>B MRIプローブへ応用した。

研究成果の概要(英文)：Objective of this work is to deliver boron-containing compounds to tumor sites and to detect (visualize) the accumulation of boron in tumor size (in vivo imaging of boron compounds) for boron neutron capture therapy (BNCT). In this work, we have succeeded in the synthesis of sulfoquinovosylacyl-1,3-propanediol (SQAP) having a hydrophobic boron-containing alkyl group containing boron cluster for BNCT and iodo groups for computed tomography (CT). However, tumor accumulation of those SQAP derivatives were low and their toxicity to mouse was detected. Next, design and synthesis of sugar derivatives to target glucose transporters that are overexpressed on cancer cells were conducted. These D-glucosamine analogs are less toxic and some compounds exhibit fairly good T/B (tumor/blood) ratios. It was found that o-carborane undergoes decomposition in the presence of copper(II) ion in aqueous solution at neutral pH to generate 10 B (OH)<sub>3</sub>, which was applied to <sup>11</sup>B MRI probe of Cu<sup>2+</sup>.

研究分野：生物有機化学

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 天然物 グルコサミン ホウ素クラスター 銅

## 1. 研究開始当初の背景

近年、がん研究の進歩によって、早期診断や治療技術が発達し、がんの治癒率や延命効果が向上している。しかしその一方で、転や再発に伴う悪性のがんが目立っている。放射線療法は、標準治療では治療困難な悪性腫瘍の治療を可能にするものであり、治癒後の患者の機能保存、社会復帰などの生活の質 (QOL: quality of life) が良いことから、その重要性が増している。中でもホウ素中性子捕捉療法 (BNCT: Boron Neutron Capture Therapy) は、これまでの方法では治療困難であった浸潤性がんや多発性がんなどの治療法として期待されている。ただし、後述のように、がん組織へ選択的に集積する含ホウ素薬剤の開発が、BNCTの最大の課題である。

BNCTは、 $^{10}\text{B}$  にエネルギーの低い熱中性子を照射すると、核分裂反応が進行し、 $^7\text{Li}$  と  $\text{He}$  原子核( $\alpha$ 線)が発生する。これらの粒子の飛程距離はそれぞれ 4 mm、7 mm と非常に短く、細胞よりも小さいため、その細胞だけを破壊することが期待される。また、人体内にホウ素が存在しないことも、大きな利点の一つである。ただし、熱中性子線による  $^{10}\text{B}$  化合物の破壊は非選択的なので、正常組織における  $^{10}\text{B}$  と中性子の反応は、副作用を引き起こす可能性が高い。従って、がん組織へ選択的に集積する  $^{10}\text{B}$  薬剤の開発が、副作用の少ない BNCT を実現するための鍵をにぎっている (図 1(b))。

これまでに、BNCT用のホウ酸化合物が数多く報告されてきたが、そのがん組織移行性、BNCT活性、副作用などの観点から、ホウ酸が導入された phenylalanine (BPA) とホウ素クラスター誘導体(BSH)が有力視されている。しかし、BPAは水溶性が低く、BSHはアニオン性が強いいため、細胞膜透過性が低いなどという欠点がある。また、これらのホウ酸化合物の体内分布、がん組織集積性を簡便に直接観測する方法は殆どない。従って、現在は BPA に  $^{19}\text{F}$  の放射性同位元素である  $^{18}\text{F}$  を導入した  $^{18}\text{F}$ -BPA を患者に投与し、 $^{18}\text{F}$  から放出されるポジトロンを PET で観測している。そのため、患者は一度病院で  $^{18}\text{F}$ -BPA の投与を受けて PET 検査を受け、また改めて中性子照射装置 (例えば京大原子炉実験所) を有する治療機関へ出向いて BPA を投与され、治療を開始する、という多大な負担を強いられているのが現状である。

一方申請者らは、ホウ素をもつ、金属イオンの NMR プロブの可能性に着目してきた。例えば、フェニルホウ酸エステルを側鎖にもつ 12 員環テトラアミン (L1) を合成した。そして、L1 が中性 pH 水溶液中で金属錯体 (例えば亜鉛錯体  $\text{ZnL1}$  を生成すると、 $\text{Zn}^{2+}$  配位に配位した  $\text{OH}^-$  イオンが C-B 結合を開裂して錯体  $\text{ZnL2}$ ) とホウ酸 ( $\text{B}(\text{OH})_3$ ) を生成し、それに伴い  $^{11}\text{B}$  NMR スペクトルが変化することを発見した。さらにこの現象を使って、Jurkat 細胞へ導入した  $\text{Zn}^{2+}$  を  $^{11}\text{B}$  NMR (In-cell

$^{11}\text{B}$  NMR) で検出することに成功した (Inorg. Chem. 2011)。前立腺がんなどでは、 $\text{Zn}^{2+}$  濃度が正常組織より大幅に低下しているため、本法は、これらのがん診断などへの応用が期待される (Global Medical Discovery の website で紹介された)。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、BNCT に有効な含ホウ素薬剤の開発である。これまでの知見に基づいて、がん組織へ集積する新たな含ホウ素薬剤を設計・合成し、その培養がん細胞内への導入率を評価することとした。同時に、 $^{11}\text{B}$  NMR または  $^{11}\text{B}$  MRI (Magnetic Resonance Imaging) によって、薬剤自身の細胞内移行や、担がんモデルマウスなどの小動物における体内分布を観測する。さらに、その知見をもとに、実際にホウ素薬剤を導入したモデル動物に中性子を照射し、BNCT における有用性を確認する。

前述した通り、BNCT 薬剤設計において最も重要な点は、がん組織への集積性である。そこで本研究では、本学の坂口・菅原らが発見した Sulfoquinovosylacylglycerol (SQAG) を基に分子設計を行うこととした。SQAG ( $\text{R}^3 = \text{OH}$ ) は、スギノリ (Sea algae) やウニ (Sea urchin) から単離され、抗がん縮小作用と放射線増感作用をもつことが判明した。また、水酸基が一つない SQAP ( $\text{R}^3 = \text{H}$ ) もほぼ同様の活性を有する。そこで、SQAG と SQAP の疎水性長鎖カルボン酸部分に、疎水性ホウ素クラスターであるカルボランを導入した誘導体の合成を開始した。

## 3. 研究の方法

初年度 (平成 26 年度) は前述の研究目的に記載した含ホウ素薬剤の設計と合成を行う。上記のように、抗がん活性、放射線増感剤としての性質とともに、がん集積性が確認されている SQAG(P) の長鎖アルキル基にホウ素クラスターである *o*-carborane を導入した誘導体の合成を行った。それらに加え、申請者らが In-cell  $^{11}\text{B}$  NMR で使用した大環状ポリアミンに *o*-carborane を導入した化合物の合成を行った。合成の完了後、ICP-AES (後述) による細胞内導入量測定と、薬剤単独の抗がん活性の検討を行った。

細胞内移行および小動物体内動態の検討、薬剤を投与した小動物に対する中性子照射によるがん縮小作用を定量評価する。このような段階を経て、がん組織へ選択的に集積し、BNCT のために有用な含ホウ素薬剤を開発する。

## 4. 研究成果

【平成 26 年度】上記の知見を基盤として、疎水性ホウ素クラスターである *o*-carborane を側鎖に導入した化合物を合成した。より感度が高いと考えられた  $^1\text{H}$ - $^{11}\text{B}$  二重共鳴 MRI 法で、 $^1\text{H}$ - $^{11}\text{B}$  結合をもつ *o*-carborane を画像化することに成功したが、パルスシーケンスを改良しても画像を鮮明化できなかった。一方、 $^{11}\text{B}$  MRI 測定を行ったところ、カ

ルボランの  $^{11}\text{B}$  シグナルを比較的鮮明に観測することができた。ICP-AES によって細胞内への移行も確認した

さらに、本研究の途中で、*o*-carborane 誘導体に金属イオンを加えると *o*-carborane ユニットが分解し、複数のホウ酸が遊離することを発見した。そして  $^{11}\text{B}$  NMR (MRI) シグナルが変化することを確認した。この反応では、水溶性の高いホウ酸が細胞外へ出にくくなることも考えられるので、BNCT にも有効であると期待している。

一方、本学の坂口・菅原らが発見した Sulfoquinovosylacyl-1,3-propanediol (SQAP) の疎水性長鎖カルボン酸部分に *o*-carborane 導入した化合物の合成に着手した。

#### 【平成 27 年度】

がん細胞での過剰発現が報告されているグルコーストランスポーターを標的とした糖誘導体を母骨格とする新規ホウ素キャリアーの設計と合成を開始した。D-glucosamine 誘導体から数工程でデザインした化合物の合成を開始した。

これらの実験中、*o*-カルボランを有する化合物が、中性 pH 水溶液中で Cu(II)イオンによって分解され、10 モルのホウ酸が生成することを見出した。その推定反応機構の解析と同時に、 $^{11}\text{B}$  MRI プローブへ応用した (*Eur. J. Inorg. Chem.* 2016)。この分解反応には 50 °C という高温が必要であったが、*o*-カルボランに Cu(II)に対する配位子を結合させると、室温数時間で分解することを見出し、より迅速な Cu(II)検出が可能になった (*Eur. J. Inorg. Chem.* 2016)。

#### 【平成 28 年度】

SQAP の疎水性長鎖カルボン酸部分に *o*-carborane や CT 検査のためのヨウ素化合物を導入した化合物の合成に成功した。その結果を *Chem. Pharm. Bull* に発表した。この論文は、同誌の "Highlighted paper selected by Editor-in-Chief" (2017 年 6 月号)に選出された。しかし残念ながら、この化合物の細胞移行性は上記の化合物より悪いことが示唆された。

平成 27 年度から開始した D-glucosamine からの誘導体のいくつかを合成した。次に、それらの化合物の HeLa-S3、A549 細胞に対する細胞毒性と細胞導入率、WST-assay、ICP-AES・ICP-MS を用いて測定した。その結果、どの化合物も低毒性であることが示されたが、細胞への取り込みは認められなかった。次に、腫瘍マウスを用いて腫瘍への移行性と体内分布を ICP-MS を用いて測定した。その結果、ある化合物が、絶対値は低いものの高い腫瘍への移行性 (T/B 比 2.3~2.4) を有することが示唆された。

京都大学原子炉実験所の原子炉の休止状態が長く続いている事情があり、本研究で合成したホウ素キャリアを用いた中性子照射実験は、平成 29 年度以降に行う予定である。

## 5. 主な発表論文等

(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 20 件)

1. Shinya Ariyasu, Yuki Mizuseda, Kengo Hanaya, Miho Suetsugu, and Shin Aoki, "Design, Synthesis, and Photochemical Reactivation of Caged Prodrugs of 8-Hydroxyquinoline-base Enzyme Inhibitors" *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2014**, 62(7), 642-648 (DOI: org/10.1248/cpb.c14-00086) (査読有).
2. Mohd Zulkefeli, Yosuke Hisamatsu, Asami Suzuki, Yuya Miyazawa, Motoo Shiro, and Shin Aoki, "Supramolecular Phosphatases Formed by the Self-Assembly of Bis( $\text{Zn}^{2+}$ -cyclen) Complex, Copper(II), and Barbitol Derivatives in Water (Cyclen = 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane)" *Chemistry-Asian Journal* **2014**, 9(10), 2831-2841 (DOI: 10.1002/asia.201402513) (査読有).
3. Shinya Ariyasu, Akiko Sawa, Akinori Morita, Kengo Hanaya, Misato Hoshi, Ippei Takahashi, Bing Wang, and Shin Aoki, "Design and Synthesis of 8-Hydroxyquinoline -based Radioprotective Agents" *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **2014**, 22(15), 3891-3905 (DOI: 10.1016/j.bmc.2014.06.017) (査読有).
4. Akinori Morita, Shinya Ariyasu, Bing Wang, Tetsuo Asanuma, Takayoshi Onoda, Akiko Sawa, Kaoru Tanaka, Ippei Takahashi, Shotaro Togami, Mitsuru Neno, Toshiya Inaba, and Shin Aoki, "AS-2, A Novel Inhibitor of p53-Dependent Apoptosis, Prevents Apoptotic Mitochondrial Dysfunction in A Transcription-Independent Manner and Protects Mice from a Lethal Dose of Ionizing Radiation" *Biochemical and Biophysical Research Communication*, **2014**, 450, 1498-1504 (DOI: 10.1016/j.bbrc.201407.037) (査読有).
5. Shin Aoki, Taketo Fukumoto, Taiki Itoh, Masayuki Kurihara, Shigeto Saito, and Shinya Komabiki, "Synthesis of Disaccharide Nucleosides by Direct *O*-Glycosylation of Natural Nucleosides with Thioglycoside Donors", *Chemistry-Asian Journal* **2015**, 10 (3), 740-751 (DOI:10.1002/asia.201403319) (査読有).
6. Yosuke Hisamatsu, Ai Shibuya, Nozomi Suzuki, Toshinori Suzuki, Ryo Abe, and Shin Aoki, "Design and Synthesis of Amphiphilic and Luminescent Tris-Cyclometalated Iridium(III) Complexes Containing Cationic Peptides as Inducers and Detectors of Cell Death via a Calcium-Dependent Pathway" *Bioconjugate Chemistry*, **2015**, 26 (5), 857-879 (DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00095) (査読有).
7. Aya Kando, Yosuke Hisamatsu, Hiroki

- Ohwada, Shinsuke Moromizato, Taiki Itoh, Masahiro Kohno, and Shin Aoki, “Photochemical Properties of Red-Emitting Tris(cyclometalated) Iridium(III) Complexes Having Basic and Nitro Groups and Application to pH Sensing and Photoinduced Cell Death”. *Inorganic Chemistry*, **2015**, *54* (11), 5342-5357 (DOI: 10.1021/acs.inorgchem.5b00369) (査読有).
8. Hiromasa Okano, Keiki Suyama, Toshihiro Suzuki, Takahiro Suzuki, Shinya Ariyasu, Shin Aoki, Ryo Abe, and Masanori Hayase, “Enrichment of Circulating Tumor Cells in Tumor-bearing Mouse Blood by a Deterministic Lateral Displacement Microfluidic Device” *Biomedical Microdevices*, **2015**, *17*, 59 (DOI: 10.1007/s10544-015-9964-7) (査読有).
9. Tadasuke Ito, Masato Okada, Hayato Ohwada, and Shin Aoki, “Docking Score Calculation Using Machine Learning with an Enhanced Inhibitor Database” *Journal of Medical Imaging and Health Informatics*, **2015**, *5* (5), 1-4 (DOI:10.1166/jmhi.2015.1503) (査読有).
10. Tadasuke Ito, Hayato Ohwada, Shin Aoki, “Combining Two Machine Learning Methods for Predicting Protein-Ligand Docking Using Structure and Physicochemical Properties,” *Proceedings of the 7th International Conference on Bioinformatics and Computational Biology*, pp. 19-24, 2015. 3 (3/9-3/11, 2015, Honolulu, Hawaii) (査読有).
11. Kengo Hanaya, Shohei Yoshioka, Shinya Ariyasu, Shin Aoki, Mitsuru Shoji, Takeshi Sugai, “Development of a Novel Sulfonate Ester-based Prodrug Strategy”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2016**, *26* (2), 545-560 (DOI: org/10.1016/j.bmcl.2015.11.074) (査読有).
12. Tomohiro Tanaka, Yukiko Nishiura, Rikita Araki, Takaomi Saido, Ryo Abe and Shin Aoki, “<sup>11</sup>B NMR Probes of Copper(II): Finding and Implications of the Cu<sup>2+</sup>-Promoted Decomposition of *ortho*-Carborane Derivatives”, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2016**, (12), 1819-1834 (DOI: 10.1002/ejic.201600117) (査読有).
13. Yosuke Hisamatsu, Yuya Miyazawa, Takeru Yoneda, Miyauchi, M.; and Shin Aoki, “Supramolecular Complexes Formed by the Self-Assembly of Hydrophobic Bis(Zn<sup>2+</sup>-cyclen) Complexes, Copper, and Di- or Trimide Units for Specific Hydrolysis of Phosphate Mono- and Diesters in Two-Phase Solvent Systems (Cyclen = 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane)”, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2016**, *64* (5), 451-464 (DOI.org/10.1248/cpb.c15-01014) (査読有).
14. Sarvendra Kumar, Yosuke Hisamatsu, Yusuke Tamaki, Osamu Ishitani, and Shin Aoki, “Design and Synthesis of Heteroleptic Cyclometalated Iridium(III) Complexes Containing Quinoline-type Ligands that Exhibit Dual Phosphorescence”, *Inorganic Chemistry*, **2016**, *55* (8), 3829-3843 (DOI: 10.1021/acs.inorgchem.5b02872) (査読有).
15. Atsushi Matsumoto, Shin Aoki, Hayato Ohwada, “Comparison of Random forest and SVM for Raw Data in Drug Discovery: Prediction of Radiation Protection and Toxicity Case Study”, *International Journal of Machine Learning and Computing*, **2016**, *6* (2), 145-148. (DOI: 10.18178/ijmlc.2016.6.2.589) (査読有).
16. Tomohiro Tanaka, Rikita Araki, Takaomi Saido, Ryo Abe, and Shin Aoki, “<sup>11</sup>B NMR/MRI Sensing of Copper(II) Ions In Vitro by the Decomposition of a Hybrid Compound of a *nido-o*-Carborane and a Metal Chelator.” *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2016**, (20), 3330-3337 (DOI: 10.1002/ejic.201600346) (査読有).
17. Yosuke Hisamatsu, Nozomi Suzuki, Abdullarh-Al Masum, Ai Suzuki, Ryo Abe, Akira Sato, Sei-ichi Tanumra, and Shin Aoki, “Cationic Amphiphilic Tris-Cyclometalated Iridium(III) Complexes Induce Cancer Cell Death via Interaction with Ca<sup>2+</sup>-Calmodulin Complex” *Bioconjugate Chemistry*, **2017**, *28* (2), 507-523 (DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00627) (査読有).
18. Yuichi Tamura, Yosuke Hisamatsu, Sarvendra Kumar, Taiki Itoh, Kyouhei Sato, Reiko Kuroda, Shin Aoki, “Efficient Synthesis of Tris-Heteroleptic Iridium(III) Complexes Based on the Zn<sup>2+</sup>-Promoted Degradation of Tris-Cyclometalated Iridium (III) Complexes and Their Photophysical Properties” *Inorganic Chemistry*, **2017**, *56* (2), 812-833 (DOI: 10.1021/acs.inorgchem.6b02270) (査読有).
19. Yosuke Hisamatsu, Sarvendra Kumar, Shin Aoki, “Design and Synthesis of Tris-Heteroleptic Cyclometalated Iridium(III) Complexes Consisting of Three Different Nonsymmetric Ligands Based on Ligand-Selective Electrophilic Reactions via Interligand HOMO Hopping Phenomena”, *Inorganic Chemistry*, **2017**, *56* (2), 886-899 (DOI: 10.1021/acs.inorgchem.6b02519) (査読有).
20. Tomohiro Tanaka, Yasuhiro Sawamoto, and Shin Aoki, “Concise and Versatile Synthesis of Sulfoquinovosyl Acyl Glycerol Derivatives for Biological Applications” *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2017**, *65* (6), 566-572 (DOI: org/10.1248/cpb.c17-00135) (査読有).

{ 学会発表 } (計 11 件)

1. Design, Synthesis and Evaluation of <sup>11</sup>B NMR Probes of d-Block Metal Ions, Yukiko Nishiura, Yosuke Hisamatsu, Tomohiro Tanaka, Toshihiro Suzuki, Ryo Abe, and Shin Aoki, 26th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2014)、平成 26(2014)年 7 月

13-18 日, Sapporo, Roiton Sapporo, Japan (Poster presentation)

2. Design and, Synthesis of o-Carborane Derivatives as  $^{11}\text{B}$  NMR Probes of d-Block Metal Ions, Yukiko Nishiura, Tomohiro Tanaka, Yosuke Hisamatsu, and Shin Aoki, 3rd International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2014 (iPoPS2014), 平成 26(2014)年 8 月 11~12 日, Puncak Alam, Malaysia (Poster presentation)

3. o-carborane を有する金属検出用  $^{11}\text{B}$  NMR プロブの設計・合成と機能評価、西浦由紀子、田中智博、久松洋介、青木伸、第 56 回日本薬学会関東支部大会、平成 26(2014)年 10 月 4 日、東京都(昭和薬大)(口頭発表)

4. 銅イオンによる o-carborane 分解反応の発見とそれを応用した  $^{11}\text{B}$  NMR プロブの設計と合成、田中智博、西浦由希子、荒木力太、西道隆臣、安部良、青木伸、第 25 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、平成 27(2015)年 5 月 30-31 日、長崎市(長崎大学)(口頭発表)

5. o-carborane 分解反応に基づく金属イオン検出のための  $^{11}\text{B}$  NMR/MRI プロブの設計、合成と反応性評価、田中智博、西浦由希子、荒木力太、西道隆臣、安部良、青木伸、日本ケミカルバイオロジー学会第 10 回年会、平成 27(2015)年 6 月 10-12 日、仙台市(東北大学)(口頭発表)

6. 疾病の診断と治療のための有機・無機システムの設計と構築 - 東京理科大学における異分野連携 -、青木伸、第 57 回日本薬学会関東支部大会、平成 27(2015)年 9 月 12 日、東京(日本大学薬学部)(招待講演)

7. o-carborane 分解反応に基づく銅イオン検出のための  $^{11}\text{B}$  NMR/MRI プロブの設計、合成と反応性評価、田中智博、西浦由希子、田村佳、荒木力太、西道隆臣、安部良、青木伸、第 57 回日本薬学会関東支部大会、平成 27(2015)年 9 月 12 日、東京(日本大学薬学部)(口頭発表)

8. Finding of deboration reaction of ortho-carborane derivatives catalyzed by metal ions and its application to  $^{11}\text{B}$  NMR probes, Tomohiro Tanaka, Yukiko Nishiura, Rikita Araki, Takaomi Saido, Ryo Abe, Shin Aoki, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACICHEM2015), 平成 27(2015)年 12 月 15-20 日, Honolulu, Hawaii, U.S.A., (Oral presentation)

10. Finding of deboration reaction of ortho-carborane derivatives catalyzed by metal ions and its application to  $^{11}\text{B}$  NMR probes, Tomohiro Tanaka, Yukiko Nishiura, Rikita Araki, Takaomi Saido, Ryo Abe, and Shin Aoki, 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2016 (iPoPS2016) 平成 28(2016)年 2 月 27~28 日, Tokyo University of Science, Noda, Japan, (Invited lecture)

11.  $^{11}\text{B}$  NMR/MRI による銅イオン検出のため

のキレーター導入型 o-carborane プロブの設計、合成及び反応性評価、田中智博、荒木力太、西道隆臣、安部良、青木伸、日本薬学会第 137 年会、平成 28(2016)年 3 月 27-29 日、横浜市(パシフィコ横浜)(口頭発表)

〔図書〕(計 6 件)

1. Supramolecular Host and Catalysts Formed by the Synergistic Molecular Assembly of Multinuclear Zinc(II) Complexes in Aqueous Solution, Shin Aoki, Mohd Zulkefeli, Yosuke Hisamatsu, and Masanori Kitamura in *Synergy in Supramolecular Chemistry*, 2015, pp 33-56 (Tatsuya Nabeshima, Ed., CRC, Boca Raton).
2. マクマリー生物有機化学 基礎化学編 第 4 版(原書第 7 版)”(邦訳)菅原二三男監訳、丸善, 2015, pp 226-267.
3. Evolution of  $\text{Zn}^{\text{II}}$ -Macrocyclic Polyamines to Biological Probes and Supramolecular Assembly Elements, Eiichi Kimura, Tohru Koike, and Shin Aoki, in *Macrocyclic and Supramolecular Chemistry: How Izatt-Christensen Award Winners Shaped the Field*, 2016, pp 417-445 (Reed M. Izatt, Ed., John Wiley & Sons).
4. Robert R. Crichton “生物無機化学”(邦訳)塩谷光彦監訳、東京化学同人, 2016, pp 175-188.
5. スタンダード薬学シリーズ II 3 “化学系薬学 II. 生体分子・医薬品の化学による理解”日本薬学会編、東京化学同人, 2016, pp 26-50.
6. 錯体化学会編、三共出版, 2016, pp. 364-397 (総ページ数 535)

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

1. 名称: イリジウム錯体化合物及びイリジウム錯体化合物の製造方法  
発明者: 青木伸、サーベンドラ クマール、久松洋介、田村裕一  
権利者: 東京理科大学  
種類: 特許  
番号: 特願 2015-247777  
出願年月日: 平成 26(2015)年 12 月 18 日  
国内外の別: 国内
2. 名称: 細胞分離方法及び細胞分離装置  
発明者: 青木伸、安盛敦雄  
権利者: 東京理科大学  
種類: 特許  
番号: 特願 2016-165889  
出願年月日: 平成 28(2016)年 8 月 26 日出願  
国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

青木 伸 (AOKI SHIN)  
東京理科大学・薬学部・教授  
研究者番号：00222472

##### (2) 研究分担者

小野 公二 (ONO KOJI)  
京都大学・原子炉実験所・教授  
研究者番号：90122407

西道 隆臣 (SAIDO TAKAOMI)  
理化学研究所・脳科学総合研究センター・  
チームリーダー  
研究者番号：80205690

安部 良 (ABE RYO)  
東京理科大学・生命医科学研究所・教授  
研究者番号：20159453

##### (3) 連携研究者

久松 洋介 (HISAMATSU YOSUKE)  
東京理科大学・薬学部・助教  
研究者番号：80587270

##### (4) 研究協力者

( )