

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：13801

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03086

研究課題名(和文)電子移動制御に基づく長波長応答性がん選択的光増感剤の創成

研究課題名(英文)Development of porphyrin photosensitizers for photodynamic therapy

研究代表者

平川 和貴 (HIRAKAWA, Kazutaka)

静岡大学・工学部・教授

研究者番号：60324513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 8,300,000円

研究成果の概要(和文)：薬剤投与と可視光照射で行う光線力学的療法は、低侵襲的ながんを治療できるが、従来薬は酸素を必要とし、低酸素のがんには効果が低かった。そこで、新規P(V)ポルフィリン光増感剤を合成し、組織透過性が高い長波長可視光照射下で酸素に依存しない電子移動を介するタンパク質の酸化損傷を証明した。また、がん細胞選択的な光毒性と担がんマウスへの抗腫瘍効果を確認した。さらに、P(V)ポルフィリンの自己会合と解離を利用した活性制御でターゲット選択的な光増感剤となる可能性を示し、pHで酸化還元電位が変わる電子ドナーを導入してがん細胞内のような弱酸性条件でのみ生体分子を光酸化損傷する活性をもつ光増感剤を創成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

電子移動でがん細胞に酸化ダメージを与えるP(V)ポルフィリン光増感剤を合成し、新しい概念の光治療を提唱した。合成したP(V)ポルフィリンは、がん細胞選択性に優れるが、分子修飾によりターゲット選択性の向上やがん細胞内のような弱酸性環境での活性制御にも成功した。我が国は、超高齢社会となつて久しく、止血が困難なために手術できない患者が増加している。低侵襲ながん治療が重要であり、その代表例といえる放射線治療等は、大掛かりな医療設備が必要で高額である。本研究の成果は、簡便で低コストな光線力学的療法の従来課題を克服したことであり、新たな低侵襲がん治療法の実現と普及へつながる可能性をもつ。

研究成果の概要(英文)：Photodynamic therapy is less-invasive treatment for cancer. A less-toxic administered photosensitizers induce oxidative damage to biomacromolecules under visible-light irradiation, resulting in necrosis or apoptosis of cancer cells. However, the traditional photosensitizers require oxygen and their effects are restricted under hypoxia. To solve this problem, novel P(V)porphyrin photosensitizers were designed and synthesized. These P(V)porphyrins could photosensitize the protein oxidation through electron transfer. Cancer-selective photocytotoxicity and a significant photodynamic effect on a mouse tumor model by these P(V)porphyrins were demonstrated. By the substitution of the axial ligand of P(V)porphyrins, the target-selective photooxidation through the self-aggregation was possible. In addition, using the pyridyl moiety as an electron donor, the photosensitizing activity of P(V)porphyrins could be controlled by pH to realize the selective treatment of the acidic cancer cells.

研究分野：光化学

キーワード：光線力学的療法 光増感剤 がん治療 ポルフィリン 電子移動 活性制御 一重項酸素 タンパク質 損傷

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国は、超高齢社会となって久しく、手術で切除すれば、完治が見込まれるがんでも、止血が困難なために手術できないがん患者が増加している。そこで、低侵襲ながん治療が重要であるが、その代表例といえる放射線治療等は、大掛かりな医療設備が必要で高額である。一方、光化学反応を利用する光線力学的療法は、比較的簡便な機器で施術できるため、どこでも治療可能かつ低コストである。一部の早期がん(子宮頸部がん、肺がん、胃がん、食道がん、脳腫瘍)を完治した例も多い。しかし、治療効果に課題があり、代表者は、治療原理となるメカニズムの根本的な見直しとがん細胞選択性の向上により、課題解決に挑戦してきた。

(2) 光線力学的療法の手順は次の通りである。

・暗所で無害な光増感剤(ポルフィリン誘導体)を静脈注射で投与

・内視鏡付属の光ファイバーで光増感剤が取り込まれた腫瘍部位に可視光(例:664 nm)照射

・光増感反応でがん細胞内生体分子に酸化ダメージを与え、がん細胞の壊死またはアポトーシスが引き起こされる。

そして、研究開始当初から、下記の課題があった。

・光増感剤の作用機序は、活性酸素の一種である一重項酸素($^1\text{O}_2$)による生体分子の酸化損傷である。しかし、腫瘍内はもともと低酸素であり、光増感剤と光が届いても、特に酸素が少ない深部がんには効かない。

・光線過敏(唯一の副作用)のため、光増感剤が体外へ排出されるまで暗室で入院(2~4週間)しなければならず、患者の精神的負担が大きい。そのため、治療を諦める場合もある。

以上の課題を解決できれば、安全かつ簡便、低コストで優れた低侵襲治療となるが、従来の活性酸素機構を利用する光増感剤の研究が主であり、手詰まり感があった。

2. 研究の目的

(1) 代表者は、酸素がなくても電子移動で生体分子に酸化ダメージを与える光増感剤を合成し、効果を証明してきた。ポルフィリンの中心にリンを配位した P(V)ポルフィリンが生体分子を電子移動で直接酸化できることを明らかにしている。エネルギーが小さい長波長可視光による励起では電子移動は起こりにくいが、P(V)ポルフィリンの電子状態では可能であることを証明した。しかし、これまでの P(V)ポルフィリンが有効に吸収できる波長は 630 nm 程度までであり、「生体の窓」といわれ、血液等の吸収に阻害されない治療に有効な波長域(650~900 nm)に達しなかった。吸収波長の長波長化により電子移動酸化は起こりにくくなるが、その長波長化の限界波長を実験で明らかにすることを目的とした。

(2) 次に、がん選択的に作用する光増感剤の創成を目的とした。特に、がん細胞内は、解糖系のグルコース代謝亢進に伴う乳酸の増加でわずかに低 pH である。主にこの環境を利用して、水素イオン濃度による光増感剤の活性制御を行い、さらに、分子設計の指針を明らかにした。

3. 研究の方法

(1) ポルフィリンの中心原子としてリンを配位した P(V)ポルフィリンを設計し、合成した。P(V)ポルフィリンの置換基を変えると、電子状態を制御でき、吸収波長を長波長側にシフトすることもできる。このとき、同時に酸化還元電位が変わり、電子移動による酸化能力が低下する可能性がある。置換基の種類と導入部位を替えた P(V)ポルフィリンを密度汎関数法による計算で設計し、定法に従って合成した。

(2) はじめに P(V)ポルフィリンの親水性と疎水性のバランスを利用したがん細胞認識の違いや、自己会合状態(活性 OFF)と解離状態(活性 ON)による活性制御に挑戦した。次に、電子移動が、外部の環境で制御できることに着目した。これまで、溶媒の pH による P(V)ポルフィリンの電子移動制御に成功している。がん細胞内の pH が正常細胞よりわずかに低いことと、がん細胞のリソソームに取り込まれると pH 4.7 程度の弱酸性の環境となるため、低 pH でスイッチが入る光増感剤を設計すればがん細胞選択的な光増感剤の開発が可能と考えられる。そこで、pH で電子ドナー性が変わる置換基を P(V)ポルフィリンへ導入した光増感剤を設計し、合成した。

(3) 上記(1)および(2)で合成した P(V)ポルフィリン光増感剤の光化学的および電気化学的物性(吸収波長、励起エネルギー、励起状態の寿命、 $^1\text{O}_2$ 生成量子収率、酸化還元電位)を評価した。次にターゲットとなる生体高分子のモデルとして水溶性タンパク質のヒト血清アルブミン(HSA)と P(V)ポルフィリンの相互作用を評価し、光照射下でアミノ酸残基の酸化損傷を評価した。研究分担者機関等において、培養細胞レベルおよび動物実験(マウス)レベルで P(V)ポルフィリン光増感剤の作用を検証した。

4. 研究成果

(1) 長波長応答型 P(V)ポルフィリン光増感剤によるがん細胞選択的光毒性

合成したポルフィリン光増感剤(図1)は、NMR と質量分析で確認し、上記の物性評価を行った。テトラフェニルポルフィリン P(V)錯体のフェニル基への置換基導入で応答波長と酸化還元電位の関係性を評価したところ、電子移動酸化活性を維持可能な長波長応答性の向上には、パラ位へのアルコキシ基導入が最も効果的であった。そこで、ポルフィリンメソ位に結合しているフェニル基のパラ位にメトキシ基を導入すると、吸収波長(応答波長)は 660 nm まで延長することが可能となった。光増感反応による $^1\text{O}_2$ 生成を近赤外発光の測定で評価したところ、量子収率

は、メチレンブルー (0.52) を基準とした場合、リン酸緩衝液中で 0.8 以上あり、酸素が十分な環境では従来の¹O₂機構も活用できることを確認した。

P(V)ポルフィリン光増感剤と水溶性タンパク質の HSA をリン酸緩衝液中で混合すると、長波長シフトしたことから、相互作用を確認した。この実験条件では、HSA の疎水ポケットに結合した光増感剤によるアミノ酸残基の酸化損傷を評価可能である。この条件で、発光ダイオード (中心波長: 659 nm、2 mW cm⁻²) を用いて照射した。HSA のトリプトファン残基の酸化損傷を自家蛍光測定で評価したところ、照射時間依存的に損傷が確認された。図 1 の光増感剤のうち、EGP(V)TMPP では、¹O₂ 消去剤のアジ化ナトリウムの効果の解析から、¹O₂ 機構と電子移動機構が同程度ずつ寄与していることが示された。CLP(V)TMPP と MEP(V)TMPP では、アジ化ナトリウムによる損傷抑制効果が認められず、電子移動機構が支配的であることが示された。光増感剤の励起エネルギーと酸化還元電位から見積もった電子移動のギブズエネルギーは、トリプトファン残基の電子移動酸化が十分可能であることを示した。また、光増感剤の蛍光寿命は、HSA との相互作用で短縮された成分が観測されたことから、ポルフィリンの励起一重項状態 (S₁ 状態) が HSA の電子移動酸化を引き起していることが示唆された。さらに HeLa 細胞と皮膚角化細胞に対する細胞光毒性を確認した。HeLa 細胞では、MEP(V)TMPP で半致死量 0.7 nM と強い光毒性が観測された。また、皮膚角化細胞では、半致死量 44 nM 程度と評価された。皮膚角化細胞に光毒性をもたらす条件でも DNA 損傷は少なく、正常細胞をがん化するリスクは低いと考えられた。

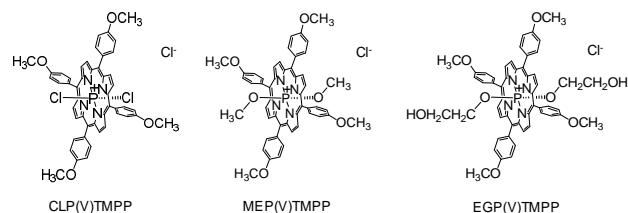


図 1 長波長応答型 P(V)ポルフィリン光増感剤

CLP(V)TMPP では、HeLa 細胞に対して、半致死量 57 nM と評価された。MEP(V)TMPP に比べると相対的に低いが、十分な光毒性である。さらに、CLP(V)TMPP は、皮膚角化細胞には、全く光毒性を示さなかった。現在のところ、細胞との相互作用 (取り込み) の違いで説明できると考えられる。この結果は、CLP(V)TMPP が、がん細胞選択的に作用する光増感剤であることを示している。さらに、HeLa 細胞由来の担がんマウスにおいて、光線力学活性を評価したところ、CLP(V)TMPP は、従来薬のタラポルフィンナトリウムと同等以上の効果を示した。

これら新規の P(V)ポルフィリン光増感剤では、比較的長波長の可視光に应答し、タンパク質を電子移動機構で酸化できることを確認した。長波長を利用する電子移動酸化反応は、低酸素状態のがんに対しても光線力学療法の治療効果向上に利用できる可能性が考えられる。さらに、がん細胞選択的な光毒性と担がんマウスへの治療効果を確認した。

(2) 自己会合と解離を利用する光増感剤の活性制御

次に、P(V)ポルフィリン中心リン原子の軸配位子として、上記ポルフィリンよりも多少疎水性が大きいエトキシ基をもつ分子 (EtP(V)TMPP) と電子移動促進の目的でフッ素を含むトリフルオロエトキシ基をもつ分子 (FEtP(V)TMPP) を合成した (図 2)。疎水性を大きくすることで自己会合 (濃度消光による活性 OFF) とタンパク質等の疎水性ターゲット認識による解離 (活性 ON) を原理とした活性制御への挑戦である。

エトキシ基へのフッ素導入は、ポルフィリンの酸化還元電位を下げ、電子移動にはエネルギー的に有利となった。¹O₂ 生成量子収率は、メチレンブルーを 0.52 とした場合、いずれも 0.8 を超えた。水溶液中で、いずれの P(V)ポルフィリンも自己会合し、励起状態の失活が促進された。吸収スペクトル変化から、HSA と P(V)ポルフィリンの相互作用を確認し、結合定数を見積もった。このとき、フッ素導入は、タンパク質との相互作用を結合定数で 10⁶ から 10⁵ オーダーへ 1 桁低下させることを明らかにした。HSA との相互作用でポルフィリンの自己会合状態は解かれ、疎水ポケットへ結合していく様子が分子力学シミュレーションでも示された。蛍光寿命は回復し、励起状態の光増感剤としての活性回復が示唆された。実際、可視光照射下で HSA のトリプトファン残基を酸化損傷した。HSA の光損傷は、アジ化ナトリウムにより抑制されたが、過剰量添加しても完全に抑制されず、電子移動機構の関与が示された。上記と同様にポルフィリンの蛍光寿命測定で、HSA の添加により短縮した成分が観測されたことから、S₁ 状態での電子移動が支持された。また、電子移動機構による損傷量子収率は、フッ素導入でむしろ大きく抑制されることが示された。これは、フッ素導入で、タンパク質との相互作用が阻害され、トリプトファンとの距離の効果で電子移動が不利になったことで説明された。

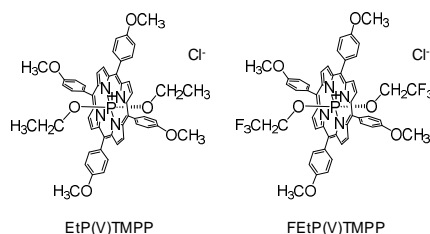


図 2 自己会合型 P(V)ポルフィリン

エトキシ基導入型ポルフィリンで、自己会合と解離による活性制御に成功した。フッ素の導入では、電子移動を促進できるが、ターゲットとの相互作用が抑制された。置換基の疎水性と親水性のバランスで P(V)ポルフィリンの光増感活性を制御できる可能性が示された。

(3) 疎水性 P(V)ポルフィリン光増感剤によるタンパク質光損傷

上記(2)のP(V)ポルフィリンにおける自己会合を利用した活性制御をヒントに疎水基(ブトキシ基)と親水基(エチレングリコキシ基)をもつ、光増感剤(P(V)TBPP)を合成し、光化学的物性ならびにHSAに対する光酸化損傷作用を蛍光法で評価した。吸収波長と酸化還元電位は、上記(1)と(2)の長波長応答型ポルフィリンとほとんど変わらなかった。P(V)TBPPによる $^1\text{O}_2$ 生成量子収率は、エタノール中で0.31と見積もられた。これまで報告された類似化合物と比較して小さな値であり、ポルフィリン分子自身による物理的な $^1\text{O}_2$ に対する消去作用が示唆された。リン酸緩衝液中でP(V)TBPPは、自己会合して励起状態が速やかに失活したが、HSAと混合すると、会合が解かれてHSAの疎水ポケットへの結合が示唆された。また、ブトキシ基の疎水性により、タンパク質の疎水ポケットへの相互作用促進を確認した。蛍光共鳴エネルギー移動法でHSA内部のトリプトファンからP(V)TBPPまでの平均距離を見積もると27 Å程度であった。一部の分子は、さらに近接している可能性も考えられる。電子移動は、ターゲットとの近接を要するため、相互作用の促進は電子移動酸化機構に有利と考えられる。上記と同様にP(V)TBPPへの光照射でHSAの損傷が確認された。また、 $^1\text{O}_2$ 消去剤を添加してもトリプトファン残基の損傷が観測され、電子移動機構で説明された。P(V)TBPPの蛍光寿命測定からも電子移動機構が支持された。P(V)TBPPの電子移動を介するHSA光酸化の量子収率は、上記(1)および(2)の光増感剤と同程度であった。

(4) pHによる電子ドナー導入型P(V)ポルフィリン光増感剤の活性制御

がん細胞内が解糖系のグルコース代謝亢進に伴う乳酸の増加でわずかに低pHであることを利用した光増感剤の活性制御に挑戦した。P(V)ポルフィリンの軸配位子上に電子ドナーとなる6-メチル-3-ピリジンメトキシ基を結合したPyrP(V)TMPP(図3)を設計、合成した。PyrP(V)TMPPは、長波長可視光を吸収できる上記のP(V)ポルフィリン誘導体を光増感部位としている。密度汎関数法による計算でピリジン部位がP(V)ポルフィリンに対して電子ドナーとして働き、酸性条件でプロトン化すると電子ドナー性が無くなることが示された。

PyrP(V)TMPPの蛍光寿命測定から、中性条件(pH 7.6)では、ピリジンからポルフィリン環への分子内電子移動が速度定数 $2.0 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ で起こることを明らかにした。蛍光量子収率のpH変化から、プロトン化したピリジン部位の $\text{p}K_a$ は、およそ7と見積もられた。PyrP(V)TMPPは、低pHにおいて分子内電子移動が抑制されることで、励起状態の寿命が延長し、設計通りの物性を確認した。PyrP(V)TMPPとHSAとの相互作用を明らかにするため、リン酸緩衝液中で結合定数を吸収スペクトル変化から求めた。また、ポルフィリン結合部位とトリプトファン残基からの距離を蛍光量子収率比より、蛍光共鳴エネルギー移動法で見積もった。酸性条件(pH 3.2)では、正電荷増加によるHSAの構造変化が考えられ、結合定数は小さくなったが、トリプトファンに近い位置までPyrP(V)TMPPが侵入できることが示唆された。可視光照射下でPyrP(V)TMPPがHSAを損傷することを確認し、 $^1\text{O}_2$ 生成機構および電子移動機構による損傷量子収率は、いずれもpH 7.6でむしろ大きくなった。PyrP(V)TMPPの光励起状態は、比較的中性に近い弱酸性領域で分子内電子移動消光の抑制により制御できたが、タンパク質損傷作用は低下した。電子移動消光は、pHの他、タンパク質がつくる疎水環境で抑制されること、さらには、タンパク質自身の構造変化が光損傷効率に影響したことで説明された。一方、PyrP(V)TMPPが直接結合しない生体分子であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)をターゲットにした場合には、設計通り、弱酸性下で光酸化損傷の効率が上昇した。

電子ドナーとしてメチルピリジンを軸配位子上に導入したP(V)ポルフィリンでは、設計通り、正常細胞とがん細胞のわずかなpHの違いを利用して活性制御できる可能性が溶液中の実験で証明された。疎水的なターゲットに結合すると、pHによらず抑制がONになることも示された。一方で強く相互作用しないターゲット生体分子では、設計通り、弱酸性下で活性がONとなることを確認した。

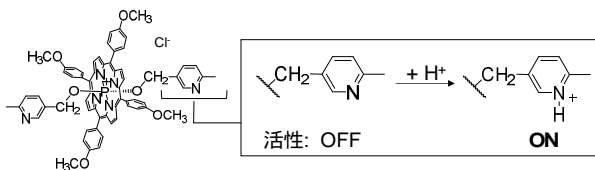


図3 pHによる光増感剤の活性制御

(5) pHによる電子ドナー導入型フリーベースポルフィリン光増感剤の活性制御

P(V)ポルフィリンではないが、水溶性に優れ、ある程度電子移動によるタンパク質損傷が可能な光増感剤であるテトラキス(N-メチル-4-ピリジニオ)ポルフィリン(TMPPyP)をベースとした光増感剤を設計、合成した。TMPPyPのN-メチルピリジン一つをpH応答型の電子ドナーとなるジメチルアニリンに置き換えた光増感剤(DMATMPyP)を合成した。吸収スペクトルの変化から、プロトン化したジメチルアニリン部位の $\text{p}K_a$ は4.6と見積もられた。密度汎関数法による計算と酸化還元電位の測定から、中性条件では、DMATMPyPの励起状態は分子内電子移動で失活するが、酸性条件では、電子ドナー性が低下することで活性が回復することが示された。中性条件(pH 7.6付近)では、蛍光量子収率(0.037) $^1\text{O}_2$ 生成量子収率(0.18)ともに比較的小さかったが、弱酸性条件(pH 3.2)では、それぞれ0.12および0.36に増大した。完全なOFF→ON制御ではないが、活性制御の原理を定性的に確認できた。HSAの光酸化を評価したところ、弱酸性条件では、HSAとDMATMPyPとの静的な相互作用が弱くなり、光損傷の量子収率は低下した。こ

れは、上記(4)の光増感剤でも観測された現象である。また、 $^1\text{O}_2$ 消去剤の添加で、中性条件におけるタンパク質損傷作用がほぼ完全に抑制されたが、弱酸性条件では抑制効果は12%であり、電子移動機構による酸化力は弱酸性下で向上することが示された。また、静的相互作用を無視できるターゲットとして、NADHの光酸化を評価したところ、反応初期の量子収率は中性条件に比べ酸性条件で6倍に上昇した。以上をまとめると、ジメチルアニリンを電子ドナーに用いたポルフィリン光増感剤のpHによる活性制御が定性的に可能であることが示された。

(6) 電子ドナー結合ポルフィリンの分子内高速電子移動の評価

亜鉛ポルフィリンは、がんの蛍光診断の他、光治療にも研究されている。蛍光診断においては、比較的短波長の青色光が用いられる。代表者らのこれまでの研究からも、青色光励起によって生じるポルフィリンの高い励起状態のエネルギーを利用した電子移動酸化が期待される。亜鉛ポルフィリンは、P(V)ポルフィリンに比べると S_1 状態における電子移動酸化力は小さいが、第二励起状態(S_2 状態)からは電子移動酸化力をもつ可能性がある。そこで、ポルフィリン光増感剤の基礎研究として、電子ドナーをメソ位に直結した亜鉛ポルフィリン誘導体(5-(9-フェナントリル)-10,15,20-トリス(4-ピリジル)ポルフィリン亜鉛錯体)を合成した。フェナントレンは、トリプトファンやチロシンなど、比較的酸化されやすい芳香族アミノ酸と同程度の電位で酸化される。密度汎関数法による計算でフェナントレン部位はポルフィリンの S_2 状態に対して電子ドナーとなるが S_1 状態からはエネルギー的に電子移動できないことが示された。ポルフィリンのソール励起(波長400 nm付近)により S_2 状態からの蛍光が観測された。その蛍光量子収率をフェナントレンを結合していないリファレンス化合物(テトラ(4-ピリジル)ポルフィリン亜鉛錯体)と比較すると明らかな消光が認められた。酸化還元電位と励起エネルギーから算出したギブズエネルギーから S_2 状態においてフェナントレンからの電子移動が可能なが示された。また、溶媒によっては、励起錯体(エキシプレックス)と帰属される発光が観測された。蛍光量子収率から電子移動およびエキシプレックス形成の量子収率を見積もると溶媒の極性依存性が認められた。極性環境では電子移動後、無複輻射失活が主に起こり、非極性環境では発光性のエキシプレックス形成が主に進行することが明らかになった。以上から、蛍光診断用の青色光照射で生じる亜鉛ポルフィリンの S_2 状態から生体分子を電子移動で酸化損傷できる可能性が示された。

(7) 結論

長波長応答性をもつP(V)ポルフィリンを合成し、波長650 nm以上の長波長可視光照射下で電子移動を介するタンパク質損傷を証明した。また、がん細胞選択的な光毒性や担がんマウスへの抗腫瘍活性を確認した。P(V)ポルフィリンは、自己会合と解離を利用して活性制御でき、ターゲット選択的な光増感剤に利用できる可能性がある。さらにpHで酸化還元電位が変わる電子ドナーを軸配位子として導入すると弱酸性で活性をもつ光増感剤となり、腫瘍やがん細胞内でのみ選択的に活性を示す光増感剤へ応用できる可能性が示された。また、P(V)ポルフィリンの他、フリーベースポルフィリンをベースにして、同様にpHで活性制御することができた。この他、蛍光診断用とされてきた亜鉛ポルフィリンも S_2 状態の強い酸化力を利用すれば、電子移動による生体分子損傷が可能なることを証明した。

<引用文献>

- 平川 和貴, 岡崎 茂俊, 村上 浩雄, 金山 尚裕, がん選択性と治療効果向上を志向した電子移動光増感剤, 日本レーザー医学会誌 (総説), 早期公開, DOI: 10.2530/jslsm.jslsm-40_0061.
- Kazutaka Hirakawa, Hironobu Umemoto, Ryo Kikuchi, Hiroki Yamaguchi, Yoshinobu Nishimura, Tatsuo Arai, Shigetoshi Okazaki, Hiroshi Segawa, Determination of singlet oxygen and electron transfer mediated mechanisms of photosensitized protein damage by phosphorus(V)porphyrins, *Chemical Research in Toxicology*, 2015, 28, 262–267.
- Kazutaka Hirakawa, Dongyan Ouyang, Yuko Ibuki, Shiho Hirohara, Shigetoshi Okazaki, Eiji Kono, Naohiro Kanayama, Jotaro Nakazaki, Hiroshi Segawa, Photosensitized protein-damaging activity, cytotoxicity, and antitumor effects of P(V)porphyrins using long-wavelength visible light through electron transfer, *Chemical Research in Toxicology*, 2018, 31, 371–379.
- Kazutaka Hirakawa, Ayaka Suzuki, Dongyan Ouyang, Shigetoshi Okazaki, Yuko Ibuki, Jotaro Nakazaki, Hiroshi Segawa, Controlled photodynamic action of axial fluorinated diethoxyP(V)tetrakis(p-methoxyphenyl)porphyrin through self-aggregation, *Chemical Research in Toxicology*, 2019, 32, 1638–1645.
- Kazutaka Hirakawa, Yusuke Onishi, Dongyan Ouyang, Hiroaki Horiuchi, Shigetoshi Okazaki, pH-Dependent photodynamic activity of bis(6-methyl-3-pyridylmethoxy)P(V)tetrakis(p-methoxyphenyl)porphyrin, *Chemical Physics Letters*, 746 (2020) 137315.
- Kazutaka Hirakawa, Yume Hosokawa, Yoshinobu Nishimura, Shigetoshi Okazaki, Relaxation process of S_2 excited zinc porphyrin through interaction with a directly connected phenanthryl group, *Chemical Physics Letters*, 732 (2019) 136652.
- Kazutaka Hirakawa, Keiko Saito, Hiroshi Segawa, Anomalously selective quenching of S_2 fluorescence from upper excited state of zinc 5-(1'-pyrenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin derivatives through intramolecular charge transfer state, *Journal of Physical Chemistry A*, 2009, 113, 8852–8856.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Hirakawa Kazutaka, Onishi Yusuke, Ouyang Dongyan, Horiuchi Hiroaki, Okazaki Shigetoshi	4. 巻 746
2. 論文標題 pH-Dependent photodynamic activity of bis(6-methyl-3-pyridylmethoxy)P(V)tetrakis(p-methoxyphenyl)porphyrin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Physics Letters	6. 最初と最後の頁 137315 ~ 137315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cplett.2020.137315	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 Hirakawa Kazutaka, Yamada Mariko, Okazaki Shigetoshi, Hamada Morihiko, Kobori Yasuhiro	4. 巻 41
2. 論文標題 Electrostatic Interaction with Anionic Polymer Activates Berberine Photosensitizer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Photomedicine and Photobiology	6. 最初と最後の頁 17 ~ 20
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 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 Hirakawa Kazutaka, Hosokawa Yume, Nishimura Yoshinobu, Okazaki Shigetoshi	4. 巻 732
2. 論文標題 Relaxation process of S2 excited zinc porphyrin through interaction with a directly connected phenanthryl group	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Physics Letters	6. 最初と最後の頁 136652 ~ 136652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cplett.2019.136652	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 Hirakawa Kazutaka, Suzuki Ayaka, Ouyang Dongyan, Okazaki Shigetoshi, Ibuki Yuko, Nakazaki Jotaro, Segawa Hiroshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Controlled Photodynamic Action of Axial Fluorinated DiethoxyP(V)tetrakis(p-methoxyphenyl)porphyrin through Self-Aggregation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Research in Toxicology	6. 最初と最後の頁 1638 ~ 1645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrestox.9b00172	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 Hirakawa Kazutaka, Kitagawa Akiko, Okazaki Shigetoshi, Ema Fumitoshi, Kobori Yasuhiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Photosensitizing Activity of Berberine-Cyclodextrin Inclusion Complexes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Photomedicine and Photobiology	6. 最初と最後の頁 7~10
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 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 Hirakawa Kazutaka, Okazaki Shigetoshi, Murakami Hirotake, Kanayama Naohiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Development of Cancer-Selective and Effective Photosensitizers through Electron Transfer Mechanism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nippon Laser Igakkaishi	6. 最初と最後の頁 0061~0061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2530/jslsm.jslsm-40_0061	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 Hirakawa Kazutaka, Ouyang Dongyan, Ibuki Yuko, Hirohara Shiho, Okazaki Shigetoshi, Kono Eiji, Kanayama Naohiro, Nakazaki Jotaro, Segawa Hiroshi	4. 巻 31
2. 論文標題 Photosensitized Protein-Damaging Activity, Cytotoxicity, and Antitumor Effects of P(V)porphyrins Using Long-Wavelength Visible Light through Electron Transfer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Research in Toxicology	6. 最初と最後の頁 371~379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrestox.8b00059	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 Myeong Eun Heo, Young-Ae Lee, Kazutaka Hirakawa, Shigetoshi Okazaki, Seog K. Kim, Dae Won Cho	4. 巻 20
2. 論文標題 Sequence selective photoinduced electron transfer of a pyrene-porphyrin dyad to DNA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 16386~16392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8cp01870g	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 Hiroaki Horiuchi, Masataka Isogai, Kazutaka Hirakawa, Tetsuo Okutsu	4. 巻 3
2. 論文標題 Improvement of the ON/OFF switching performance of a pH-activatable porphyrin derivative by the introduction of phosphorus(V)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemPhotoChem	6. 最初と最後の頁 138 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cptc.201800248	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 Hirakawa Kazutaka, Murata Atsushi	4. 巻 188
2. 論文標題 Photosensitized oxidation of nicotinamide adenine dinucleotide by diethoxyphosphorus(V)tetraphenylporphyrin and its fluorinated derivative: Possibility of chain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy	6. 最初と最後の頁 640 ~ 646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.saa.2017.07.055	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 Ouyang Dongyan, Hirakawa Kazutaka	4. 巻 175
2. 論文標題 Photosensitized enzyme deactivation and protein oxidation by axial-substituted phosphorus(V) tetraphenylporphyrins	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology	6. 最初と最後の頁 125 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphotobiol.2017.08.036	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 Lee Hyun Suk, Han Ji Hoon, Park Jin Ha, Heo Myeong Eun, Hirakawa Kazutaka, Kim Seog K., Cho Dae Won	4. 巻 19
2. 論文標題 Relationship between the photoinduced electron transfer and binding modes of a pyrene-porphyrin dyad to DNA	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Phys. Chem. Chem. Phys.	6. 最初と最後の頁 27123 ~ 27131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c7cp05211a	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 Hirakawa Kazutaka, Murata Atsushi, Okazaki Shigetoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Photosensitized biomolecule oxidation activity of ethoxy and fluoroethoxyP(V)porphyrins: a mini-review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Photomedicine and Photobiology	6. 最初と最後の頁 19~20
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 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 -

〔学会発表〕 計41件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 平川和貴, 野村怜太, 西村賢宣, 岡崎茂俊, 濱田守彦, 小堀康博
2. 発表標題 リン-フリーベースポルフィリン5量体における励起エネルギー移動と電荷分離
3. 学会等名 日本化学会申込第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinya Yamaoka, Yusuke Onishi, Kazutaka Hirakawa
2. 発表標題 Protein photodamaging effect of P(V)tetrakis(4-chlorophenyl)porphyrin derivatives
3. 学会等名 日本化学会申込第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平川和貴
2. 発表標題 電子移動とラジカル連鎖反応による生体分子の酸化損傷
3. 学会等名 超領域研究会第4回研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平川和貴
2. 発表標題 Cancer-selective photodynamic action of porphyrin P(V) complexes
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Biomedical Engineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Onishi、Kazutaka Hirakawa
2. 発表標題 Biomolecule-photodamaging mechanism of pH-dependent P(V)porphyrins for photodynamic therapy
3. 学会等名 第24回静岡健康・長寿学術フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryota Inoue、Kazutaka Hirakawa
2. 発表標題 Photophysical properties of P(V)porphyrin multimer: possibility of the application to cancer therapy
3. 学会等名 第24回静岡健康・長寿学術フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuho Mori、Kazutaka Hirakawa
2. 発表標題 Mechanism of biomolecule oxidation by phenothiazine derivatives as antibacterial photodynamic therapy agents
3. 学会等名 第24回静岡健康・長寿学術フォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平川和貴、岡崎茂俊、平野達、中崎城太郎、瀬川浩司
2. 発表標題 電子移動でタンパク質に酸化ダメージを与えるポルフィリン光感受性物質の開発
3. 学会等名 第40回日本レーザー医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平川和貴
2. 発表標題 電子移動で生体分子を酸化する長波長応答ポルフィリン光感受性薬剤
3. 学会等名 第29回日本光線力学学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平川和貴、平野達、野坂芳雄、中崎城太郎、瀬川浩司
2. 発表標題 疎水基および親水基をもつ長波長応答P(V)ポルフィリン光増感剤の活性評価
3. 学会等名 第29回日本光線力学学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀内宏明、磯貝将孝、平川和貴、奥津哲夫
2. 発表標題 光線力学療法への応用を志向したpH応答性リン(V)光増感剤の開発
3. 学会等名 第29回日本光線力学学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平川和貴、三宅大騎、松井智紀、平野達、野坂芳雄、中崎城太郎、瀬川浩司
2. 発表標題 テトラキス(4-アルコキシフェニル)ポルフィリンP(V)錯体の電子移動を介する光線力学活性
3. 学会等名 2019年光化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平川和貴、高井俊介、堀内宏明、岡崎茂俊
2. 発表標題 pH依存性を示す電子ドナー結合水溶性ポルフィリンの光化学的生体分子損傷作用
3. 学会等名 第41回日本光医学・光生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平川和貴
2. 発表標題 Relaxation of S2 Excited meso-Phenanthrylporphyrin Zinc Complex
3. 学会等名 International Conference on Photocatalysis and Photoenergy 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大西悠介、欧陽東彦、堀内宏明、岡崎茂俊、平川和貴
2. 発表標題 pH応答性をもつP(V)ポルフィリン光増感剤の合成およびタンパク質光損傷作用の評価
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平川和貴
2. 発表標題 がんの光線治療における電子移動酸化機構の有効性
3. 学会等名 放射科学が切り拓くグリーン・エネルギー超領域科学研究第三回研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平川和貴、歐陽東彦、伊吹裕子、廣原志保、岡崎茂俊、河野栄治、金山尚裕、中崎城太郎、瀬川浩司
2. 発表標題 長波長応答型ポルフィリンP(V)錯体のがん選択的光増感作用
3. 学会等名 第28回日本光線力学学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平川和貴
2. 発表標題 純溶液系光増感反応における増感剤濃度の重要性
3. 学会等名 レーザーウィーク in Tokyo（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuho Mori、Kazutaka Hirakawa
2. 発表標題 Fundamental study of physical sterilization: Oxidation mechanism of NADH by phenothiazine photosensitizers
3. 学会等名 第23回静岡健康・長寿学術フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoki Matsui、Daiki Miyake、Shigetoshi Okazaki、Kazutaka Hirakawa
2. 発表標題 Evaluation of photochemical properties of tetrakis(o,p-dimethoxyphenyl)porphyrin Zn and P complexes for cancer therapy
3. 学会等名 第23回静岡健康・長寿学術フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mariko Yamada、Kazutaka Hirakawa
2. 発表標題 Activation of photodynamic character of berberine through interaction with anionic polymer
3. 学会等名 第23回静岡健康・長寿学術フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke Onishi、Dongyan Ouyang、Hiroaki Horiuchi、Shigetoshi Okazaki、Kazutaka Hirakawa
2. 発表標題 Fundamental study of pH-dependent P(V)porphyrins for cancer-selective photodynamic therapy
3. 学会等名 第23回静岡健康・長寿学術フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoki Matsui、Kazutaka Hirakawa
2. 発表標題 Protein photodamaging effect of fluorinated zinc porphyrins
3. 学会等名 第23回静岡健康・長寿学術フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryota Inoue, Ryota Nomura, Shigetoshi Okazaki, Kazutaka Hirakawa
2. 発表標題 Synthesis and photochemical property evaluation of axial substituted P(V)porphyrin for cancer treatment
3. 学会等名 第23回静岡健康・長寿学術フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平川和貴
2. 発表標題 Cancer-selective photodynamic action of phosphorus(V)-porphyrin derivatives
3. 学会等名 14th Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience-2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大西悠介、欧陽東彦、堀内宏明、岡崎茂俊、平川和貴
2. 発表標題 電子ドナー結合P(V)テトラキス(4-メトキシフェニル)ポルフィリンが示す光増感活性のpH依存性
3. 学会等名 2018年光化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀内宏明、磯貝将孝、田島和哉、平川和貴、奥津哲夫
2. 発表標題 pH応答性ポルフィリン誘導体のON/OFFスイッチング特性の改良
3. 学会等名 2018年光化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平川和貴、北川暁子、岡崎茂俊、江間文俊、小堀康博
2. 発表標題 シクロデキストリンに包接したアルカロイド-ベルベリン類の光増感活性
3. 学会等名 第40回日本光医学・光生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀内宏明、磯貝将孝、平川和貴、奥津哲夫
2. 発表標題 光線力学療法への応用を志向したpH応答性リン(V)ポルフィリンの開発
3. 学会等名 第40回日本光医学・光生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平川和貴
2. 発表標題 Effects of association between porphyrin photosensitizers and human serum albumin on its oxidative damage by singlet oxygen
3. 学会等名 The 13th Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience-2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平川和貴、鈴木彩加、欧陽東彦、岡崎茂俊、中崎城太郎、瀬川浩司
2. 発表標題 長波長応答P(V)ポルフィリン光増感剤によるタンパク質損傷：フッ素導入軸配位子の効果
3. 学会等名 2017年光化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 欧陽東彦、三宅大騎、岡崎茂俊、平川和貴
2. 発表標題 Photosensitized oxidative damage of tyrosinase by phosphorus(V) porphyrin complexes
3. 学会等名 2017年光化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野村怜太、欧陽東彦、岡崎茂俊、平川和貴
2. 発表標題 P(V)テトラキス(p-メトキシフェニル)ポルフィリン シクロデキストリン包接錯体による光増感タンパク質損傷
3. 学会等名 2017年光化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀内宏明、磯貝将孝、平原阿槻、平川和貴、奥津哲夫
2. 発表標題 光線力学療法への応用を志向したpH応答性光増感剤の開発
3. 学会等名 2017年光化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 磯貝将孝、堀内宏明、平川和貴、奥津哲夫
2. 発表標題 PDTにおける光副作用の抑制を目指したpH応答性リンポルフィリンの研究
3. 学会等名 2017年光化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平川和貴、村田惇、岡崎茂俊
2. 発表標題 リンポルフィリンの光増感作用によるNADHの酸化分解
3. 学会等名 第39回日本光医学・光生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平川和貴、石川貴也、岡崎茂俊
2. 発表標題 メチレンブルーおよび類似色素による生体分子の光損傷機構
3. 学会等名 第27回日本光線力学学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ryota Nomura, Dongyan Ouyang, Shigetoshi Okazaki, Kazutaka Hirakawa
2. 発表標題 Effect of inclusion complex formation with cyclodextrin on photodynamic activity of P(V)porphyrin
3. 学会等名 The 22th Shizuoka Forum on Health and Longevity
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akiko Kitagawa, Kazutaka Hirakawa
2. 発表標題 Activation of natural potential photosensitizer berberine by inclusion complexation with cyclodextrin
3. 学会等名 The 22th Shizuoka Forum on Health and Longevity
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平川和貴
2. 発表標題 活性酸素およびラジカルによるDNAの酸化損傷
3. 学会等名 超領域研究「放射科学が切り拓くグリーン・エネルギー超領域科学研究」第二回研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀内宏明、磯貝将孝、平川和貴、奥津哲夫
2. 発表標題 pH応答性リン(V)ポルフィリン誘導体の光増感特性
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Kazutaka Hirakawa, Filip Cristiana, Abdurrahim Kocyigit, Nina Filip, Hui Xu, Teppei Takeshima, Patricia Siques, Chanchai Boonla, Giulia Guerriero	4. 発行年 2018年
2. 出版社 InTech Open	5. 総ページ数 206
3. 書名 Reactive Oxygen Species (ROS) in Living Cells	

1. 著者名 Sabina Galiniak, David Aebisher, Kazutaka Hirakawa, Dorota Bartusik-Aebisher	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Nova Science Publishers	5. 総ページ数 120
3. 書名 Human Serum Albumin: Structure, Binding and Activity	

1. 著者名 Cristiana Filip、Elena Albu、Kazutaka Hirakawa	4. 発行年 2018年
2. 出版社 InTech Open	5. 総ページ数 244
3. 書名 Reactive Oxygen Species in Living Cells	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>静岡大学工学部化学バイオ工学科平川研究室ホームページ https://wpp.shizuoka.ac.jp/hirakawa/</p>
--

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	村上 浩雄 (MURAKAMI Hirotake) (10432212)	浜松医科大学・医学部附属病院・助教 (13802)	
研究分担者	金山 尚裕 (KANAYAMA Naohiro) (70204550)	浜松医科大学・医学部・副学長 (13802)	
研究協力者	岡崎 茂俊 (OKAZAKI Shigetoshi) (50394002)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・特任教授 (13802)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	瀬川 浩司 (SEGAWA Hiroshi) (50216511)	東京大学・総合文化研究科・教授 (12601)	
研究協力者	大槻 高史 (OHTSUKI Takashi) (80321735)	岡山大学・自然科学研究科・教授 (15301)	