

令和 4 年 8 月 29 日現在

機関番号：14602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K05161

研究課題名(和文) 医工連携による次世代先端光医療用腫瘍選択性生命系色素ハイブリッド貴金属錯体の開発

研究課題名(英文) Development of Hybrid Metal Complexes of Natural Product-derived Dyes Having Tumor Targeting Ability for the Next- Generation Advanced Medical Care

研究代表者

矢野 重信 (Yano, Shigenobu)

奈良女子大学・大和・紀伊半島学研究所・協力研究員

研究者番号：60011186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：高齢化社会を迎えるわが国では、患者に負荷の少ない低侵襲性の医療の発展が強く望まれている。このような観点から本研究では、(1) 癌組織間質腫瘍会合性マクロファージ(TAM)標的用光増感剤の開発、(2) 水溶性光増感剤の開発、(3) 白金およびパラジウム導入糖連結クロリンの合成を行った。それらの機能評価および予備的前臨床試験の結果、次世代先端医療用としての実用展開が期待される高性能な化合物であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国では、高齢化社会の進展に伴い、癌患者数が増加の一途を辿っており、低侵襲性の、QOLの低下を招かない癌治療が切望されている。光線力学療法(Photodynamic Therapy: PDT)とは、癌細胞内部に光感受性物質を蓄積させ、これに特定波長の光線を照射し、それにより惹起する活性酸素で癌細胞を選択的に破壊する治療法である。本研究ではPDT用の新規光増感剤を開発した。それらの機能評価の結果、次世代先端医療用としての実用展開が期待される高性能な化合物であることが明らかとなり、極めて意義深い結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：In Japan, which is facing an aging society, the development of minimally invasive medical care with less burden on patients is strongly desired. We have succeeded in synthesis and characterization of sugar-conjugated photo sensitizers having tumor targeting ability for photodynamic therapy which might be available for next-generation advanced medical care.

研究分野：錯体化学

キーワード：医療 光線力学療法 光増感剤 生命系色素 糖 金属錯体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

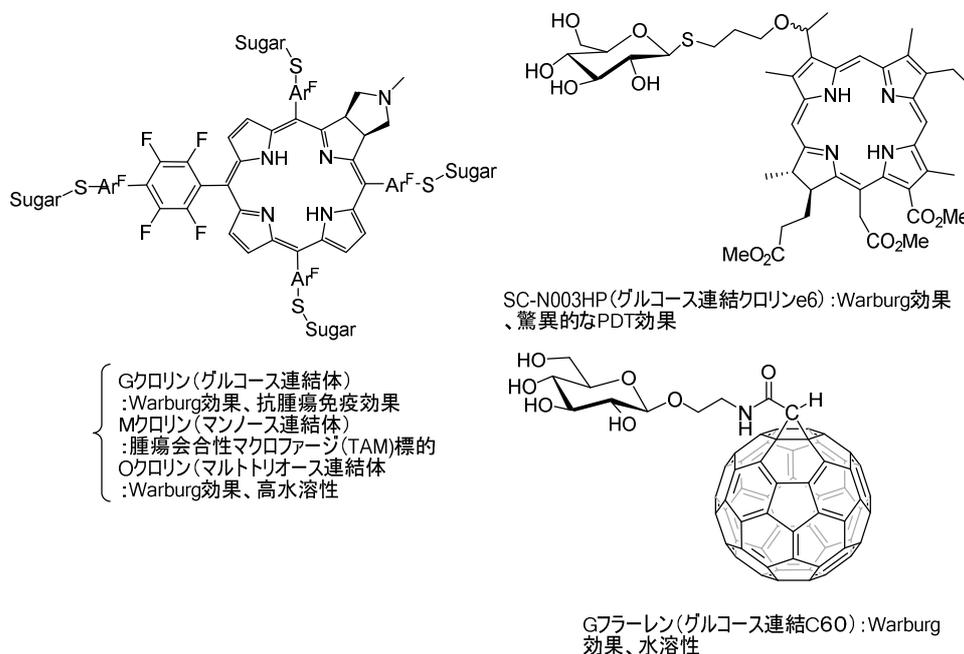
1. 研究開始当初の背景

我が国では、高齢化社会の進展に伴い、癌患者数が増加の一途を辿っており、低侵襲性の、QOLの低下を招かない癌治療が切望されている。光線力学療法 (Photodynamic Therapy: PDT) とは、癌細胞内部に光感受性物質を集積させ、これに特定波長の光線を照射し、それにより惹起する活性酸素で癌細胞を選択的に破壊する治療法である (S. Yano et al., *J. Photochem. Photobiol. C*, (2011). Review)。癌細胞のみを選択的に破壊するため、正常組織へのダメージが少なく、副作用も少ないことが究極の低侵襲性といわれる所以である。当研究室では、低侵襲性の癌治療法としてその究極といえるPDTでの活用を目的として、世界に先駆けて癌集積性糖連結分子の合成開発に取り組んできた (図1)。現在、わが国ではフォトフリン® (第一世代) とレザフィリン® (第二世代) の二種類の光感受性物質が保険適用となっている。レザフィリン® PDTは、治療後の暗所滞在の短縮、レーザー機器の高性能化など進化がみられるものの、その腫瘍集積性の低さ、抗腫瘍効果の弱さなど、問題点も多く、特に癌細胞への集積性を高めた高性能「第三世代」光感受性物質の開発が切望されている。

図1 応募者が開発した「第三世代」光感受性物質の例

2. 研究の目的

近年光線力学療法 (PDT) および光線力学診断 (PDD) は QOLの高い低侵襲性の癌治療・診断法として注目されている。



いる。緑色植物由来の生命系色素であるクロロフィルやバクテリオクロロフィルは生体適合性、代謝性に優れたPDT・PDD用の光増感剤となることが期待される。色素への貴金属の導入は重原子効果による活性酸素種の産生効率の劇的な向上が予測される。グルコースにはFDG-PET診断での応用実績で明らかのように高い癌細胞集積能がある (Warburg効果)。また、癌組織間質腫瘍会合性マクロファージ (TAM) に、マンノース受容体が発現している。光感受性物質へ重原子を導入することで、励起三重項状態 $^3M^*$ の量子収率¹⁾ や一重項酸素量子収率²⁾ が非常に高くなることが知られている。一般に、励起一重項状態 $^1M^*$ から励起三重項状態 $^3M^*$ への遷移はスピンの反転を伴うため禁制遷移であり起こりにくい。しかし、重原子を導入することでスピン-軌道相互作用が大きくなり、 $^1M^* \rightarrow ^3M^*$ の遷移が起きやすくなる。これは重原子効果と呼ばれ、多くの光感受性物質に関する研究において一般的に知られている。そのため、光感受性の生命系色素へ重原子を導入することで、一重項酸素生成効率の向上が期待できる。

以上の事象に着目し、本研究では腫瘍選択性機能分子糖と貴金属を生命系色素にハイブリッド化させた癌細胞超選択性先端光医療 (PDT・PDD) 用錯体を開発し、臨床医学者ならびに化学者との強力な医工連系体制により前臨床試験への展開を目指し、以下の研究 { (1) 癌組織間質腫瘍会合性マクロファージ (TAM) 標的増感剤の開発、(2) 水溶性増感剤の開発、(3) 白金およびパラジウム導入糖連結クロリンの合成、評価 }、(4) 極めて高いPDT効果を示すグルコースを連結させたクロリンe6誘導体 (Glc-Ce6) の前臨床試験へと展開した。

3. 研究の方法

(1) 癌組織間質腫瘍会合性マクロファージ (TAM) 標的増感剤の開発

報告者らは、*in vitro*、*in vivo*において極めて高いPDT効果を示すグルコースを連結させたクロリン e6 誘導体 (Glc-Ce6) (図1) の開発に成功した。ここでは癌組織間質腫瘍会合性マク

ロファージ(TAM)に、発現しているマンノース受容体をターゲットするマンノース連結クロリン e6 誘導体 (Man-Ce6) の開発を行った。

(2) 水溶性光増感剤の開発

報告者らは、*in vitro*、*in vivo*において極めて高い PDT 効果を示すグルコースを連結させたクロリン e6 誘導体 (Glc-Ce6) (図 1) の開発に成功した。さらに、その大量合成法を確立した。しかしながら薬剤に必要な水溶性については未解決の課題であった。そこで、水溶性の高い薬剤の開発を目指して、多数の水酸基を有するオリゴ糖のマルトトリオース (Mal3) を連結させた新規薬剤の合成と PDT 評価を行った。

(3) 白金およびパラジウム導入糖連結フッ化クロリンの合成、評価

報告者らは以前、ポルフィリン誘導体へ白金を導入することで、一重項酸素生成効率が向上したことを確認している。そこで本研究では、Mal3-TFPC ({TFPC = 5,10,15,20-Tetrakis-(pentafluorophenyl)-2,3-(methano(N-methyl)iminomethano)-chlorin}) へ白金およびパラジウムを導入した Pt(Mal3-TFPC) および Pd(Mal3-TFPC) の合成、評価を行った。

(4) グルコースを連結させたクロリン e6 誘導体 (Glc-Ce6) の前臨床試験

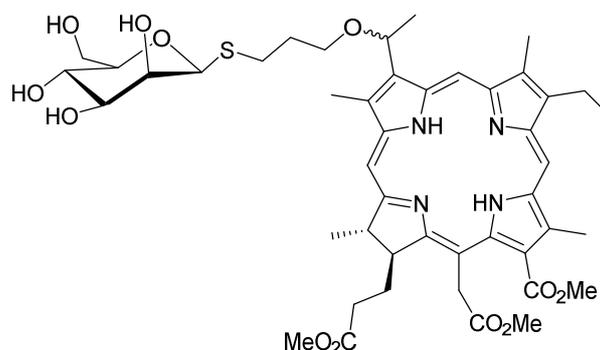
臨床使用を目的として、¹⁴C 標識 Glc-Ce6 を用いて Glc-Ce6 の吸収・分布・代謝・排泄について前臨床試験を実施した。次いで、自然発生腫瘍の犬の症例を使用して、Glc-Ce6 を使用した PDT の効果を調べた。

4. 研究成果

(1) 癌組織間質腫瘍会合性マクロファージ(TAM) 標的用光増感剤の開発

合成 : Et₃N を、N₂ 雰囲気下で CH₂Cl₂ 中の 3-(3-プロモプロポキシ)クロリン e6-TME の攪拌溶液に加えた。0 に冷却した混合物に、1-チオ-β-D-テトラアセチルマンノースの CH₂Cl₂ 溶液を滴下した。N₂ 雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した後、混合物を分液漏斗に移し、次に CH₂Cl₂ と水を加え、有機層を分離した。水層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に蒸発乾固させた。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して、アセチル化β-Man-

図2 β-マンノース連結クロリンe6(β-Man-Ce6):TAM標的



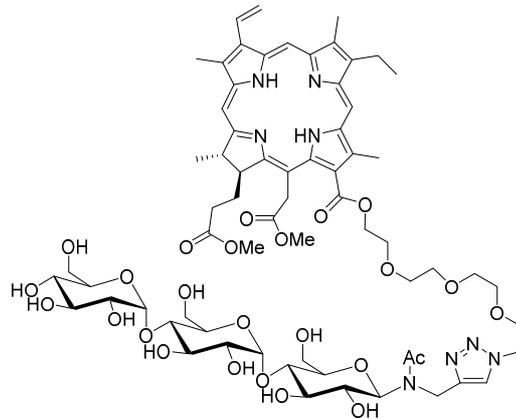
Ce6 を得た。脱保護は通常の方法で行い、カラムクロマトグラフィーで精製して、目的のβ-Man-Ce6 を得た (図 2)。

PDT 効果の検討 : ヒト神経膠芽腫 U251 細胞におけるβ-マンノース結合クロリン e6 (β-Man-Ce6) の PDT 効果を検討した。U251 細胞をβ-Man-Ce6 とインキュベートした後、レーザーを照射した。Cell Counting Kit-8 アッセイを使用して、細胞生存率を測定した。β-Man-Ce6 の PDT 効果を、Laserphyrin (TS) および以前に報告された光増感剤β-グルコース連結クロリン e6 (G-Ce6) の効果と比較した。各光増感剤の細胞取り込みおよび細胞内分布を蛍光顕微鏡で分析した。β-Man-Ce6 は TS よりも 1000 倍強力な PDT 効果を示し、これらは G-Ce6 と同様であった。U251 細胞でのβ-Man-Ce6 の蓄積は、TS の蓄積よりもはるかに速く、ゴルジ体、ミトコンドリア、リソソームなどのいくつかの細胞小器官に分布していた。この急速な細胞取り込みは低温によって阻害された。これは、β-Man-Ce6 の取り込みが生物学的機構によることを示唆している。β-Man-Ce6 は、臨床的に承認された TS と比較して、強力な PDT 抗癌効果を示し、癌治療における次世代の光増感剤としての可能性のある候補として期待される場所である。

(2) 水溶性光増感剤の開発

合成：マルトトリオース (Mal3) とアミンによるN-グリコシル化反応によりアルキン末端をもつMal3誘導体を合成し、次いでアジド基を末端に有するテトラエチレングリコール (TEG) 鎖と硫酸銅とアスコルビン酸ナトリウムを用いてアジド・アルキンクリック反応によってオリゴ糖鎖を合成した。このオリゴ糖鎖と chlorin e6 dimethyl ester (Ce6-DME) をSN2エステル化反応により、目的のMal3-TEG-Ce6-DMEを得た (図3)。

図3 マルトトリオース連結TEGクロリン(Mal3-TEG-Ce6-DME)



水溶性評価：Mal3-TEG-Ce6-DMEの水溶性評価(分配係数Log P

の測定)ならびにin vitro PDT試験を実施した。Mal3-TEG-Ce6-DMEのLog P値は-0.24であり、親水的であることが示された。現在臨床応用されているTSのLog P値は、-1.58である。すなわちTSと比較して親水性は劣るが、今回合成したMal3-TEG-Ce6-DMEは高い水溶性を示した。

PDT効果の検討：イヌ乳がん (SNP Cells) 細胞に対するin vitro試験において高い殺細胞効果が観測され、またin vivo試験において高い腫瘍抑制効果が実証された。

(3) 白金およびパラジウム導入糖連結クロリンの合成、評価

Pt(Mal3-TFPC)の合成：Pt(TFPC) {TFPC = 5,10,15,20-Tetrakis-(pentafluorophenyl)-2,3-(methano(N-methyl)iminomethano)-chlorin}のDMF溶液に、Et₂NHを加え、0 攪拌した。続いて、DMFに溶解させた Mal3を滴下し、4 時間室温で攪拌した。反応終了後、イオン交換水、CHCl₃ で分液し、さらに有機相を飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、ろ過し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane : EtOAc = 1 : 1) により単離を行ったところ、¹H NMR、MALDI-MS 分析により Pt(AcMal3-TFPC)を確認した。収量 72.7 mg、収率 36 % であった。続いて、アルミホイルで遮光したナスフラスコにPt(AcMal3-TFPC) (72.7 mg, 0.01481 mmol)、NaOMe-MeOH (0.11 mL)、THF (6.7 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、MeOH (25 mL) で希釈し、三日間透析を行ったところ、目的のPt(AcMal3-TFPC)が収量 34.3 mg、収率 72 % で得られた (図4)。

Pd(Mal3-TFPC)の合成：DMF (30 mL) に Pd(TFPC) (101.3 mg, 0.08925 mmol)、Et₂NH (0.59 mL) を加え、0 攪拌した。続いて、DMF (9.1 mL) に溶解させたMal3 (405 mg, 0.4122 mmol) を滴下し、4 時間室温で攪拌した。反応終了後、イオン交換水、CHCl₃ で分液し、さらに有機相を飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、ろ過し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : AcOEt = 1 : 2) により単離を行ったところ、¹H NMR、MALDI-MS 分析により Pd(AcMal3-TFPC)を確認した。収量 100.7 mg、収率 23 % であった。続いて、ナスフラスコにPd(AcMal3-TFPC) (70 mg, 0.0145 mmol)、NaOMe-MeOH (0.20 mL)、THF (6.0 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、MeOH で希釈し、三日間透析を行った。収量 19.7 mg、収率 43 % で目的のPd(Mal3-TFPC)が得られた (図4)。

一重項酸素生成効率の比較：一重項酸素の生成は光増感剤からのエネルギー移動により引き起こされるため、窒素条件下、酸素条件下での発光強度を比較した際に、発光強度が減少していれば一重項酸素の生成が示唆される。窒素条件下ならびに酸素条件下での AcMal3-TFPC、Pt(AcMal3-TFPC)、Pd(AcMal3-TFPC)の発光スペクトル測定を CHCl₃ (2 × 10⁻⁶ M) 中で行った。AcMal3-chlorinではわずかに発光強度の減少が確認された。一方、Pt(AcMal3-TFPC)、Pd(AcMal3-TFPC)は AcMal3-TFPCと比較して発光強度の減少は著しかった。したがって、重原子導入により一重項酸素生成効率が向上したことを確認した。

PDT効果の検討：SNP (イヌ乳がん細胞) を用いてWST-8 アッセイによるMal3-chlorinとPd(Mal3-TFPC)のPDT効果を検討した。635 nm のレーザーを用いて細胞毒性試験を行うと、濃度

が 100 μ M で細胞生存率 0 % を達成した。また、635 nm における Mal₃-chlorin の吸光度は Pd(Mal3-TFPC) の吸光度より約4倍大きいにもかかわらず、細胞生存率に差はほとんど見られなかった。したがって *in vitro* 試験においても Pd(Mal3-TFPC) の細胞破壊効率が向上したことを確認した。また、紫外可視吸収スペクトル測定により、フリーベースのマルトトリオースクロリンと比べ、重原子を導入することにより短波長シフトしたことを確認した。発光スペクトル測定により、重原子導入により一重項酸素生成効率が向上したことを確認した。抗腫瘍活性評価により、パラジウムを導入することで抗腫瘍活性が向上したことを確認した。

(4) グルコースを連結させたクロリンe6誘導体 (Glc-Ce6) の前臨床試験

¹⁴C標識Glc-Ce6を用いてGlc-Ce6の吸収・分布・代謝・排泄について前臨床試験を実施した。ラットモデルでは、血中半減期が1.8日であり、Glc-Ce6の94.9%が24時間後に胆汁中に排泄されることを発見した。最小致死量は、マウスで250 mg / kg、ラットで300 mg/kgであった。これらの結果は、TSの結果よりも優れていた。次いで、自然発生腫瘍の犬の症例を使用して、Glc-Ce6を使用したPDTの効果を調べた。なおPDTプロトコルは、鳥取大学農学部の倫理委員会によって承認済(倫理承認番号:H28-004)。犬(雄、14歳)の足には血管周囲腫瘍があった(ステージT2N0M0)。2mg / kgのGlc-Ce6を静脈内投与し、半導体レーザー(波長:671 nm、160 mW / cm、80 J / cm)を照射した。PDTは合計6回行われ、103日後に腫瘍は完全に消失した。足の腫瘍を持つ犬のこの臨床試験は非常に重要であり、本試験の結果 Glc-Ce6およびPDTの抗腫瘍効果と安全性の証拠が得られたものとみなされる。

以上、4年間にわたる本研究の成果は、糖質を連結させた医療用ハイブリッド体の開発にとって重要な知見を与えるものとみなされ、今後の非臨床試験へ向けていっそうの発展が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9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 Kimura Yuka, Aoki Hiromasa, Soyama Tatsuki, Sakuragi Akira, Otsuka Yuto, Nomoto Akihiro, Yano Shigenobu, Nishie Hirotsada, Kataoka Hiromi, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Photodynamic therapy using mannose-conjugated chlorin e6 increases cell surface calreticulin in cancer cells and promotes macrophage phagocytosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12032-022-01674-3	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 Kataoka Hiromi, Nishie Hirotsada, Tanaka Mamoru, Sasaki Makiko, Nomoto Akihiro, Osaki Tomohiro, Okamoto Yoshiharu, Yano Shigenobu	4. 巻 10
2. 論文標題 Potential of Photodynamic Therapy Based on Sugar-Conjugated Photosensitizers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 841 ~ 841
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm10040841	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 Nomoto Akihiro, Yamaguchi Hiroaki, Masuda Masato, Hyakumura Keisuke, Kodama Shintaro, Osaki Tomohiro, Okamoto Yoshiharu, Tanaka Mamoru, Kataoka Hiromi, Narumi Atsushi, Yoshimura Tomokazu, Yano Shigenobu, Ogawa Akiya	4. 巻 103
2. 論文標題 Large-Scale Synthesis of Thio-glucose-Conjugated Chlorin e6 for Photodynamic Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1108 ~ 1108
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3987/COM-20-S(K)73	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 Narumi Atsushi, Rachi Rioko, Yamazaki Hiromi, Kawaguchi Seigou, Kikuchi Moriya, Konno Hiroyuki, Osaki Tomohiro, Okamoto Yoshiharu, Shen Xiande, Kakuchi Toyoji, Kataoka Hiromi, Nomoto Akihiro, Yoshimura Tomokazu, Yano Shigenobu	4. 巻 6
2. 論文標題 Maltotriose?Chlorin e6 Conjugate Linked via Tetraethyleneglycol as an Advanced Photosensitizer for Photodynamic Therapy. Synthesis and Antitumor Activities against Canine and Mouse Mammary Carcinoma Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 7023 ~ 7033
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsomega.0c06316	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 Soyama Tatsuki, Sakuragi Akira, Oishi Daisuke, Kimura Yuka, Aoki Hiromasa, Nomoto Akihiro, Yano Shigenobu, Nishie Hirokata, Kataoka Hiromi, Aoyama Mineyoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Photodynamic therapy exploiting the anti-tumor activity of mannose-conjugated chlorin e6 reduced M2-like tumor-associated macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 101005 ~ 101005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2020.101005	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 Shinoda Yo, Kujirai Kohei, Aoki Kohei, Morita Mai, Masuda Masato, Zhang Lihao, Kaixin Zhou, Nomoto Akihiro, Takahashi Tsutomu, Tsuneoka Yayoi, Akimoto Jiro, Kataoka Hiromi, Rachi Rioko, Narumi Atsushi, Yoshimura Tomokazu, Yano Shigenobu, Fujiwara Yasuyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Novel Photosensitizer -Mannose-Conjugated Chlorin e6 as a Potent Anticancer Agent for Human Glioblastoma U251 Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 316 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph13100316	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 Osaki Tomohiro, Hibino Shota, Yokoe Inoru, Yamaguchi Hiroaki, Nomoto Akihiro, Yano Shigenobu, Mikata Yuji, Tanaka Mamoru, Kataoka Hiromi, Okamoto Yoshiharu	4. 巻 11
2. 論文標題 A Basic Study of Photodynamic Therapy with Glucose-Conjugated Chlorin e6 Using Mammary Carcinoma Xenografts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 636 ~ 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers11050636	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 Narumi Atsushi, Nakazawa Tatsufumi, Shinohara Kosuke, Kato Hiroki, Iwaki Yoshinori, Okimoto Haruya, Kikuchi Moriya, Kawaguchi Seigou, Hino Shodai, Ikeda Atsushi, Shaykoon Montaser, Shaykoon Ahmed, Shen Xiande, Duan Qian, Kakuchi Toyoji, Yasuhara Kazuma, Nomoto Akihiro, Mikata Yuji, Yano Shigenobu	4. 巻 48
2. 論文標題 C60 Fullerene with Tetraethylene Glycols as a Well-defined Soluble Building Block and Saccharide-conjugation Producing PDT Photosensitizer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1209 ~ 1212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190492	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 ICHIKAWA HIROSHI、NISHIE HIROTADA、YANO SHIGENOBU、KOMAI YUKI、YAMAGUCHI HIROAKI、NOMOTO AKIHIRO、SUZUKI TAKETO、TANAKA MAMORU、SHIMURA TAKAYA、MIZOSHITA TSUTOMU、KUBOTA EIJI、TANIDA SATOSHI、KATAOKA HIROMI	4. 巻 39
2. 論文標題 Antitumor Effect of a Novel Photodynamic Therapy With Acetylated Glucose-conjugated Chlorin for Gastrointestinal Cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4199 ~ 4206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13580	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17件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 矢野重信、船橋 靖博、野元 昭宏、中井 美早紀
2. 発表標題 次世代糖連結金属錯体抗がん剤の開発を目指して
3. 学会等名 日本薬学第142回年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yano, Shigenobu; Kataoka, Hiromi; Osaki, Tmohiro; Okamoto, Yoshiharu; Nomoto, Akihiro; Rachi, Rioko; Narumi, Atsushi; Aoki, Kohei; Kujirai, Kohei; Shinoda, YO; Fujiwara, Yasuyuki; Morimoto, Keiko.
2. 発表標題 Development of the advanced next-generation glycoconjugated photosensitizers for photodynamic therapy
3. 学会等名 Pacifichem 2021 Congress (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 沙樹、ロレンツォ デ ベラ アルバ、畑中 翼、矢島辰雄、鯨井 康平、勝 澤 拓実、篠田 陽、藤原 泰之、中井 美早紀、矢野 重信、船橋 靖博
2. 発表標題 新規抗がん剤の創生を目指した糖含有三座配位子銅錯体の合成および生物学的活性
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田 歩未、ロレンツォ デ ベラ アルバ、畑中 翼、野元 昭宏、中井 美早紀、矢野 重信、船橋 靖博
2. 発表標題 抗がん性のある糖連結パラジウム錯体の生理条件下での挙動
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 篠田 陽, 勝澤 拓実, 鯨井 康平, 田中 沙樹, ロレンツォ デ ベラ アルバ, 畑中 翼, 中井 美早紀, 矢野 重信, 船橋 靖博, 藤原 泰之
2. 発表標題 糖含有三座Schiff塩基-銅錯体のヒト悪性髄膜腫HKBMM細胞に対する抗がん活性
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 片岡洋望, 田中 守, 西江裕忠, 佐々木槿子, 大崎智弘, 岡本芳晴, 野元昭宏, 矢野重信
2. 発表標題 糖連結光感受性薬剤を用いた光線力学療法の前臨床試験
3. 学会等名 LASER WEEK IN KOCHI (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大崎智弘、石塚昌宏、田中 徹、阪田 功、野元昭宏、矢野重信、片岡洋望、岡本芳晴
2. 発表標題 小動物腫瘍に対する光線力学療法の試み
3. 学会等名 LASER WEEK IN KOCHI (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	田中沙樹、ロレンツォ デ ベラ アルバ、畑中 翼、鯨井康平、勝澤拓実、篠田陽、藤原泰之、中井美早紀、矢野重信、船橋靖博
2. 発表標題	新規抗がん剤の創製を目指した糖含有三座Schiff塩基-銅錯体の合成
3. 学会等名	錯体化学会第70回討論会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	良知里緒子、大崎智弘、野元昭宏、矢野重信、鳴海敦
2. 発表標題	マルチトリオース/クロリンe6複合体・PDT光増感剤の合成と光細胞毒性
3. 学会等名	2020高分子学会東北支部発表会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	木村優花、曾山樹、櫻木章、大石大祐、青木啓将、西江裕忠、野元昭宏、矢野重信、片岡洋望、青山峰芳
2. 発表標題	腫瘍関連マクロファージ (TAM) を標的とした光線力学療法 (PDT) によるがんの治療
3. 学会等名	日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Shigenobu Yano, Hiromi Kataoka, Akihiro Nomoto, Tomohiro Osaki, Yoshiharu Okamoto
2. 発表標題	Development of glyco-conjugated chlorin e6 for photodynamic therapy
3. 学会等名	3. Experimental Biology 2019 (Orland, Florida, USA) (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Misaki Nakai, Yusuke shimonaka, Akitsugu Hayashi, Shigenobu Yano, Akihiro Nomoto, Akiya Ogawa, Yasuo Nakabayashi
2. 発表標題	Antitumor activity of Polypyridine Co(III) complexes against Hypoxia tumor and their solution reaction with ascorbic acid
3. 学会等名	19th International Conference on Biological Inorganic Chemistry (Interlaken, Switzerland) (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Shigenobu Yano, Hiromi .Kataoka, Mamoru Tanaka, Hirotada Nishie, Tomohiro .Osaki, Yoshiharu Okamoto, Akihiro Nomoto
2. 発表標題	Sugar-linked chlorin e6 for photodynamic therapy
3. 学会等名	The 26th International SPACC Symposium (Glasgow, Scotland, UK) (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	矢野重信
2. 発表標題	医工連携による光線力学療法用次世代糖連結光感受性物質の開発
3. 学会等名	日本化学会第99春季年会 (招待講演)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	大崎智弘, 石塚昌宏, 田中 徹, 阪田 功, 野元昭宏, 矢野重信, 片岡洋望, 岡本芳晴
2. 発表標題	小動物腫瘍に対する光線力学療法
3. 学会等名	日本化学会第99春季年会 (招待講演)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 増田理人, 野元昭宏, 矢野重信, 小川昭弥
2. 発表標題 光線力学療法のためのクロリンe6エステルへの糖鎖導入反応の検討
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 山口浩明, 野元昭宏, 片岡洋望, 矢野重信
2. 発表標題 腫瘍選択的光線力学療法のためのクロリン誘導体の合成および評価
3. 学会等名 第45回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 矢野重信 (分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 10
3. 書名 錯体化合物事典	

〔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	片岡 洋望 (Kataoka Hiromi) (40381785)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	

6. 研究組織（つづき）

	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	野元 昭宏 (Nomoto Akihiro) (60405347)	大阪公立大学・大学院工学研究科・准教授 (24403)	
研究分担者	鳴海 敦 (Narumi Atsushi) (60443975)	山形大学・大学院有機材料システム研究科・教授 (11501)	

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