

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05688

研究課題名(和文) 3つの低pH応答機能によって高いガン選択性を有する光ガン治療薬の創製

研究課題名(英文) Developments of triple pH-activatable photosensitizer for highly selective photodynamic therapy of cancer

研究代表者

堀内 宏明 (HORIUCHI, Hiroaki)

群馬大学・大学院理工学府・准教授

研究者番号：00334136

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ガンの近赤外光線力学療法に用いる高いガン選択性を有する光増感剤を開発した。この光増感剤は一般的な生体環境である中性条件では近赤外光を吸収せず、仮に光を吸収しても一重項酸素の生成量子収率や蛍光量子収率が低いトリプルOFF状態である。これに対しガン細胞内のリソソームの様な酸性環境に移行すると近赤外光を効率良く吸収し、かつ一重項酸素を生成し、蛍光も発するトリプルON状態にスイッチングできた。この分子のpH応答メカニズムを明らかにした上で、生体系に応用するための分子改良を行い、分子設計戦略を明らかにした。さらに疑似生体環境であるリポソーム中でも機能することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の主力のガン治療法は強力である反面、副作用も大きく、患者の生活の質の改善は重要である。光と薬剤を組み合わせた光線力学療法は非侵襲的なガン治療法として期待されている。しかしながら薬剤が正常組織中に分布することを完全に抑制することは困難であり、治療中の光や日常的な光による副作用が治療法の普及を妨げている要因の一つである。本課題では薬剤である光増感剤にトリプルpH応答性機能を付与したことにより、よりガン特異的な治療薬として期待でき、将来的に本課題のメカニズムを導入できれば、日帰り治療が可能な、手軽なガン治療法として普及できる可能性を有する。

研究成果の概要(英文)：We have developed a photosensitizer with high cancer selectivity for use in near-infrared photodynamic therapy for cancer. This photosensitizer does not absorb near-infrared light under neutral conditions, which is a general biological environment. And even if it absorbs light, formation quantum yield of oxygen production and fluorescence quantum yield were quite low. This state is called tripe OFF state. On the other hand, when it accumulated in an acidic environment such as lysosome in cancer cells, this molecule turned to triple ON state, which means that it was able to efficiently absorb near-infrared light, generate singlet oxygen, and show fluorescence. We clarified the pH response mechanism. Based on this mechanism, we modified molecules for applications to biological systems, and obtained the molecular design strategies. Furthermore, it was clarified that it functions even in liposomes, which is a pseudo-biological environment.

研究分野：光化学

キーワード：光増感剤 ガン 光線力学療法 pH応答性 一重項酸素 蛍光

1. 研究開始当初の背景

現在の主ながん治療は外科手術、化学療法、放射線療法であるが、これらの治療は強力である反面、強い副作用が問題となっている。これに対して光線力学的療法は副作用の弱い次世代治療法の一つとして期待されている。光線力学的療法では薬剤(光増感剤)ががん部位に選択的に集積すること、そしてがん部位に選択的に光照射することにより、活性酸素種である一重項酸素($^1\text{O}_2$)を生成させ、 $^1\text{O}_2$ によりがん細胞のみを選択的に死滅させる治療法である(図1, 上部の右)。また、多くの光増感剤は光照射により蛍光を発するため、ガンの蛍光診断である光線力学診断も行うことが可能である。しかし光線力学療法は高いポテンシャルを有しながらも、まだ非主流の治療法であり、光増感剤の改良が不可欠である。

光増感剤の開発における重要課題の一つが光副作用や誤診断の低減である。光増感剤にはある程度選択的にがん組織に集積する化合物を用いるが、正常組織への分布をゼロにすることは事実上不可能である。そのため、治療においては治療中の光照射や、治療後に患者が明るい場所に出ると、正常組織中でも $^1\text{O}_2$ が発生し、光副作用を生じてしまう(図1, 上部の左)。また診断においては、正常組織中のバックグラウンドシグナルが高くなり、誤診断を引き起こす恐れもある。現在の光線力学療法において副作用を避けるためには、術後に光増感剤が完全に排出されるまでの長期間、患者は暗室に閉じこもっている必要がある。この光副作用が光線力学療法の普及を妨げる一因となっており、高い光治療効果と弱い光副作用の両立が急務である。

これらの副作用や誤診断を抑制するために、光増感剤の光機能を ON/OFF スwitching するアイデアが提案されている(図1, 下部)。光増感剤が正常組織中に分布しているときには $^1\text{O}_2$ の生成や蛍光が抑制された OFF 状態とする。そして光増感剤が腫瘍組織中に分布した時にのみ $^1\text{O}_2$ の生成し、また蛍光を発する ON 状態にswitching させることにより、高い治療効果と弱い副作用の両立や高い診断性能を実現できる。従来の ON/OFF switch 型光増感剤は主に $^1\text{O}_2$ 生成の量子収率(Φ_Δ)や蛍光量子収率(Φ_f)を ON/OFF switch する系が報告されていた。

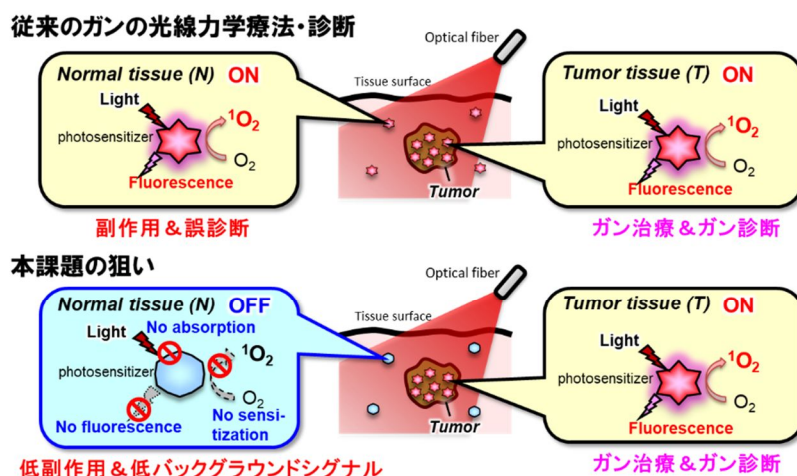


図1. 本課題の戦略: 近赤外光の光吸収効率、一重項酸素($^1\text{O}_2$)の生成量子収率、蛍光量子収率の3つを同時にON/OFFスイッチングすることにより、ガンの治療・診断時のガン選択性を高める。

2. 研究の目的

本課題を開始するにあたって我々は4個のアミノインドールを有するポルフィリン誘導体 AI4P (図2) が従来の主流の pH 応答性光増感剤とは異なり、 Φ_Δ や Φ_f だけでなく、光治療などに最も適している近赤外光に対する分子吸光係数 ϵ も ON/OFF スwitch できることを見出していた。しかしながらそのメカニズムは明らかではなかった。そこで本課題では、以下の3つの目的を掲げた。

AI4P のコントロール分子を合成し、それらの pH 応答挙動の比較から AI4P の pH 応答メカニズムを明らかにすること。

AI4P 誘導体を生体系に応用可能にするために様々な化学修飾を可能にすること。

AI4P 誘導体を生体系に応用するために、生細胞や疑似生体環境などを用いて有効性を明ら

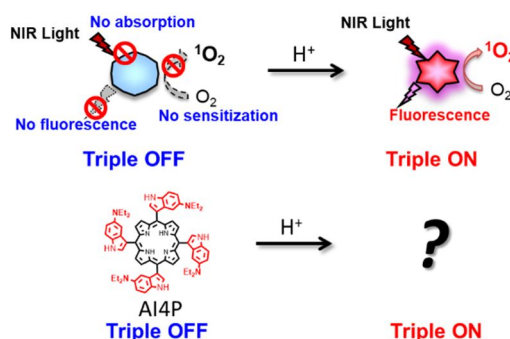


図2. トリプルpH応答性光増感剤。

かにすること。

3. 研究の方法

計画

AI4P のトリプル pH 応答メカニズムを明らかにするために、酸性条件下で AI4P にプロトン化する可能性のある部位(アミノインドール部位のアミノ基とポルフィリン中心のピロール部位)を排除した I4P および MAI4P を化学合成し、その pH 応答挙動との比較を行った。研究手法としては紫外・可視吸収スペクトルや、蛍光強度・蛍光スペクトル、 1O_2 の生成量子収率の pH 変化の詳細な解析を行った。

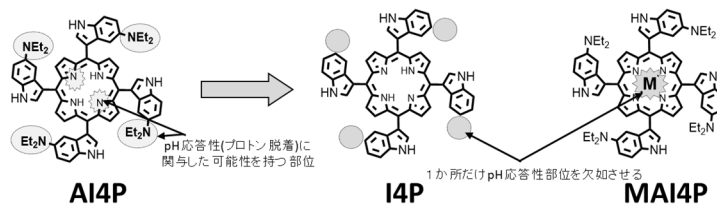


図3. pH応答挙動を明らかにするためのコントロール分子の設計

計画

AI4P の pH 応答性光増感剤は分子単独でもガン選択的な治療薬として使える可能性はあるものの、多くの場合は様々な機能性ユニット(腫瘍集積性を有するユニットなど)と連結して運用する可能性も考慮する必要がある。AI4P 自身にはポルフィリンにとって簡便な置換位置である 5, 10, 15, 20 位の全てにアミノインドール(AI)基が置換されており、機能性ユニットを導入できる箇所を持たない。そのため、AI4P の AI ユニット数を減らすことにより機能性ユニットが導入できる AI3P 誘導体や AI1P 誘導体を合成し、これらの分子が AI4P と同様のトリプル pH 応答機能を有するのかを評価した。評価は計画と同様な手法で行った。

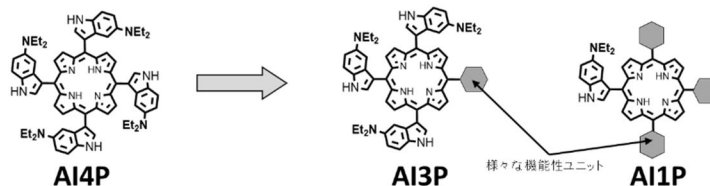


図4. 生体系に適用するために必要な分子修飾を施した化合物群の創成

計画

AI4P をガン細胞に投与した際にガン細胞内の酸性環境であるライソソームに取り込まれて OFF 状態から ON 状態にスイッチするかについて、蛍光顕微鏡を用いて評価した。また、ライソソームのモデルとして疑似生体膜である liposome 水溶液を調製し、水溶液を酸性にすることにより OFF 状態から ON 状態にスイッチするかについて、紫外・可視吸収スペクトルや、蛍光強度・蛍光スペクトル、 1O_2 の生成量子収率の評価を行った。

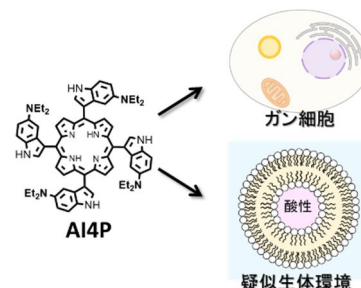


図5. 生体系および疑似生体環境での評価

4. 研究成果

成果 : AI4P の pH 応答メカニズムの解明

まず初めに AI4P 水溶液に酸を加えた際に生じる化学種を同定するために、control 分子として図3に示す I4P を合成した。酸を加えることによる AI4P と I4P の吸収スペクトルの変化を DMSO-H₂O (9:1 v/v) 中で観測した(図6)。

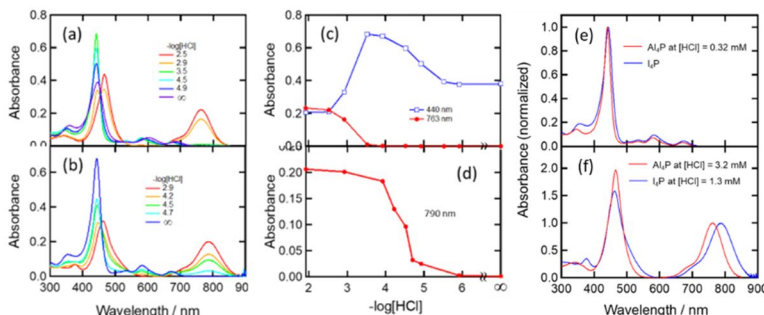


図6. DMSO-H₂O (9:1 v/v) 中の AI4P(a) および I4P(b) の吸収スペクトルに及ぼす酸添加の効果、AI4P 溶液(c) および I4P 溶液(d) の吸光度の酸濃度依存性. 各酸濃度における AI4P 溶液と I4P 溶液の吸収スペクトルの比較(e, f).

AI4P 溶液では中性で図 6a に示す紫線で示したスペクトルが観測され、430 nm 付近に観測された Soret 帯はブロードであった。この溶液に酸を加えていくと、 $-\log[\text{HCl}] = 3.5$ (0.32 mM) までは Soret 帯は徐々にシャープに変化し、さらに酸濃度を増やすと Soret 帯は 470 nm 付近に移動し、また中性条件では観測されなかった近赤外領域(760 nm)に新たな吸収帯が出現した。酸濃度に対する Soret 帯の吸光度(青線)および近赤外吸収帯(赤線)の関係を図 6c に示す。これらの結果から

AI4P の pH 依存性には主に 2 段階の変化があることが明らかになった。次に AI4P のプロトン化が可能部位であるアミノ基を除外した I4P で同様な評価を行ったところ、中性条件において 430 nm 付近にシャープな Soret 帯が観測された。また、酸を加えることにより Soret 帯は 470 nm 付近に移動し、また中性条件では観測されなかった近赤外領域(760 nm)に新たな吸収帯が出現した。この酸濃度依存性(図 6d)は 1 段階であり、AI4P の 2 段階目の変化と類似していた。

これらの結果に基づき化学種の帰属を行った。まず AI4P の 1 段階目のプロトン化によって生成した化学種の吸収スペクトルを中性条件の I4P のスペクトルと比較した(図 6e)。両者が類似したスペクトルを示したことから、類似した電子状態を持つ化学種であることがわかる。このことから、AI4P の 1 段階目のプロトン化した化学種は 4 つのアミノ基がプロトン化した AI4P-H₄⁴⁺であると考えられる(図 7)。また、AI4P の 2 段階目のプロトン化によって生成した化学種の吸収スペクトルは I4P のプロトン化によって生成した化学種のものと類似していた(図 6f)。I4P ではプロトン化が可能部位はポルフィリン中心のピロール部位のみであることから、近赤外領域に吸収を示す化学種はピロール部位がプロトン化した I4P-H₂²⁺であると帰属でき(図 7)したがって AI4P の 2 段階目のプロトン化した化学種は AI4P-H₆⁶⁺であると帰属できた(図 7)。

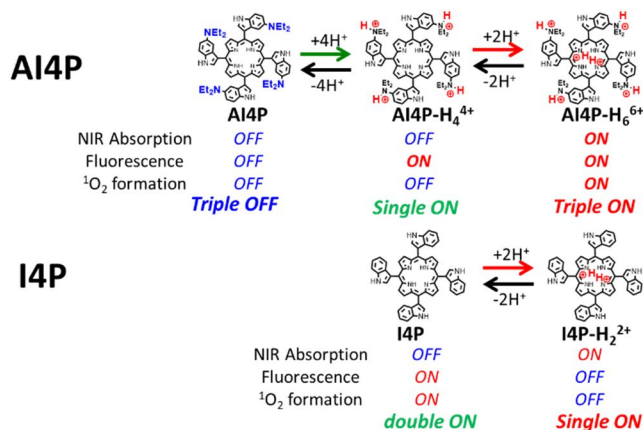


図7. AI4PおよびI4Pのプロトン化メカニズム

AI4P のプロトン化によって生成した AI4P-H₆⁶⁺のみが近赤外領域に強い吸収を示し、かつ蛍光量子収率(Φ_f)と ¹O₂ 生成量子収率(Φ_Δ)が高いトリプル ON 状態であることが明らかとなった。一方 I4P-H₂²⁺も AI4P-H₆⁶⁺と同様に近赤外領域に強い吸収を示したが(図 6f) この化学種は Φ_f と Φ_Δ は非常に低く、光吸収のみが ON 状態であるシングル ON 状態であることがわかった。蛍光寿命測定と過渡吸収測定の結果から、AI4P-H₆⁶⁺ではアミノ基による立体障害によりアミノインドール部位とポルフィリン環との間の回転が抑制され、S₁→S₀の内部変換や T₁→S₀の項間交差が抑制されていることが明らかとなり、これが AI4P-H₆⁶⁺が高い Φ_f と Φ_Δ を示した原因であると解釈できた。

また、AI4P のポルフィリン環中心に Zn²⁺イオンを配位させた場合、ポルフィリン中心のピロール部位のプロトン化が阻害されたため、AI4P-H₆⁶⁺は生成せずトリプル ON 状態へのスイッチングは起こらなかった。

以上の結果から AI4P のトリプル pH 応答メカニズムが明らかとなった。

成果 : トリプル pH 応答性ポルフィリンの分子構造の最適化

AI4P は一般的な生体環境である中性条件(pH~7.4)付近ではトリプル OFF 状態であり、副作用や誤診断を防ぐ。その一方で治療・診断を行うためには低 pH 環境に移行してプロトン化することによりトリプル ON 状態にする必要がある。AI4P は pH~5 程度の酸性環境でトリプル ON 状態になることがわかっているため、この化合物をガン細胞内のライソソームに選択的に輸送することが重要である。これを実現するためにはガン細胞内のリソソームに同在する様々なドラッグキャリアやリガンドなどとトリプル pH 応答性ポルフィリンを複合化させることが重要となる。AI4P は優れたトリプル pH 応答機能を有するが、ドラッグキャリアなどと複合化させる部位を持たない。そのため、トリプル pH 応答機能を維持したまま、複合化させるための部位を導入することが重要である。

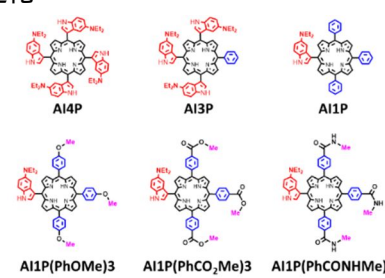


図8. トリプルpH応答ポルフィリンの分子構造の最適化。

そこでまずは AI4P のアミノインドール基を、様々な官能基を導入可能なフェニル基で置換した AI3P および AI1P を合成した。そしてアミノインドールの置換数を減らしても、トリプル pH 応答機能を維持できるかについて評価を行った。

まず酸性条件にすることにより近赤外領域の分子吸光係数の ON/OFF スwitching 特性について評価した(図 9)。AI3P と AI1P のどちらにおいても、酸性条件においてのみ近赤外領域に新たな吸収帯が出現したため、アミノインドールの置換数を減らしても分子吸光係数 ϵ の ON/OFF スwitching は可能であることが明らかとなった(図 9a-c)。次に蛍光量子収率(Φ_f)の ON/OFF スwitching 特性を評価した結果、AI3P と AI1P のどちらにおいても、酸性条件にすることにより近赤外領域に新たな蛍光帯が出現したため、アミノインドールの置換数を減らしても Φ_f の ON/OFF スwitching は可能であることが明らかとなった(図 9d-f)。同様に ¹O₂ 生成の量子収率(Φ_Δ)の ON/OFF スwitching 特性を評価した結果、AI3P と AI1P のどちらにおいても、酸性条件において ¹O₂ のリン光強度が増加したため、アミノインドールの置換数を減らしても Φ_Δ

の ON/OFF スwitching は可能であることが明らかになった(図 9g-i)。以上の結果からアミノインドールの置換数を減らしてもトリプル pH 応答機能を保持することが明らかとなった。一方、定量的な面に着目すると、アミノインドールの置換数を減らすと ON/OFF スwitching 比は小さくなり、さらに近赤外吸収帯の波長が短波長シフトすることがわかった。これらの結果からトリプル pH 応答機能を高く保つためにはアミノインドールの置換数は多い方が良く、AI3P は化学修飾可能なトリプル pH 応答性ポルフィリンの中では最も高い機能を持つと期待できる。

次にアミノインドールを化学修飾可能なフェニル基に置換してもトリプル pH 応答性を維持できることが分かったため、フェニル基に代表的なリンカーであるエーテル結合、エステル結合、アミド結合によってメチル基(今回のドラッグキャリアのモデル)を導入した(図 8)。これらのリンカーでメチル基を導入しても、AI1P と同等のトリプル pH 応答性を有していた。よって今後は AI3P のフェニル基にエーテル結合、エステル結合、アミド結合を介して様々なドラッグキャリアと複合化することで、生体系への応用が期待できる。

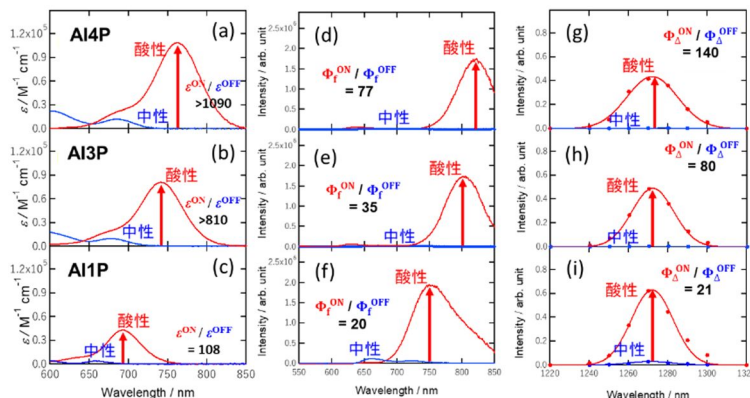


図9. 酸の添加による近赤外領域付近でのAI4P(a), AI3P(b), AI1P(c)の吸収スペクトル変化、AI4P(d), AI3P(e), AI1P(f)の蛍光スペクトル変化、AI4P(g), AI3P(h), AI1P(i)の光増感によって生成した $^1\text{O}_2$ のリン光スペクトル変化。

成果 : AI4P の生体環境・疑似生体環境での評価

我々がこれまでに研究してきたポルフィリン誘導体を含めて多くのポルフィリン誘導体はある程度選択的にガン細胞に取り込まれ、細胞内局在はライソソームである例が多く報告されている。そのため、AI4P はドラッグキャリアと複合化しなくてもガン細胞内のライソソームに局在し、ライソソームの酸性環境下でトリプル ON 状態にスイッチする可能性がある。そこで AI4P を培養ガン細胞である A549 細胞に投与してみたが、十分な蛍光を観測することができなかった。

この原因の一つとして AI4P の疎水性の高さが考えられる。ライソソームの内水層は酸性環境であるが、ライソソームを覆う脂質二分子膜中は中性である。AI4P の疎水性が高く、内水層ではなく脂質二分子膜中に局在した場合には ON 状態にスイッチできないことを意味する。そこでまずは、AI4P の水層と有機層(1-オクタノール)への分配の pH 依存性を評価した(図 10)。水溶液が中性の時には AI4P の電荷は中性で疎水性が高く、ほぼ 100% がオクタノール層に分配していた。これに対して pH を 4 付近まで低下させると AI4P のほとんどは水層に移行することがわかった。またこの時の酸性水層中では、AI4P はプロトン化した AI4P-H₆⁶⁺に変換されており、トリプル ON 状態にスイッチングできていることも確認できた。

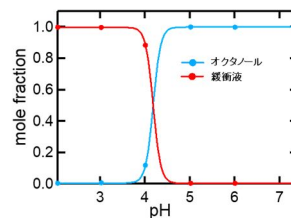


図10. AI4Pの緩衝水溶/1-オクタノール分配のpH依存性。

そこで次により生体環境に近い疑似生体膜である liposome を用いて、酸性水層に AI4P が移行するかを評価した。まず水層が中性の時、liposome 水溶液中の AI4P の吸収ピークは水中の時よりもシャープになり、わずかに短波長シフトしていた。これは AI4P が脂質二分子膜中に分布していることを示唆している。次に liposome 水溶液の pH を低下させたところ近赤外領域である 740 nm に AI4P-H₆⁶⁺に由来する吸収帯が出現した。このスペクトルは水中でのスペクトルと完全に一致していたことから、liposome 水溶液中でも AI4P は酸性水溶液中に移行し、トリプル ON 状態である AI4P-H₆⁶⁺に変換できることが明らかとなった。しかしながら生体環境の様に水層と脂質二分子膜の様な疎水性環境が共存する系では AI4P の pK_a 値が低下し、トリプル ON 状態にスイッチングするためには pH 4 程度の酸性環境が必要であった(図 10)。この結果から、ライソソームの内水層の pH は約 5 であるため、ガン細胞を用いた系ではトリプル ON 状態にスイッチングできていなかったと考えられる。今後は AI4P の化学修飾などの分子改良によって親水性を向上させることなどにより、AI4P が生体内の疎水性環境にトラップされにくくする改良が必要であると言える。

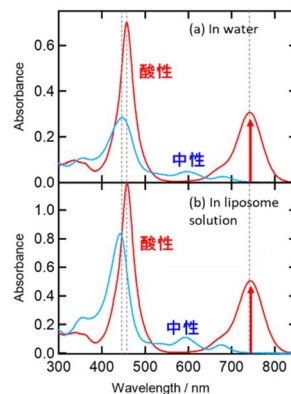


図11. 水中(a)およびliposome水溶液中(b)のAI4Pの吸収スペクトルに及ぼすpH依存性。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0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 Horiuchi Hiroaki, Tajima Kazuya, Okutsu Tetsuo	4. 巻 403
2. 論文標題 Triply pH-activatable porphyrin as a candidate photosensitizer for near-infrared photodynamic therapy and diagnosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry	6. 最初と最後の頁 112846 ~ 112846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphotochem.2020.112846	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 Hirakawa Kazutaka, Takai Syunsuke, Horiuchi Hiroaki, Okazaki Shigetoshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Photooxidation Activity Control of Dimethylaminophenyl-tris-(N-methyl-4-pyridinio)porphyrin by pH	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 27702 ~ 27708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c04303	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 Horiuchi Hiroaki, Isogai Masataka, Hirakawa Kazutaka, Okutsu Tetsuo	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 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.cpllett.2020.137315	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30件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 蟹和勇人・堀内宏明・田島和哉・奥津哲夫
2. 発表標題 光線力学療法への応用を目指したトリプルpH応答性光増感剤におけるアミノインドール置換数の及ぼす影響
3. 学会等名 2020年 日本化学会関東支部群馬地区研究交流発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 住谷有沙・堀内宏明・武藤慎吾・奥津哲夫
2. 発表標題 腫瘍特異的な光治療を目指したGSHにより光増感可能なシリルポルフィリンダイマーの研究
3. 学会等名 2020年 日本化学会関東支部群馬地区研究交流発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川昂汰・堀内宏明・大重真彦・松尾一郎・菅原二三男・坂口謙吾・桂進司・吉原利忠・飛田成史・奥津哲夫
2. 発表標題 光線力学療法への応用を目指したシリルポルフィリン-含硫糖複合体の開発
3. 学会等名 2020年 日本化学会関東支部群馬地区研究交流発表会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 蟹和勇人・堀内宏明・田島和哉・奥津哲夫
2. 発表標題 ポルフィリンのトリプルpH応答性におけるアミノインドール置換数の及ぼす影響
3. 学会等名 2020年web光化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 住谷有沙・堀内宏明・武藤慎吾・奥津哲夫
2. 発表標題 腫瘍特異的な光増感を目指したGSH活性化可能なシリルポルフィリンダイマーの研究
3. 学会等名 2020年web光化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川昂汰・堀内宏明・大重真彦・松尾一郎・菅原二三男・坂口謙吾・桂進司・吉原利忠・飛田成史・奥津哲夫
2. 発表標題 光線力学療法への応用を目指したシリルポルフィリン-含硫糖複合体の開発
3. 学会等名 2020年web光化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀内宏明・田島和哉・奥津哲夫
2. 発表標題 近赤外光線力学療法・光線力学診断への応用を指向したトリプルpH応答性光増感剤
3. 学会等名 2020年web光化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 蟹和勇人・堀内宏明・田島和哉・奥津哲夫
2. 発表標題 ポルフィリンのトリプルpH応答性におけるアミノインドール置換数の及ぼす影響
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 住谷有沙・堀内宏明・武藤慎吾・奥津哲夫
2. 発表標題 腫瘍特異的な光増感を目指したGSHにより活性化可能なシリルポルフィリンダイマーの研究
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川昂汰・堀内宏明・大重真彦・松尾一郎・菅原二三男・坂口謙吾・桂進司・吉原利忠・飛田成史・奥津哲夫
2. 発表標題 光線力学療法への応用を目指したシリルポルフィリン-含硫糖複合体の開発
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀内宏明・田島和哉・蟹和勇人・奥津哲夫
2. 発表標題 光線力学療法に用いる近赤外トリプルpH応答性光増感剤
3. 学会等名 第41回日本光医学・光生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀内宏明・田島和哉・奥津哲夫
2. 発表標題 光線力学療法への応用を目指したトリプルpH応答性ポルフィリンの開発
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 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 PhotoDynamic Medicine 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀内宏明・星野涼・奥津哲夫
2. 発表標題 パーフルオロカーボンナノドロップを用いた一重項酸素の光増感効率の改善
3. 学会等名 2019光化学討論
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀内宏明・田島和哉・奥津哲夫
2. 発表標題 光線力学療法に用いる近赤外トリプルpH応答性ポルフィリンのpH応答機構
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤禎吾・堀内宏明・奥津哲夫
2. 発表標題 還元型グルタチオンにより活性制御可能な水溶性シリルポルフィリンの研究
3. 学会等名 2019光化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田島和哉・堀内宏明・奥津哲夫
2. 発表標題 光線力学療法に向けたトリプルpH応答性光増感剤の開発
3. 学会等名 2019光化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤禎吾・堀内宏明・奥津哲夫
2. 発表標題 還元型グルタチオンにより活性制御可能な水溶性シリルポルフィリンの研究
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田島和哉・堀内宏明・奥津哲夫
2. 発表標題 光線力学療法に向けたトリプルpH応答性光増感剤の開発
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田島和哉・堀内宏明・奥津哲夫
2. 発表標題 光線力学療法への応用を目指したトリプルpH応答性光増感剤の開発
3. 学会等名 2019年 日本化学会関東支部群馬地区研究交流発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤禎吾・堀内宏明・奥津哲夫
2. 発表標題 還元型グルタチオンにより活性制御可能な水溶性シリルポルフィリンの研究
3. 学会等名 2020年 日本化学会関東支部群馬地区研究交流発表会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 化合物又はその塩、がん治療薬、光増感剤、及び蛍光プローブ組成物	発明者 堀内宏明・大重真彦・松尾一郎・奥津哲夫・桂進司・他4名	権利者 群馬大学・株式会社エム・ティー・スリー
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-146971	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------