

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02811

研究課題名(和文) 光増感分子の高効率光熱変換の探求とセラノスティクスへの応用

研究課題名(英文) Photosensitizers with Efficient Photothermal Conversion for Theranostics

研究代表者

三木 康嗣 (Miki, Koji)

京都大学・工学研究科・准教授

研究者番号：60422979

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：本課題ではフタロシアニンの集積化による効果的に光音響信号を発生する高性能光音響造影剤の創製を目指した。特に、腫瘍特異的に構造変化し、光音響信号を発生するような工夫を施すことで高コントラストに腫瘍を可視化できる造影剤開発を目指した。研究期間内を通して、腫瘍近傍で過剰発現しているプロテアーゼに応答し光音響信号強度を増大させる造影剤、腫瘍部位に蓄積した造影剤に外部から低侵襲な光照射を行うことで信号強度を増大させる造影剤の開発に成功した。患者への負担が少なく、また高コントラストに腫瘍部位を可視化できる手段を提唱することに成功した。化合物の毒性を精査することで人体への応用に展開できる成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題では、腫瘍近傍で過剰発現する酵素や外部からの光照射など刺激に応答し光音響信号を増大させる造影剤の開発に取り組んだ。これまでに報告されている造影剤は常に光音響信号を発生するものが多く、体内を循環している間に血管や正常組織に滞留する造影剤から発せられる信号が問題となっていたが、開発した刺激応答性造影剤は次世代機能性造影剤として機能することが確信される。人体に適應できるかどうか確認し早急に実用化することが次の課題であるが、副作用を大きく軽減できる造影剤開発の一步となる成果である。

研究成果の概要(英文)：At the beginning of the project, phthalocyanine aggregation-induced enhancement of photoacoustic signal for high-contrast tumor detection was proposed. During the study, we discovered two contrast agents whose photoacoustic signal can be activated by either protease overexpressed in tumor tissues or less-invasive near-infrared photoirradiation. In the former case, protease leads to the removal of axial ligand of phthalocyanine dye which induces aggregation of dyes, thereby increasing photoacoustic signal. This indicates that we successfully developed the target molecule. We also prepared photo-responsive phthalocyanine-based turn-on photoacoustic probe. In near future, we will check the biocompatibility of probes for further application.

研究分野：分子イメージング

キーワード：光音響 フタロシアニン 刺激応答性 造影剤 腫瘍

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

光音響撮像法は、低侵襲な光照射を利用する生体イメージング法として注目されているが、この撮像法に有効な造影剤の開発が遅れている。光を吸収し熱を発生する光増感分子、材料が適しているが、その多くは投与後正常組織に滞留している間も信号を出すことのできる状態である。そのため、血管や細網内皮系組織に蓄積した造影剤からの信号が強く検出され、擬陽性やコントラストの悪化が問題視されていた。目的とする疾病部位で光増感能を示すようになるアクティベータブル造影剤はこれらの問題点を解決できると考えられる。これらの着眼点から、シアニン系色素、BODIPY系色素などを母体とするアクティベータブル型造影剤の開発が進んでいる。研究代表者は、モル吸光係数が高く光熱変換効率が高いフタロシアニン系色素に注目し、この色素を集積化することで光音響信号強度を増大させる戦略に基づき刺激応答性光音響造影剤の開発を目指した。

2. 研究の目的

光音響造影剤としての機能に直結する光増感分子の物性として以下の点が挙げられる。

- ・生体透過性が高い近赤外領域において光吸収する。
- ・モル吸光係数大きい。
- ・光励起エネルギーを熱として放出しやすい。
- ・光照射により分解(退色)しにくい。

これらの物性を満たす材料としてフタロシアニン系色素に注目した。ケイ素やアルミニウムを含む対称性の高い構造を元素ブロックとみなし、これを有機高分子材料と複合化することで有機-無機ハイブリッド光音響造影剤の開発を目指した。特に、背景で示したように疾病部位で信号強度を増大させる機能を持たせることに注力した。

アクティベータブル機能として、腫瘍部位で過剰発現することが知られるプロテアーゼマトリックスプロテアーゼ2(MMP-2)を活用することとした。MMP-2は乳がん、膀胱がん、大腸がん、前立腺がん、胃がんなど多くのがん細胞において過剰発現しているMMPファミリーの中で最も活性の高いプロテアーゼの1つとされる。6つのアミノ酸を脱水縮合したPLGLAG(P: proline, L: leucine, G: glycine, A: alanine)は、MMP-2により選択的に切断されるペプチド配列として知られる。この配列をMMP-2により切断させた際に光音響信号強度が増大する機能の開発を目指した。

光照射は低侵襲に外部エネルギーを注入する手法である。本課題では当初提案していなかったが、光照射により造影剤の構造が変化し光音響信号強度が増大するアクティベータブル機能を持たせることも目指し、該当する機能を持つ造影剤の開発にも成功した。

3. 研究の方法

本課題では以下の二種類のアクティベータブル型光音響造影剤を開発する。

- ・腫瘍組織で過剰発現するプロテアーゼMMP-2に反応し、光音響信号強度を増大させる光音響造影剤
- ・低侵襲な外部エネルギーである近赤外光照射に反応し、光音響信号強度を増大させる光音響造影剤

合成した造影剤は各種光物性を調査するとともに、対応する刺激に反応し光音響信号強度が増大することを確認する。

4. 研究成果

4-1. MMP-2 応答性光音響造影剤の開発

光増感分子として近赤外領域において光吸収特性を示すアルミニウムナフタロシアニン(AINc)を選択した。既報を参考にアルミニウムを中心金属にもち、そのアルミニウム上に軸配位子として水酸基を1つもつAINc-AINc-OHを合成した(図1)¹。水酸基にEtOSi(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂NH₂を作用させ、軸配位子の末端にアミノ基をもつAINc-NH₂を得た。ここにカルボキシ基を片側の末端に持つポリエチレングリコール(PEG)1を脱水縮合させ、水溶性高分子を軸配位子に複合化したAINc-PEGを合成した。なお、AINcとPEGの間に酵素により切断されるペプチド配列PLGLAGを挿入したAINc-pep-PEGも同様の手順で合成した。

AINc-pep-PEGをジメチルホルムアミド(DMF)に溶解させ紫外-可視吸収スペクトルを測定したところ778 nm ($\epsilon = 1.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)にNc由来の強い吸収が観測された(図2a)。分子が溶液中に分散し、単量体の状態のAINcに相当する吸収シグナル(Q帯)である。一方、AINc-pep-PEGをMilliQ水に溶解させた水溶液のスペクトルを測定したところ、単量体に由来するシグナルは弱くなり、726 nmにブロード化したシグナルが観測された。AINc-pep-PEGの軸配位子を持たないパイ共役面同士が相互作用し、H会合体を形成したためであると考えられる。なお、AINc-pep-PEGが水中で形成する自己集合体の粒径は動的光散乱法により121 nmと見積もられた(図2b)。腫瘍組織近傍の血管内皮細胞は腫瘍の急激な増殖の影響により脆弱であると言われ

ており、ナノメートルサイズの粒子が蓄積しやすいことが確認されている (the enhanced permeability and retention effect: EPR 効果)²。AInc-*pep*-PEG が水中で形成する自己集合体は、この脆弱な血管壁を透過し腫瘍部位選択的に蓄積しやすいと考えられる。

次に、造影剤が発する光音響信号強度 (以下、PA 信号強度と略する) を評価した。波長 680 nm (H 会合体の吸収帯近傍) および 760 nm (単量体の吸収帯近傍) を選択し、パルスレーザー光を AInc-*pep*-PEG の水溶液に照射したところ、どちらの波長においても強い光音響波が検出された (図 2c)。

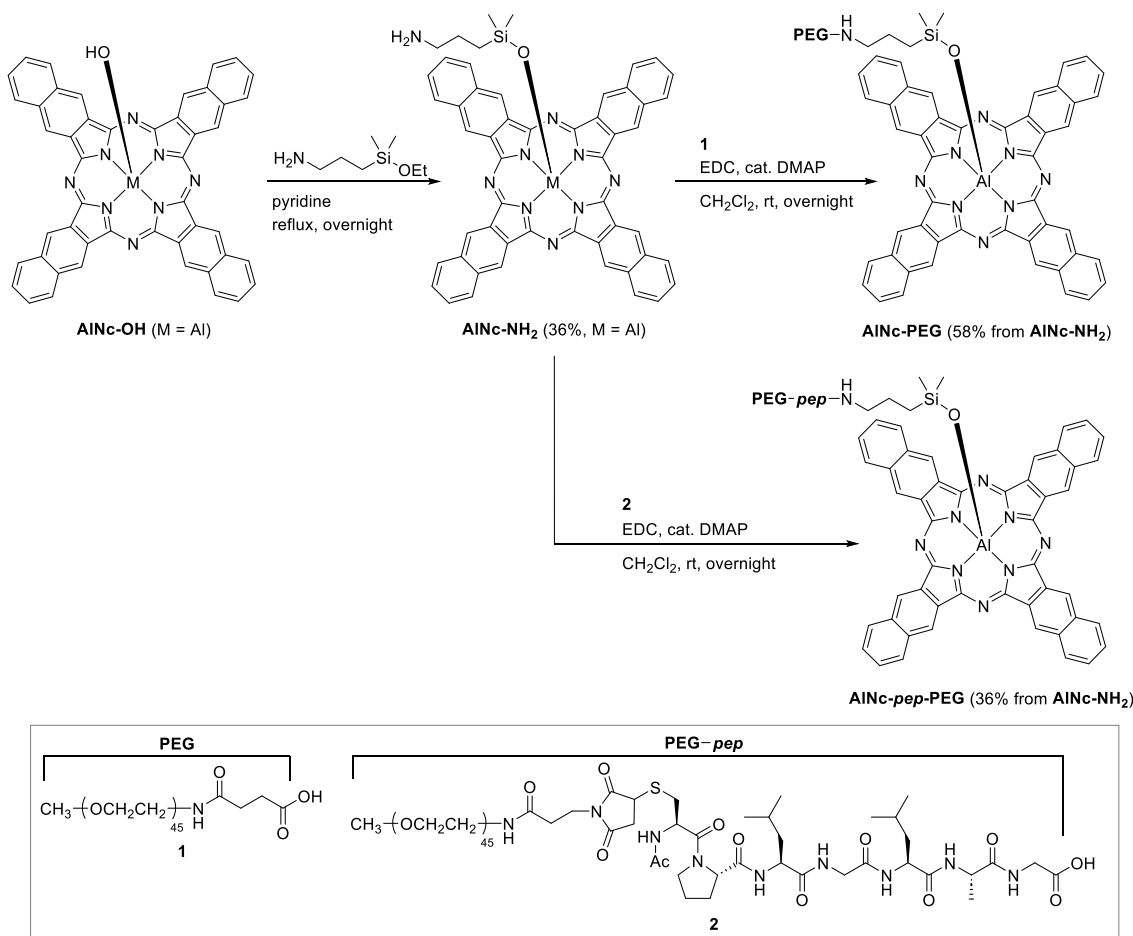


図 1. 水溶性ポリエチレングリコールを複合化した AInc-PEG および AInc-*pep*-PEG の合成.

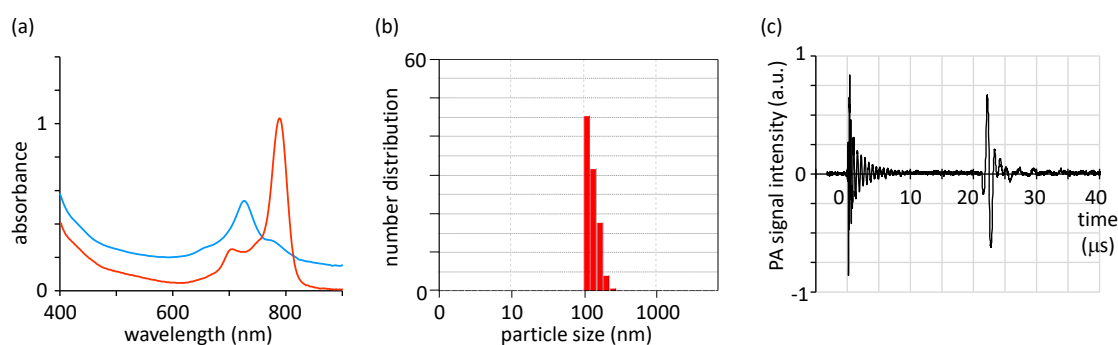


図 2. (a) DMF (赤) および水 (青) に溶解させた AInc-*pep*-PEG (10 μM) の紫外-可視吸収スペクトル。 (b) 動的光散乱法で見積もった AInc-*pep*-PEG が水中で形成する自己集合体の粒径分布。 (c) AInc-*pep*-PEG の水溶液に波長 760 nm のパルスレーザー光を照射し観測される光音響波 (22 μs 周辺)。

AInc-*pep*-PEG のリン酸緩衝液 (5 μM, pH = 7.2) に MMP-2 (5 nM) を 37 °C で作用させたところ、AInc 由来する吸収シグナルが徐々に低減することを確認した (図 3a)。水溶性軸配位子が MMP-2 の作用により切り出され、水溶性を示さない AInc が生じるとともに AInc 同士が凝集したためであると考えられる。一方、AInc-*pep*-PEG に MMP-2 を作用させたところ光吸収スペクトルに変化はなかった (図 3b)。AInc-*pep*-PEG のリン酸緩衝液 (30 μM, pH = 7.2) に MMP-2 (5 nM) を 37 °C で作用させ、2 時間後の PA 信号強度を測定した。波長 680 nm のパルスレーザーを用いた場合、MMP-2 に作用させる前の PA 信号強度 (PA_{680,0h}) と 2 時間後の PA 信号強度

(PA_{680,2h}) を比較した PA 信号強度比 ΔPA_{680} (PA_{680,2h}/PA_{680,0h}) は 2 倍程度増大したことがわかった (図 3c)。一方、波長 760 nm のパルスレーザー光を照射したところ、PA 信号強度比 ΔPA_{760} (PA_{760,2h}/PA_{760,0h}) は約 0.7 倍に減弱した (図 3c)。フタロシアニン類が凝集することで PA 信号強度が増大することが報告されていることを踏まえると、**AINc-pep-PEG** の水溶性軸配位子が切り出されることで非水溶性の AINc の凝集が誘起され、H 会合体や凝集体の吸収帯に近い 680 nm の照射光により信号強度が増大したものと考えられる。一方、波長 760 nm のパルスレーザー光照射により PA 信号強度が減弱した理由は、水溶性軸配位子の切り出しにより単量体に近い状態を取る AINc が減少したためであると推測される。PA₆₈₀ に注目すると、**AINc-pep-PEG** はアクティベータブル型の光音響造影剤として機能することになる。ただ、PA₇₆₀ が減弱することにも注目すると、二種類の PA 信号強度比 ($\Delta PA = \Delta PA_{680} / \Delta PA_{760}$) を算出すれば、3.1 倍増大していることとなり、よりシグナル・ノイズ比の高い造影剤として機能する可能性が高い。

PLGLAG 配列は MMP-2 が特異的に切断するペプチドであるが、生体内に存在する他のプロテアーゼにより切断されないことを確認するため、**AINc-pep-PEG** に MMP ファミリーに含まれる他のプロテアーゼ MMP-7、MMP-9 を作用させた。760 nm のパルスレーザー光で検出される PA 信号強度がやや低下するものの、MMP-2 を作用させたときのような顕著な信号強度の変化は観測されなかった。エステラーゼなどにも応答しないことから酵素選択性が高いことが示された。また、MMP-2 の阻害剤である GM6001 を作用させたところ、信号強度の変化が抑制されたことから、**AINc-pep-PEG** が MMP-2 に応答していることが確認された。

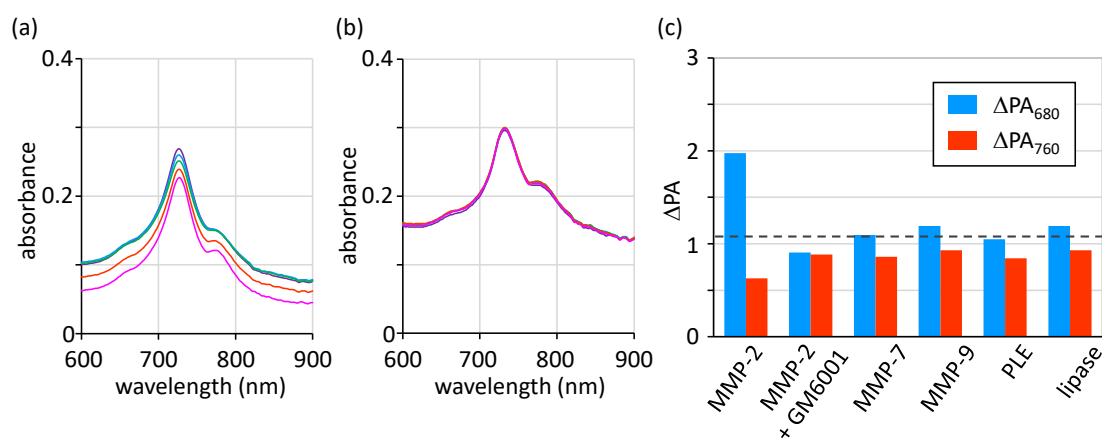


図 3. (a) **AINc-pep-PEG** および (b) **AINc-PEG** (5.0 μM, pH = 7.2) に MMP-2 (5 nM) を 37 °C で作用させた際の紫外-可視吸収スペクトルの経時変化. 直後 (紫)、15 分後 (青)、30 分後 (緑)、60 分後 (赤)、120 分後 (ピンク). (c) **AINc-pep-PEG** (30 μM, pH = 7.2) に酵素 (0.32 μg/mL) を 2 時間作用させた後の光音響信号強度の変化率 (ΔPA). 数値は 2 度の実験の平均値. PLE: porcine liver esterase, lipase: lipase AK Amano.

MMP-2 が過剰発現していることが知られるヒト線維肉腫 HT-1080 細胞を移植したマウスに **AINc-pep-PEG** および **AINc-PEG** を尾静脈から投与し、PA イメージング装置を用いて像を得た (図 4a)。投与前の像において観測されるシグナルは、血中のヘモグロビンに由来するものである。**AINc-pep-PEG** では顕著に信号強度が増大したが、波長 760 nm のパルスレーザー光を照射した場合に比べ、波長 680 nm のパルスレーザー光を照射した場合により強い信号が観測された。一方、**AINc-PEG** では、大幅な信号強度の増大は観測されなかった。どちらも EPR 効果により腫瘍に集積するものの、MMP-2 に応答する **AINc-pep-PEG** が水溶性官能基の切断に伴う PA 信号の増大により強い信号を発したものと考えられる。二種類の PA 信号強度の比 (PA_{680,vivo} / PA_{760,vivo}) を比較したところ、**AINc-pep-PEG** の方が効果的に信号強度を増大させることが確認された (図 4b)。

このように、本課題では腫瘍において過剰発現する MMP-2 に応答し光音響信号強度を増大させるアクティベータブル型造影剤の開発に成功した。

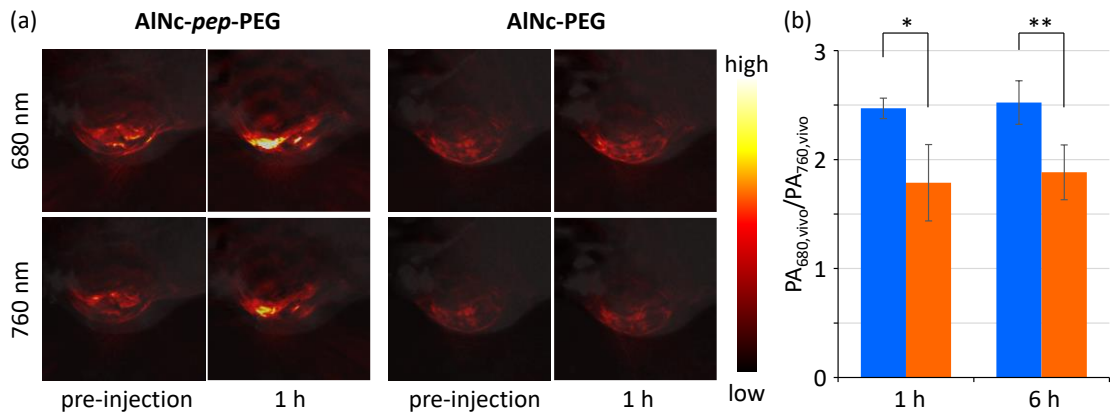


図 4. (a) HT-1080 腫瘍細胞を移植したマウスに **AINc-pep-PEG** もしくは **AINc-PEG** (100 μ M in saline, 200 μ L) を尾静脈より投与した際の PA イメージング像. パルスレーザー照射波長: 680 nm および 760 nm. (b) **AINc-pep-PEG** (青) もしくは **AINc-PEG** (オレンジ) を投与した際の 1 時間後および 6 時間後の PA 信号強度比 ($PA_{680,vivo}/PA_{760,vivo}$). 平均値と標準偏差 ($n = 3$). T 検定: * $p < 0.1$, ** $p < 0.05$.

4-2. 光応答性光音響造影剤の開発

アルミニウムフタロシアニン (AIPc) の軸配位子の水酸基に図 1 と同様に化学修飾することで PEG を複合化した光音響造影剤 **AIPc-PEG** を合成した (図 5).

AIPc-PEG を MilliQ 水に溶解させ水溶液を調製したところ、700 nm より長波長側に J 会合体に由来するブロードなシグナルが観測された (図 5b). この手法で得た自己集合体を以下 **A-AIPc** と呼ぶ. 一方、**AIPc-PEG** の薄膜を MilliQ 水に溶解させたところ、H 会合体に由来する 700 nm 以下のシグナルが観測された (図 5c). 透過型電子顕微鏡 (TEM) 像からベシクルが形成されており (図 5c)、この手法で作成した自己集合体を以下 **B-AIPc** と呼ぶ.

A-AIPc および **B-AIPc** の水溶液に近赤外光 (730 nm, 25 mW) を照射し、PA 信号強度の光照射時間依存性を評価した (図 5d). **A-AIPc** では PA 信号強度に変化がなかったが、**B-AIPc** では徐々に PA 信号強度が増大することが確認された. 軸配位子が切断され、AIPc が凝集することで信号強度が増大したと考えられる. このように本課題では、光照射に応答し光音響信号強度が増大させるアクティベータブル型光音響造影剤を開発した. 生体内で活用できるかどうか確認することが今後の課題である.

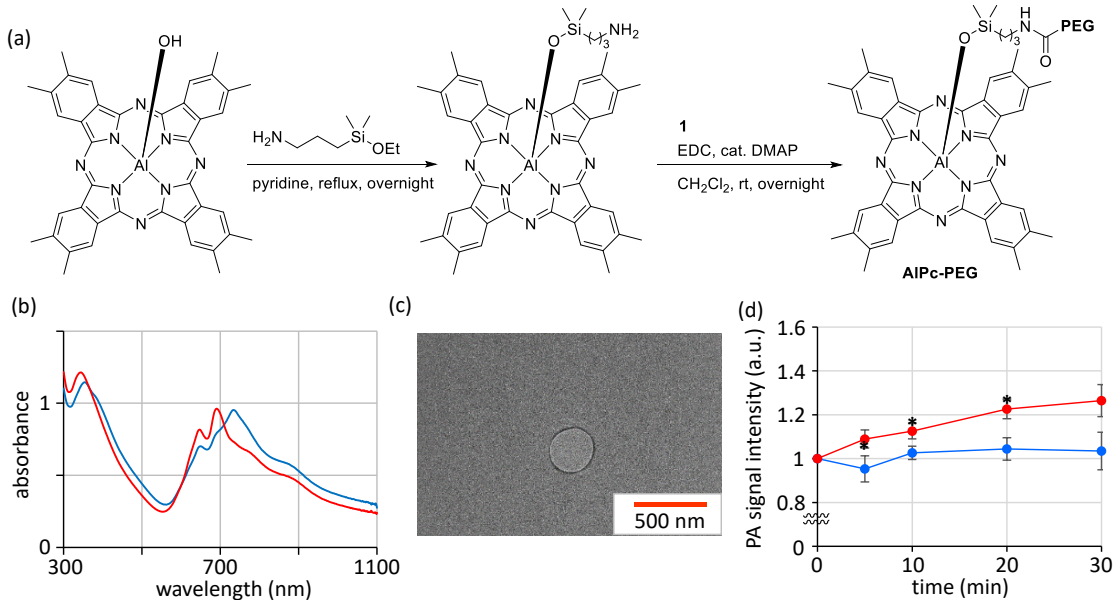


図 5. (a) 光照射により軸配位子が切断される光音響造影剤 **AIPc-PEG** の合成. (b) **AIPc-PEG** が形成する自己集合体 **A-AIPc** (青) および **B-AIPc** (赤) の紫外-可視吸収スペクトル. (c) **B-AIPc** の TEM 画像. (d) **A-AIPc** (青) および **B-AIPc** (赤) の PA 信号強度の光照射時間依存性. PA 信号強度は 680 nm のパルスレーザー光を用いて測定. * $p \leq 0.05$.

- W. E. Ford, M. A. J. Rodgers, L. A. Schechtman, J. R. Sounik, B. D. Rihter, M. E. Kenney, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 3371–3377.
- Y. Matsumura, H. Maeda, *Cancer Res.* **1986**, *46*, 6387–6392.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Miki Koji, Imaizumi Naoto, Nogita Kohei, Oe Masahiro, Mu Huiying, Huo Wenting, Harada Hiroshi, Ohe Kouichi	4. 巻 32
2. 論文標題 MMP-2-Activatable Photoacoustic Tumor Imaging Probes Based on Al- and Si-Naphthalocyanines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 1773 ~ 1781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.1c00266	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 Huo Wenting, Miki Koji, Tokunaga Daisuke, Mu Huiying, Oe Masahiro, Harada Hiroshi, Ohe Kouichi	4. 巻 94
2. 論文標題 Dual-Stimuli-Responsive Probes for Detection of Ovarian Cancer Cells and Quantification of Both pH and Enzyme Activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 2068 ~ 2075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20210168	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 Oe Masahiro, Miki Koji, Ueda Yoshifumi, Mori Yasuo, Okamoto Aoi, Funakoshi Yohei, Minami Hironobu, Ohe Kouichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Deep-Red/Near-Infrared Turn-On Fluorescence Probes for Aldehyde Dehydrogenase 1A1 in Cancer Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Sensors	6. 最初と最後の頁 3320 ~ 3329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssensors.1c01136	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 Miki Koji, Imaizumi Naoto, Nogita Kohei, Oe Masahiro, Mu Huiying, Huo Wenting, Ohe Kouichi	4. 巻 657
2. 論文標題 Aluminum naphthalocyanine conjugate as an MMP-2-activatable photoacoustic probe for in vivo tumor imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods in Enzymology	6. 最初と最後の頁 89 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.mie.2021.07.001	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 Miki Koji, Dan Zhang Zi, Kaneko Kaho, Kakiuchi Yui, Kojima Kentaro, Enomoto Akane, Oe Masahiro, Nogita Kohei, Murata Yasujiro, Harada Hiroshi, Ohe Kouichi	4. 巻 3
2. 論文標題 Amphiphilic α -cyclodextrin/fullerene complexes with photodynamic activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Materials Advances	6. 最初と最後の頁 312 ~ 317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ma00743b	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 Oe Masahiro, Miki Koji, Masuda Akito, Nogita Kohei, Ohe Kouichi	4. 巻 58
2. 論文標題 An activator-induced quencher-detachment-based turn-on probe with a cationic substrate moiety for acetylcholinesterase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1510 ~ 1513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc05132f	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 Mu Huiying, Miki Koji, Harada Hiroshi, Tanaka Kouki, Nogita Kohei, Ohe Kouichi	4. 巻 6
2. 論文標題 pH-Activatable Cyanine Dyes for Selective Tumor Imaging Using Near-Infrared Fluorescence and Photoacoustic Modalities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Sensors	6. 最初と最後の頁 123 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssensors.0c01926	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 Mu Huiying, Miki Koji, Kubo Takuya, Otsuka Koji, Ohe Kouichi	4. 巻 57
2. 論文標題 Substituted meso-vinyl-BODIPY as thiol-selective fluorogenic probes for sensing unfolded proteins in the endoplasmic reticulum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1818 ~ 1821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC08160D	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23件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 麻植雅裕、三木康嗣、植田誉志史、森泰生、大江浩一
2. 発表標題 がん幹細胞蛍光イメージングのためのアルデヒド脱水素酵素応答性turn-on 型近赤外蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第15回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木叶瑛、麻植雅裕、三木康嗣、大江浩一
2. 発表標題 高コントラストにがん幹細胞を可視化するALDH1A1応答性turn-on型蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第15回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野北康平、今泉直人、三木康嗣、大江浩一
2. 発表標題 金属フタロシアニン類の軸配位子修飾による刺激応答性光音響プローブの開発
3. 学会等名 第15回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Huiying Mu, Koji Miki, and Kouichi Ohe
2. 発表標題 pH-Activatable Cyanine Dyes for Selective Tumor Imaging Using Near-Infrared Fluorescence and Photoacoustic Modalities
3. 学会等名 第15回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wenting Huo, Koji Miki, Kouichi Ohe
2. 発表標題 Dual Stimuli-Responsive Small Molecular Probe for Simultaneous Measurement of pH and Enzyme Activity
3. 学会等名 第15回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木叶瑛、麻植雅裕、三木康嗣、大江浩一
2. 発表標題 がん幹細胞を高コントラストに可視化するALDH1A1応答性turn-on型蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野北康平、今泉直人、三木康嗣、大江浩一
2. 発表標題 光または酵素による軸配位子の切断を利用するアクティベータブル光音響造影剤の開発
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三木 康嗣、 穆 慧瑩、麻植 雅裕、大江 浩一
2. 発表標題 刺激応答性発光色素元素ブロックの合成と酵素活性およびチオール類の検出
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木叶瑛、麻植雅裕、三木康嗣、大江浩一
2. 発表標題 高コントラストながん幹細胞イメージングを指向した ALDH1A1応答性 turn-on型蛍光プローブの開発
3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野北康平、今泉直人、三木康嗣、大江浩一
2. 発表標題 金属フタロシアニン類の凝集を利用したアクティベータブル光音響造影剤の開発
3. 学会等名 第15回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木叶瑛、麻植雅裕、三木康嗣、大江浩一
2. 発表標題 ALDH1A1応答性turn-on型蛍光プローブによる高コントラストながん幹細胞イメージング
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野北康平、今泉直人、三木康嗣、大江浩一
2. 発表標題 金属フタロシアニン類を母骨格とするアクティベータブル光音響造影剤の開発
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wenting Huo, Koji Miki, and Kouichi Ohe
2. 発表標題 Dual-Stimuli-Responsive Probes for Simultaneous Detection of pH and Enzyme Activity
3. 学会等名 PacifiChem2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Oe, Koji Miki, Yoshifumi Ueda, Yasuo Mori, and Kouichi Ohe
2. 発表標題 Detection, Isolation, and In Vivo Visualization of Cancer Stem Cell Utilizing Aldehyde Dehydrogenase-Responsive Turn-On Fluorescent Probes
3. 学会等名 PacifiChem2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Oe, Kanae, Suzuki, Koji Miki, Kouichi Ohe
2. 発表標題 Development of Turn-on Fluorescent Probe for Cancer Stem Cell Imaging
3. 学会等名 PacifiChem2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei Nogita, Naoto Imaizumi, Koji Miki, Kouichi Ohe
2. 発表標題 Metallo-naphthalocyanines with hydrophilic axial ligand as enzyme-activatable photoacoustic contrast agents
3. 学会等名 PacifiChem2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Oe, Koji Miki, Kouichi Ohe
2. 発表標題 Development of Aldehyde Dehydrogenase-Responsive Turn-on Fluorescent Probe for Cancer Stem Cell Imaging
3. 学会等名 PacifiChem2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山中 大暉、麻植 雅裕、鈴木 叶瑛、三木 康嗣、大江 浩一
2. 発表標題 求核性ヒドロキシ基をもつALDH1A1応答性 turn-on型蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森本 崇、Wenting Huo、三木 康嗣、大江浩一
2. 発表標題 活性酸素種と pH変化の検出を指向したデュアル応答性発光プローブの開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木叶瑛、麻植雅裕、三木康嗣、大江浩一
2. 発表標題 がん幹細胞の可視化を指向した二種類の酵素に応答する turn-on型蛍光イメージングプローブの開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅原 高弥、野北 康平、三木 康嗣、大江 浩一
2. 発表標題 酸化型ニッケルフタロシアニンを用いたGSH応答性 PAI/PTTセラノスティック剤の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 HUIYING MU, Koji Miki, Kouichi Ohe
2. 発表標題 Substituted meso-Vinyl-BODIPY as Thiol-Selective Fluorogenic Probes for Sensing Unfolded Proteins in Living Cells
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三木康嗣
2. 発表標題 近赤外色素を用いるがんの可視化
3. 学会等名 近畿化学協会機能性色素部会第103回例会講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 三木康嗣、大江浩一（分担執筆）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 212
3. 書名 未来を拓く多彩な色素材料	

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

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