

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	光線力学療法によるがん治療のための新規光増感剤の開発		
研究テーマ (英文)	Development of Novel Photosensitizers for photodynamic therapy to cancer treatment		
研究期間	2019年～2022年	研究機関名 名古屋大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	忍久保 洋
		(カタカナ)	シノクボ ヒロシ
		(英文)	Hiroshi Shinokubo
	所属機関・職名	名古屋大学大学院工学研究科有機・高分子化学専攻	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	福井 識人
		(カタカナ)	フクイ ノリヒト
		(英文)	Norihito Fukui
	所属機関・職名	名古屋大学大学院工学研究科有機・高分子化学専攻・助教	

概要 (600字～800字程度にまとめてください。)

光線力学療法 (Photodynamic therapy; PDT) とは、腫瘍組織内にて光増感剤によって一重項酸素を発生させ、その高い毒性を利用して腫瘍を破壊する治療法である。現在 PDT 光増感剤として、ポルフィリン誘導体が用いられている。しかし、ポルフィリン誘導体は近赤外光の吸収が十分ではない。近赤外光による PDT が可能となればより深部の癌を治療可能となる。

我々は、ポルフィリンの4つの架橋炭素のうち2つを窒素に置き換えた分子であるジアザポルフィリンが近赤外吸収をもち、PDT 光増感剤として有望であることを明らかにしていた (*Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13829)。本研究では、作用濃度のさらなる低減を目指して、ジアザポルフィリンの周辺部を糖で修飾することとした。まず、ジアザポルフィリンの臭素化を検討し、周辺のアリール基上に位置選択的に臭素を導入する手法を開発した (*Dalton Trans.* **2020**, *49*, 14786)。続いて、臭素を足がかりとした鈴木-宮浦カップリング反応により、ジアザポルフィリンの周辺部に糖を導入することに成功した。糖修飾ジアザポルフィリンの PDT 光増感剤としての性能をヒトの乳癌細胞を用いて評価した (フランスモンペリエ大学、Richeter 博士、Gary-Bobo 博士との共同研究)。その結果、糖の導入によって PDT 活性が格段に向上し、nM レベルの低濃度で活性を示すことが明らかになった (論文準備中)。

一方、ビリンジオンをヘテロ原子求核剤で環化することにより、酸素、イオウ、窒素を含む新規ヘテロポルフィリン誘導体が見いだされた。このうち、オキサポルフィリンは骨格内部のプロトン移動に伴う二重蛍光性をしめした (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2915)。さらに、オキサポルフィリンのコバルト錯体は HasA というヘムタンパクに取り込まれることを見いだした。得られた再構成ヘムタンパクは多剤耐性緑膿菌に対して強い抗菌活性をもつことを明らかにした (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202112456)。今後、得られた新規ヘテロポルフィリン誘導体についても PDT 光増感剤の性能を評価していく予定である。

発表文献 (この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。)						
雑誌	論文課題	Site - Selective <i>N</i> -Methylation of 5, 15 - Diazaporphyrins: Reactive Cationic Porphyrinoids that Provide Isoporphyrin Analogues				
	著者名	W. X. Chia <i>et al.</i>	雑誌名	Chem. Eur. J.		
	ページ	2754~2760	発行年	2 0 2 0	巻号	26, 12
雑誌	論文課題	<i>meso</i> -Diazacorrphycenes: Neighboring Effect of Two Nitrogen Atoms				
	著者名	A. Yagi <i>et al.</i>	雑誌名	Chem. Eur. J.		
	ページ	8210~8213	発行年	2 0 2 0	巻号	26, 37
雑誌	論文課題	Site-selective halogenation on <i>meso</i> -mesityl substituents of 10, 20-dimesityl-5, 15-diazaporphyrins with an AuX ₃ /AgOTf combination				
	著者名	J. Longevial <i>et al.</i>	雑誌名	Dalton Trans.		
	ページ	14786~14789	発行年	2 0 2 0	巻号	49, 42
雑誌	論文課題	Dual Emission of a Free - Base 5 - Oxaporphyrinium Cation from its <i>cis</i> - and <i>trans</i> - NH Tautomers				
	著者名	A. Takiguchi <i>et al.</i>	雑誌名	Angew. Chem. Int. Ed.		
	ページ	2915~2919	発行年	2 0 2 1	巻号	60, 6
雑誌	論文課題	A Heme-Acquisition Protein Reconstructed with a Cobalt 5-Oxaporphyrinium Cation and Its Growth-Inhibition Activity Toward Multidrug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
	著者名	A. Takiguchi <i>et al.</i>	雑誌名	Angew. Chem. Int. Ed.		
	ページ	e202112456	発行年	2 0 2 2	巻号	61, 7

英文抄録 (100 語~200 語程度にまとめてください。)

Photodynamic therapy (PDT) is an invasive cancer treatment, which employs photosensitizers (PS) and light to generate reactive oxygen species (ROS), which induces cancer cell death. To enhance the efficacy of PDT treatment, effective accumulation of PS in the cancer cells is essential. Introduction of sugar functionality is often effective to enhance the internalization of PS in the cancer cells. We have recently reported that 10,20-dimesityl-5,15-diazaporphyrin (**DAP**) exhibited the promising PDT activity. In the present study, we introduced sugar units on **DAP** to improve the PDT performance. We have achieved the introduction of sugar units on the peripheral aryl groups of **DAP** through selective bromination and Suzuki-Miyaura coupling reaction. The obtained sugar-functionalized **DAP** were soluble in aqueous media to exhibit excellent PDT activity toward human breast cancer cells at nanomolar concentrations under near infrared irradiation.

共同研究者	氏名	(漢字)	三宅 由寛	
		(カタカナ)	ミヤケ ヨシヒロ	
		(英文)	Yoshihiro Miyake	
	所属機関・職名		名古屋大学大学院工学研究科有機・高分子化学専攻・准教授	
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				