

二国間交流事業 共同研究報告書

平成 24 年 4 月 5 日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

共同研究代表者所属・部局 奈良先端科学技術大学院大学
物質創成科学研究科

職・氏名 ^(ふりがな) 客員教授・矢野重信 ^{やの しげのぶ}

1. 事業名 相手国 (ドイツ) との共同研究 振興会対応機関 (DFG)

2. 研究課題名 先端医療用 PEG 修飾糖連結超分子の開発と機能評価

3. 全採用期間

平成 22 年 4 月 1 日 ~ 平成 24 年 3 月 31 日 (2 年 0 ヶ月)

4. 経費総額

(1) 本事業により執行した研究経費総額 5,000,000 円

初年度経費 2,500,000 円、 2 年度経費 2,500,000 円、 3 年度経費 円

(2) 本事業経費以外の国内における研究経費総額 4,500,000 円

5. 研究組織

(1) 日本側参加者（代表者は除く）

氏名 <small>(ふりがな)</small>	所属・職名	研究協力テーマ
かくち とよじ 覚知 豊次	北海道大学・教授	糖鎖連結光感受性物の合成
みかた ゆうじ 三方 裕司	奈良女子大学・准教授	センサー機能を有するプローブの開発
にしおか たかのり 西岡 孝訓	大阪市立大学・准教授	糖鎖連結金属錯体の合成
おおい ひろみ 大井 博己	京都大学・助教	糖鎖連結光感受性物質の合成
としみつ あきお 年光 昭夫	京都大学・教授	糖鎖連結 C60 の合成
かきうち きよみ 垣内 喜代三	奈良先端科学技術大学院大学・教授	糖鎖連結化合物の合成
なるみ あつし 鳴海 敦	山形大学・准教授	糖鎖連結 PEG の合成
なかい みさき 中井美早紀	関西大学・助教	糖鎖連結光感受性物質の合成
よしだ ゆうき 吉田 佑希	京都大学・院生	糖鎖連結光感受性物質の合成
なえむらまami 苗村 匡美	京都大学・院生	糖鎖連結 C60 の合成と P D T 評価
もりもとけいこ 森本 恵子	奈良女子大学・教授	糖鎖連結光感受性物質の生理的評価
おぐらしゅんいちろう 小倉 俊一郎	東京工業大学・特任准教授	糖鎖連結超分子の抗がん性評価
あかしはるお 赤司 治夫	岡山理科大学・教授	糖鎖連結光感受性物質の合成

(2) 相手国側研究代表者

所属・職名・氏名

Friedrich-Schiller-Universität Jena ・ Professor ・ Ulrich S. SCHUBERT

(3) 相手国参加者（代表者は除く）

氏名	所属・職名（国名）	研究協力テーマ
Michael GOTTSCHALDT	Friedrich Schiller University Jena ・ Research Associate (Germany)	糖修飾化合物の合成
Seven RAU	Friedrich Alexander University ・ Professor (Germany), Ulm University ・ Professor (Germany)ss	糖修飾超分子の光物性評価

6. 研究実績概要（全期間を通じた研究の目的・研究計画の実施状況・成果等の概要を簡潔に記載してください。）

人口の高齢化が進む昨今、癌の治療において身体的負担の出来るだけ少ない低侵襲性（QOL の高い）の癌治療の重要性が急速に高まってきている。中でも、究極の低侵襲性治療法として注目を集めているのが光と感光医薬が織り成す協同効果を利用した光線力学療法（Photodynamic Therapy; PDT）である。本共同研究では日本：糖連結光感受性物質（糖連結クロリン、糖連結フラーレン）の合成技術とドイツ：PEG（Polyethylene Glycol）修飾糖合成技術を融合させて PEG 修飾糖連結光感受性物質を合成し、(1)ステルス効果、EPR（Enhanced Permeability and Retention）効果、水溶性の向上などにより、より優れた機能を発現した人体に優しい光感受性物質の開発を目指している。

平成 22 年度は、1）最も一般的な糖（グルコース）が連結した新規糖 PEG の合成法の確立、2）光線力学療法用の光感受性物質の合成、3）基本化合物のグルコース連結フラーレンの合成法の確立を行った。9 月末に研究代表者の矢野とともに共同研究者の覚知教授と鳴海淳准教授が Friedrich Schiller University Jena 校を訪問し共同研究の打ち合わせを行った。9 月上旬にドイツ側共同研究者の Michael GOTTSCHALDT 博士が、また 2011 年 2 月にドイツ側研究代表者の Ulrich S. SCHUBERT 教授が共同研究の打ち合わせのために来日した。

平成 23 年度は、これらの研究成果を基盤に、人体に優しい高性能光感受性物質の開発を目指して、前年度からの研究項目 {PEG 修飾糖の合成、光感受性物質（前駆体）の合成、カップリング反応} を引き続き推進するとともに、次の共同研究を実施した。糖連結光感受性物質の合成とキャラクタリゼーションを行った。また、メカニズム解析に必要な光化学的特性（光化学的性質：光吸収、発光特性、発光寿命など）、活性酸素種（一重項酸素、ヒドロキシルラジカル）の同定、寿命、量子収率の測定および水溶性パラメータについて基本化合物のグルコース連結フラーレンについて詳細に検討した。窒素を介した単糖連結フラーレンおよび炭素を介した単糖連結フラーレンの一重項酸素の生成量子収率を算出した。窒素を介した単糖連結フラーレンの一重項酸素の発生量子収率は、無置換フラーレンと比べると、1/3~1/4 の低かった。一方、炭素を介した単糖連結フラーレンは、無置換フラーレンよりは少し劣るが、窒素を介した単糖連結フラーレンの約 3 倍の一重項酸素生成量子収率を示した。さらに HeLa 細胞（ヒトの子宮頸部癌細胞）、糖連結光感受性物質の PDT 効果の評価を行った。炭素を介した糖鎖連結フラーレンは窒素を介した糖鎖連結フラーレンよりも高い光毒性を示し、また、暗所では全く光毒性を示さなかった。さらに、IC50 を比較すると、炭素を介した糖鎖連結フラーレンは窒素を介した糖鎖連結フラーレンに比べ 4 倍低い値を示し、窒素を介した糖鎖連結フラーレンよりも強い光毒性を示した。このように化合物の一重項酸素発生能と PDT 効果に相関があることを見出した。

これまでの医療用ハイブリッド体に関する研究を含めて、研究成果を国際会議で発表した（平成 23 年 8 月、カナダ）。ついで、9 月末に研究代表者の矢野とともに共同研究者の覚知教授と鳴海淳准教授が Friedrich Schiller University Jena 校および Ulm 大学 を訪問し講演・共同研究の打ち合わせを行った。

以上、目に見える研究成果として、報文 12 編のほか、国際・国内学会 9 件の発表を行った。

医療用ハイブリッド体、中でも、光線力学療法用感光医薬および貴金属抗癌剤の開発が飛躍的に進んだ。すなわち、高齢化社会をむかえ、ますます深刻化している「癌」の治療薬開発に対して、新しい指針を提供できたものと確信している。若手研究者育成という面では、次世代を担う 30 歳代の研究者が双方の国を訪れ、活発なディスカッションにより、異文化を学ぶ貴重な機会が与えられた。

終に、本共同研究を通じて相互の信頼関係がより強固なものとなり、次年度より始まる二国間共同研究「次世代先端光医療用、診断と治療を同時に機能する光感受性糖鎖連結超分子の創出」に繋がり、さらなる展開を目指している。研究の国際化が進み、人的交流がますます重要となっている昨今、本二国間共同研究を通じて、貴重な人的交流の和が広がったことに深く感謝するしだいである。