

研究テーマ:

ハイブリッド光増感剤を利用した光線力学療法の開発



氏名:	榎間 由幸 / URUMA Yoshiyuki	E-mail:	uruma@yonago-k.ac.jp
所属・職名:	化学・バイオ部門 教授	学位:	博士(理学)
所属学会・協会:	日本化学会, 日本薬学会, 有機合成化学協会, 高専学会 他		
キーワード:	ガン, 化学合成, 光細胞毒性試験		
連携可能企業・業種等:	製薬会社(癌細胞を扱うことができる研究室を希望いたします。)		

研究内容:

研究目的

癌治療法の一つである光線力学療法における副作用を軽減するために、この療法で臨床的に使用されている 8-methoxypsoralen(8-MOP)の低い水溶性と癌細胞選択性を向上させることを目的とする。これまでの研究では、8-MOP の水溶性と癌細胞選択性の向上のために、8-MOP への糖質の導入を検討し、糖質として D-グルコースか D-ガラクトースをそれぞれ包含した 2 種類の新規光増感剤を合成してきた。また、目的とする水溶性の向上を確認するための評価試験や、薬剤の治療効率を評価するための一重項酸素発生能の評価試験など、新規光増感剤の性能評価を行った。このことより、糖質包含型 8-MOP 誘導体は、従来の光増感剤である 8-MOP より水溶性が高く、一重項酸素発生能が弱いことが明らかとなった。

最近の研究

「糖質包含型 8-MOP ならびにフタロシアニン誘導体の生物学的な性能評価(細胞毒性と細胞内取り込み量の評価)」

これまで行うことが出来なかった、新規光増感剤の生物学的な性能評価を行った。生物学的な評価としては、試料の細胞毒性と細胞内の取り込み量を評価する試験を実施した。細胞毒性の評価は試料の治療効率を評価するために、細胞内取り込み量の評価は目的としている癌細胞選択性を評価するために行った。

細胞毒性評価による成果(医学部生命科学科との共同研究結果)

グルコース包含型 8-MOP 誘導体は、DLD-1 細胞株において 8-MOP と同様の細胞毒性を示すことを明らかとした。細胞毒性の評価は、次の操作によって行った。まず、細胞を、光増感剤を含む培地中で、通常酸素もしくは低酸素条件下で一定期間培養した。次に、生理食塩水による洗浄と培地交換によって細胞外の光増感剤を取り除いた。そして、光増感剤が活性化する 365 nm の光を照射し、一定期間培養した後、アラマーブルーもしくはクリスタルバイオレットによって細胞生存率を評価した。この操作を、14 細胞株(マウス線維肉腫細胞由来の QRsP-11 細胞, ヒト膵管癌由来の PANC-1 細胞株, ヒト結腸癌由来の Colo320 細胞株, ヒト結腸直腸腺癌由来の WiDr 細胞株, ヒト直腸腺癌由来の DLD-1 細胞株, ヒト線維肉腫細胞由来の HT1080 細胞株, ヒト肉腫由来の Saos2 細胞株, ヒトスキルス胃癌由来の OCUM-2M 細胞株, ヒト子宮頸部類上皮癌由来の HeLa229 細胞株, ヒト胎児腎細胞由来の HEK293 細胞株, ラット小腸上皮由来の IEC-6 細胞株, マウス胎児線維芽細胞由来の BALB/3T3 細胞株, マウス線維芽細胞の NIH/3T3-3-4 細胞株, マウス黒色腫由来の B16/BL6 細胞株)によって行った。

この結果、DLD-1 細胞株では 97・M の 8-MOP を含む培地とグルコース包含型 8-MOP 誘導体を含む培地中で低酸素条件下で培養した群で、細胞生存率の減少が確認された($P < 0.01$)。この細胞生存率の減少を示した両光増感剤による減少の量を比較したところ、有意な差を示さなかった($P > 0.05$)。DLD-1 細胞株においては、グルコース包含型 8-MOP 誘導体は、8-MOP と同等の毒性を示すことが明らかとなった。

(論文掲載)

- [1] Uruma, Y.; Nonomura, T.; Yoong, P-M-Y.; Edatani, M.; Onuma, K.; Okada, F. Design, synthesis, and biological evaluation of a highly water-soluble psoralen-based photosensitizer *Bioorg. Med. Chem.*, **2017** 25, 2372-2377.
- [2] Uruma, Y.; Sivasamy, L.; Yoong, P-M-Y.; Onuma, K.; Omura, Y.; Doe, M.; Osaki, M.; Okada, F. Synthesis and biological evaluation of glucose conjugated phthalocyanine as a second-generation photosensitizer *Bioorg. Med. Chem.*, **2019** 27, 3279-3284. [Front cover]
- [3] Parthiban, V.; Yoong, P.M.Y.; Uruma, Y.; Lai, P. *Bull., Chem., Soc., Jpn.*, **2020**, 93, 978-984. [Inside cover]
- [4] Uruma Y, Yamada T, Kojima T, Zhang T, Qu C, Ishihara M, Watanabe T, Wakamatsu K, Maekawa H. Degradation of three β -O-4 lignin model compounds via organic electrolysis and elucidation of the degradation mechanisms. *RSC Adv.* 2023 Jun 14;13(26):17991-18000. doi: 10.1039/d3ra02486e. PMID: 37323436; PMCID: PMC10265137.
- [5] Y Uruma, H Yao, B Altannavch, N Hara, C Lu, PS Lai - Results in Chemistry, 2024, 101499.

過去の企業等連携実績・
その他アピールポイント等

化学合成において各種合成が可能です。
ガン細胞に対する評価実験で共同研究を進めたいと思います。