

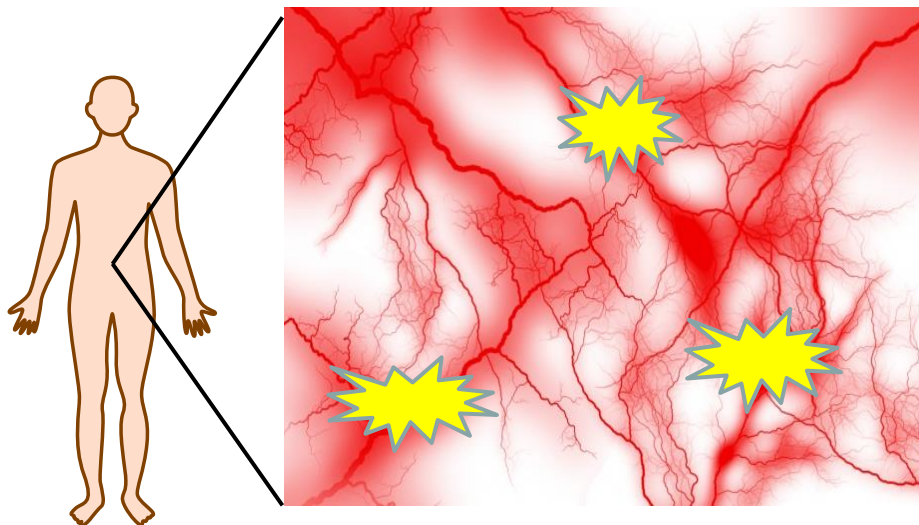
血流を光で操る新しい分子技術

名古屋市立大学 医薬学総合研究院（薬）
大学院薬学研究科
講師 家田直弥

2022年10月21日

発明の背景

循環器系



- 体内で物質の輸送を行う循環器は生体の恒常性を維持するための重要な器官
- その機能不全は様々な疾患に直結する

血流を制御できるシステムは様々な疾患の新たな治療パラダイムとして期待できる

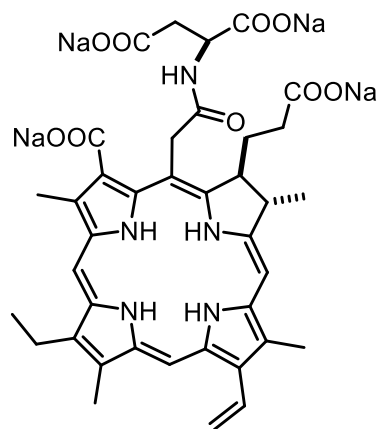


制御因子として時空間分解能の高い「光」に着目

発明の背景

医療現場における「光」の応用

光線力学療法

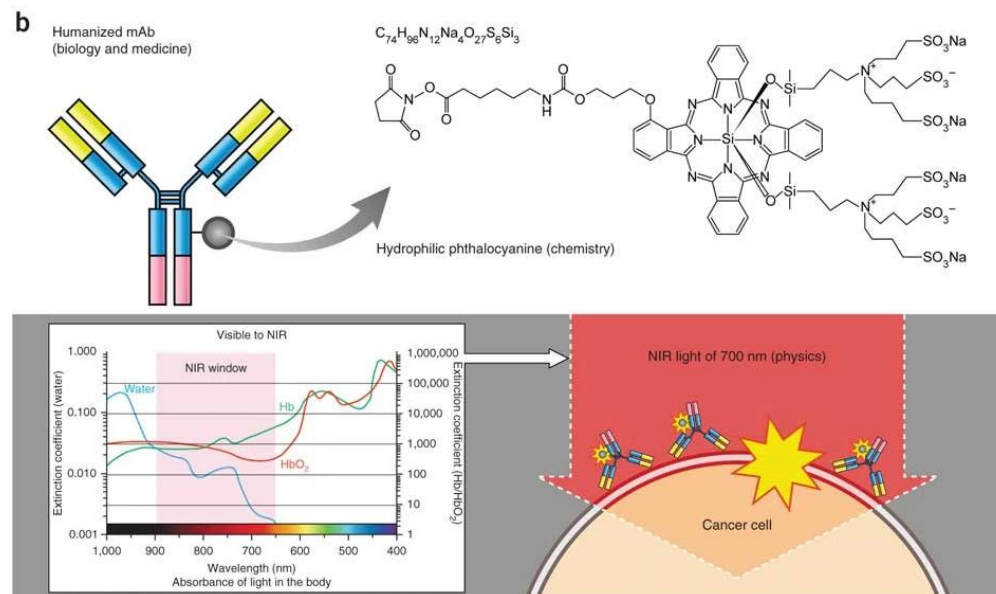


レザフィリン



- 中心型早期肺がんに対して、半導体レーザーとともに2003年に承認。
- 664 nmのレーザーに応答して、発生する活性酸素種によってがん細胞を傷害する。

光免疫療法



Nature Medicine 2011, 17, 1685

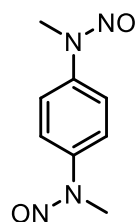
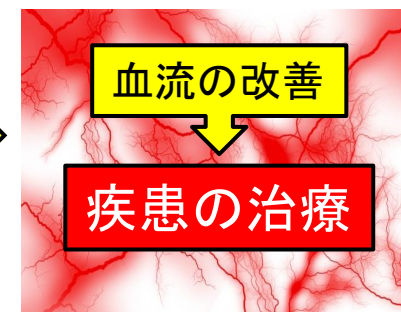
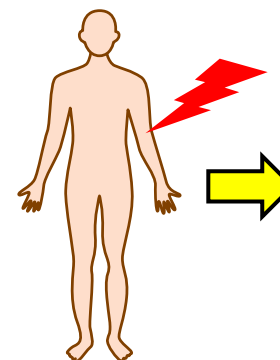
- 頭頸部扁平上皮癌に対して、2021年に承認。
- がん細胞に選択的に結合する抗体と、690 nmのレーザーに応答して細胞を破壊する色素を結合させた薬剤。

薬剤の活性制御には生体透過性の高い赤色～近赤外光 (λ : 650-700 nm) が用いられる。

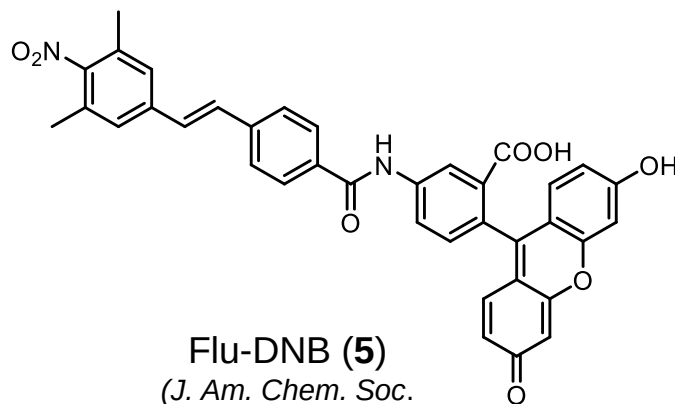
発明の背景・従来技術と問題点

光制御NO放出薬剤

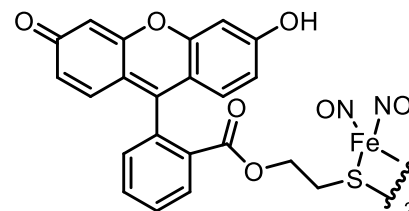
- 制御因子として「光」を用いたNO放出薬剤。
- 任意の場所までNOを輸送し、光に応答してNOを放出する。
- 体内の任意の部位の血流を改善させる手法として期待できる。



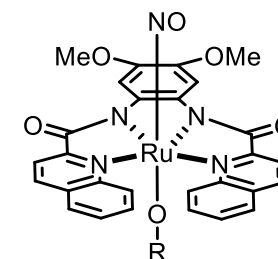
BNN3 (4)
(J. Am. Chem. Soc.
1997, 119, 3840)



Flu-DNB (5)
(J. Am. Chem. Soc.
2009, 131, 7488)



Fluo-RSE (6)
(J. Am. Chem. Soc.
2006, 128, 3831)



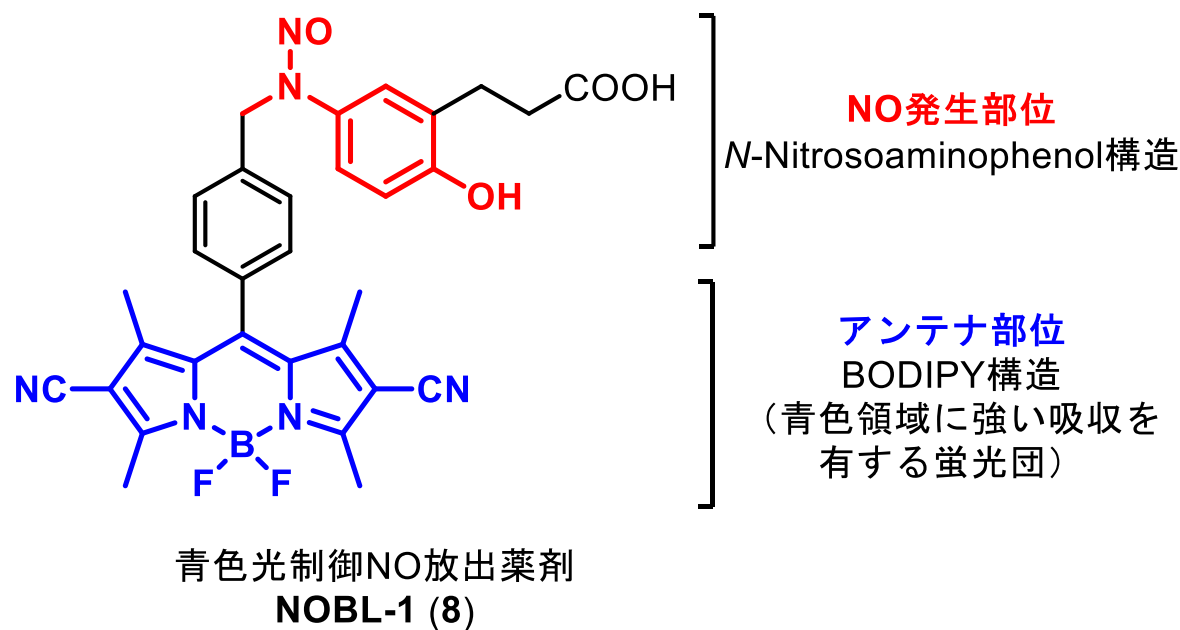
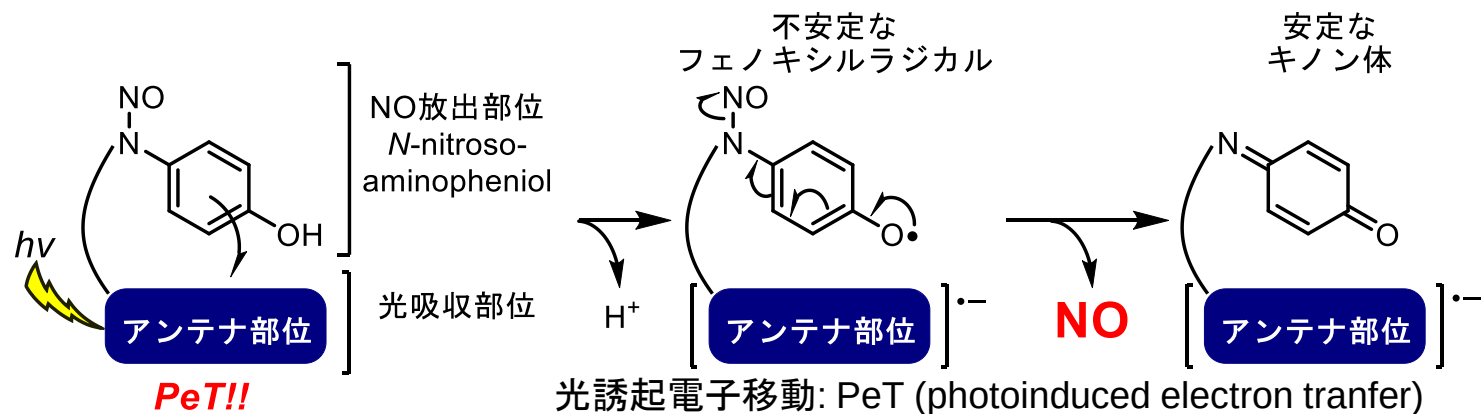
ルテニウム錯体 (7)
(Acc. Chem. Res.
2011, 44, 289)

- 光そのものの毒性が高い紫外光を制御光として用いる。
- 特殊な光源 (パルスレーザー) を必要とする。
- 体内での毒性が懸念される鉄やルテニウムなどの遷移金属を含む。
- 血流の制御に応用された報告はない。

などの問題点があった。

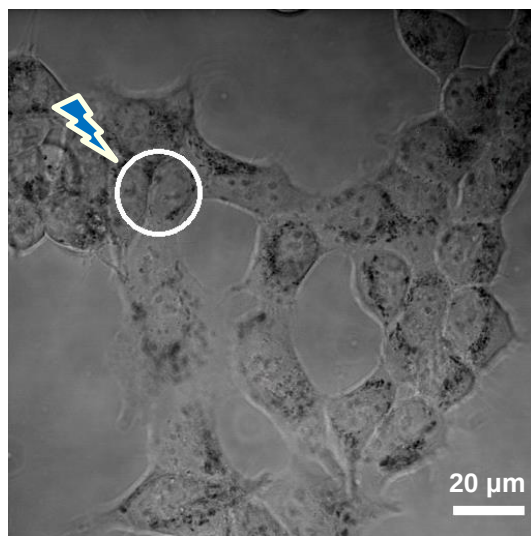
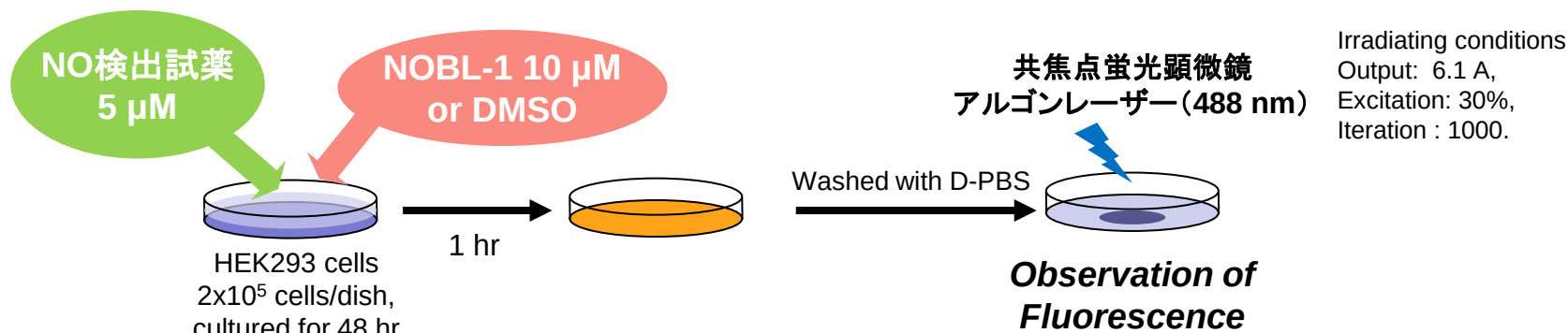
新技術の特徴

光誘起電子移動(PeT)をトリガーとしたNO放出薬剤

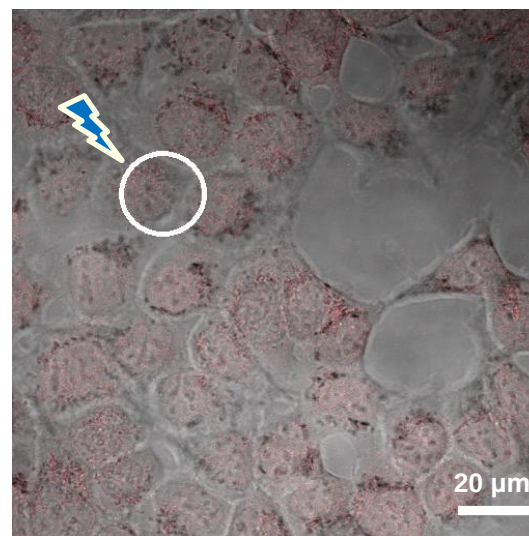


新技術の特徴

光誘起電子移動(PeT)をトリガーとしたNO放出薬剤



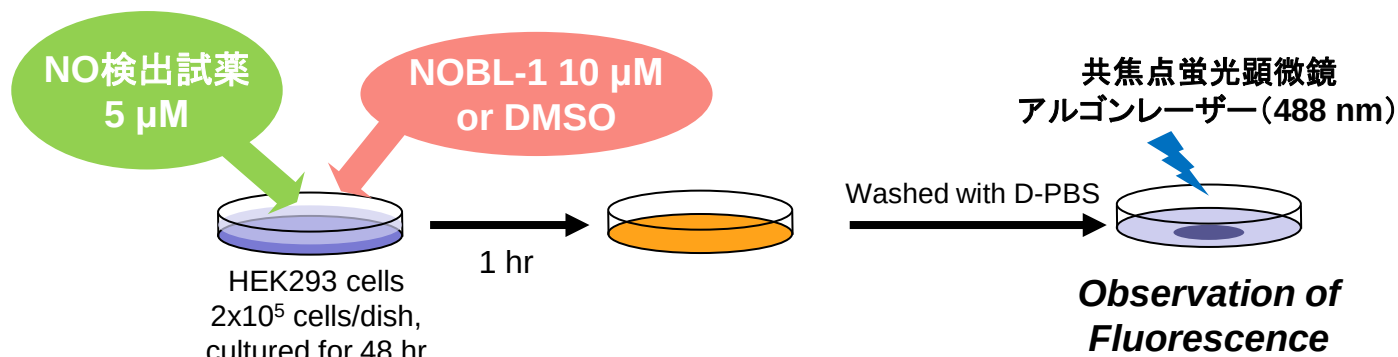
NOBL-1 あり(光照射後)



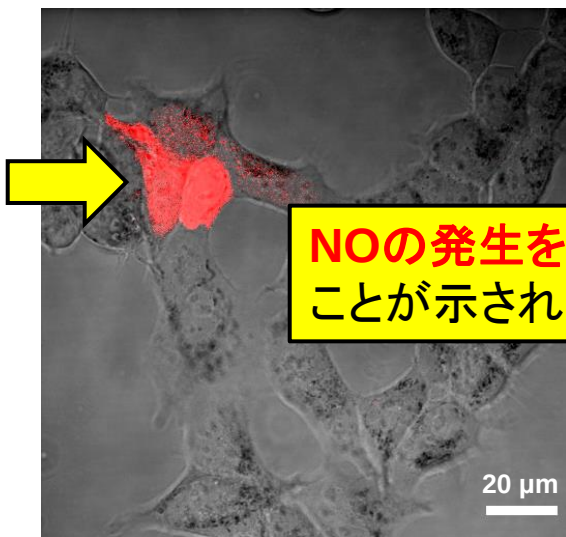
NOBL-1 なし(光照射後)

新技術の特徴

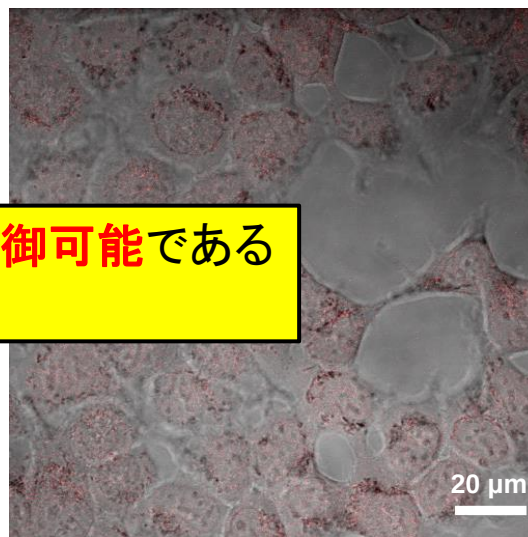
光誘起電子移動(PeT)をトリガーとしたNO放出薬剤



NO放出を示す
赤色蛍光



NOBL-1 あり(光照射後)

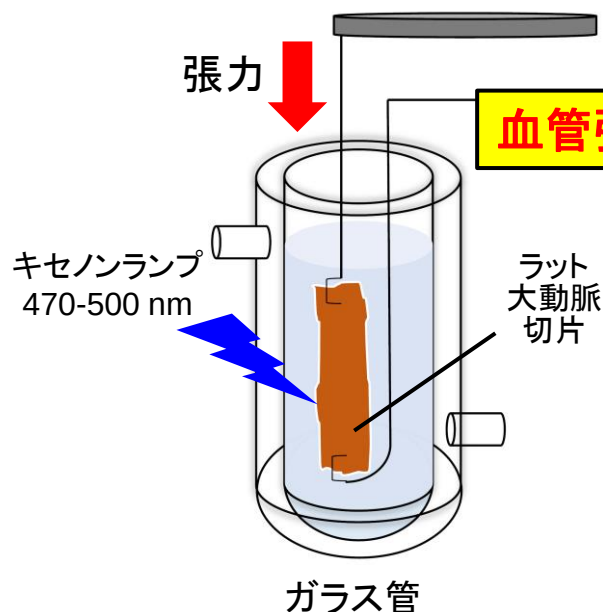
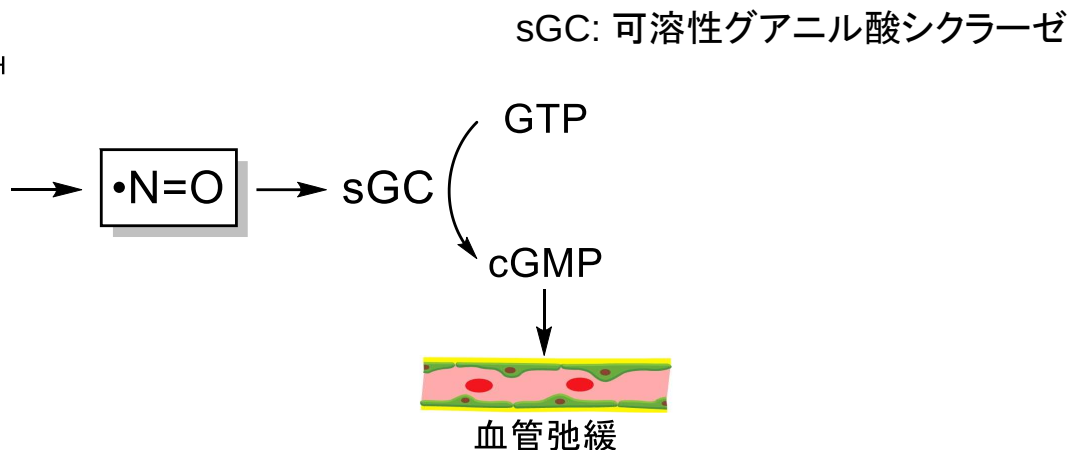
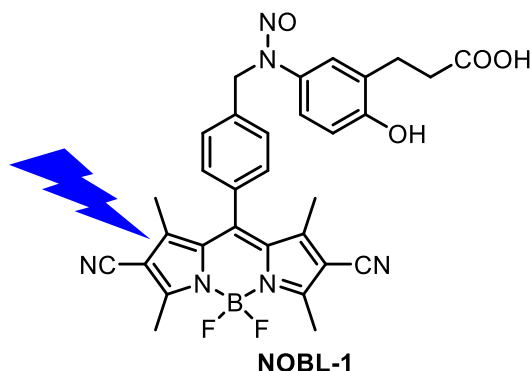


NOBL-1 なし(光照射後)

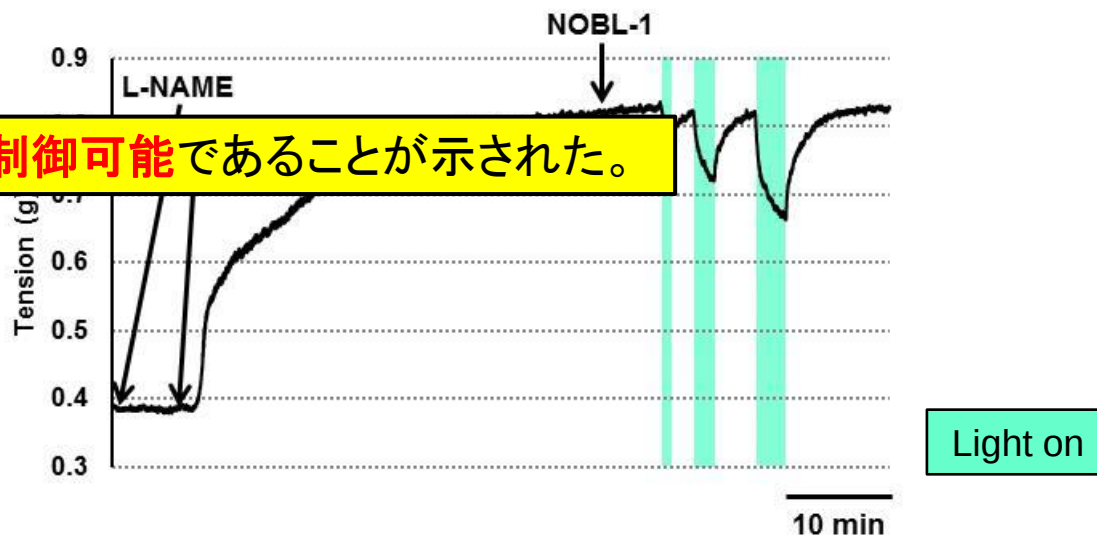
NOの発生を空間制御可能である
ことが示された。

新技術の特徴

光誘起電子移動(PeT)をトリガーとしたNO放出薬剤



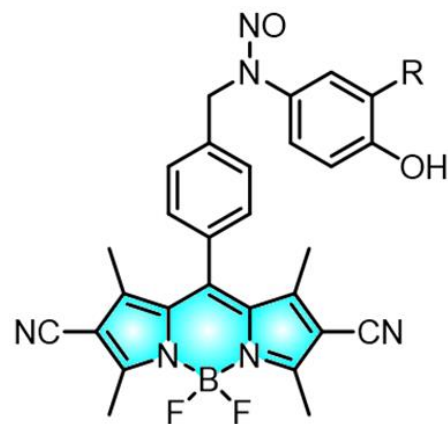
血管弛緩を光で制御可能であることが示された。



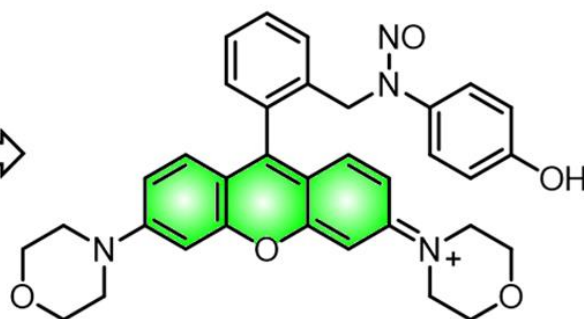
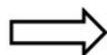
A rat aortic strip was placed in a Magnus tube filled with Krebs buffer at 37 °C. The strip was treated with L-NAME (10 μM) before addition of noradrenaline (10 μM). After equilibration, NOBL-1 (1 μM) was added, and the tube was irradiated with a MAX-302 (14.5 mW/cm²). L-NAME: L-N-Nitroarginine methyl ester, NA: noradrenaline.

新技術の特徴

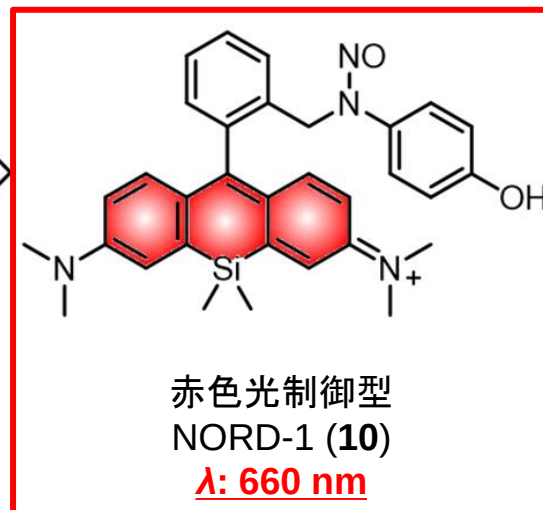
光誘起電子移動(PeT)をトリガーとしたNO放出薬剤



青色光制御型
NOBL-1 (8)
 λ : 500 nm



緑色光制御型
NO-Rosa5 (9)
 λ : 560 nm



赤色光制御型
NORD-1 (10)
 λ : 660 nm

光を吸収するアンテナ部位の構造をさせることで、光線力学療法で用いられている光源でも制御可能なNO放出薬剤を開発した。

8について過去に特許申請済

特願2013-234477号

発明者：家田直弥、中川秀彦

「N-ニトロソアニリン誘導体、並びに、それを用いたNO発生剤及びNOの発生方法」

出願人：名古屋市立大学

出願日：2013年11月12日

J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 7085

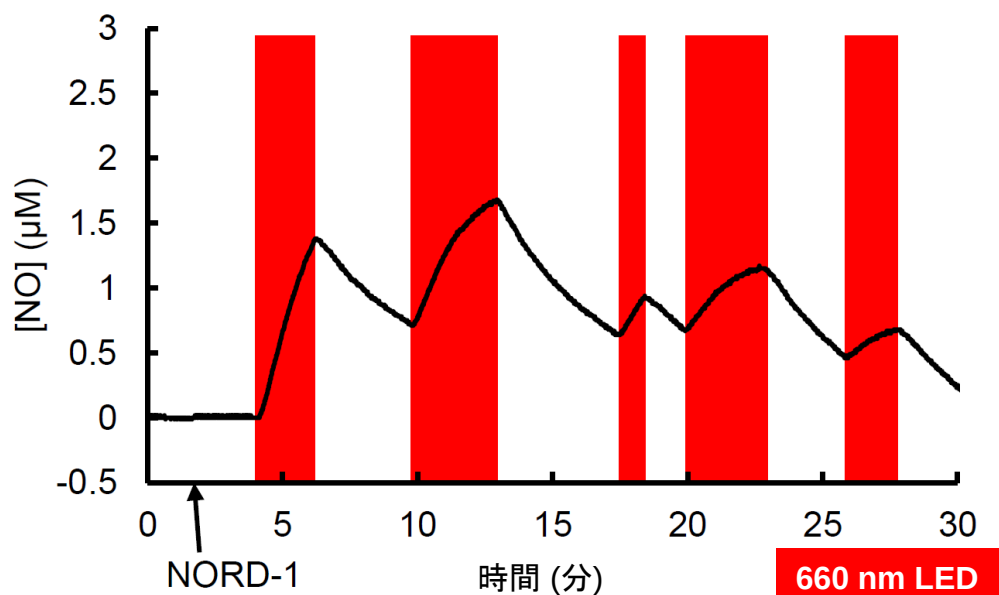
Org. Biomol. Chem. **2017**, 15, 2791

Sci. Rep. **2019**, 9, 1430

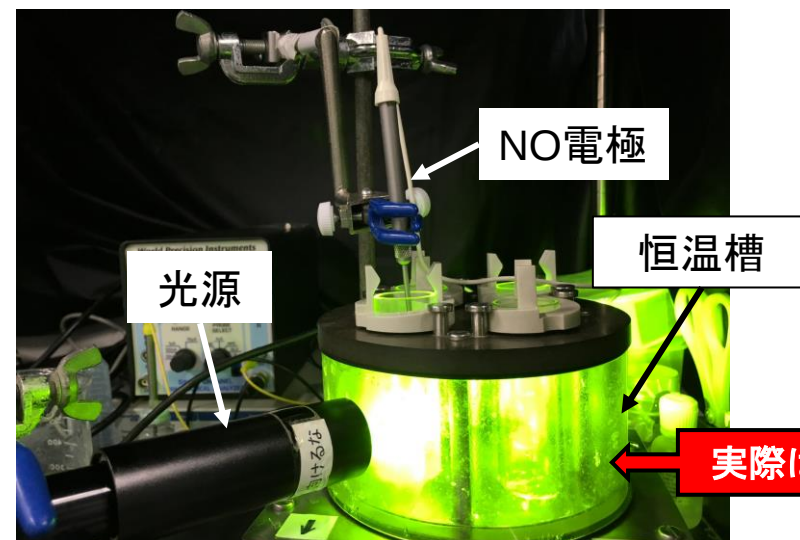
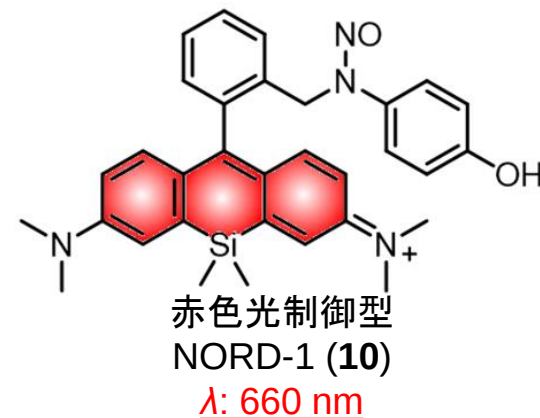
ACS Chem. Biol. **2020**, 15, 2958

新技術の特徴

光誘起電子移動(PeT)をトリガーとしたNO放出薬剤



A solution of NORD-1 (10 μ M) in HEPES buffer (pH 7.3, 100 mM, DMSO 0.1%) was irradiated by MAX-303 (Asahi spectra) with a 630–690 nm band pass filter (36 mW/cm²) at 37 °C. Amount of NO release was measured with NO electrode (ISO-NOP, WPI) and recorded on LabChart7.

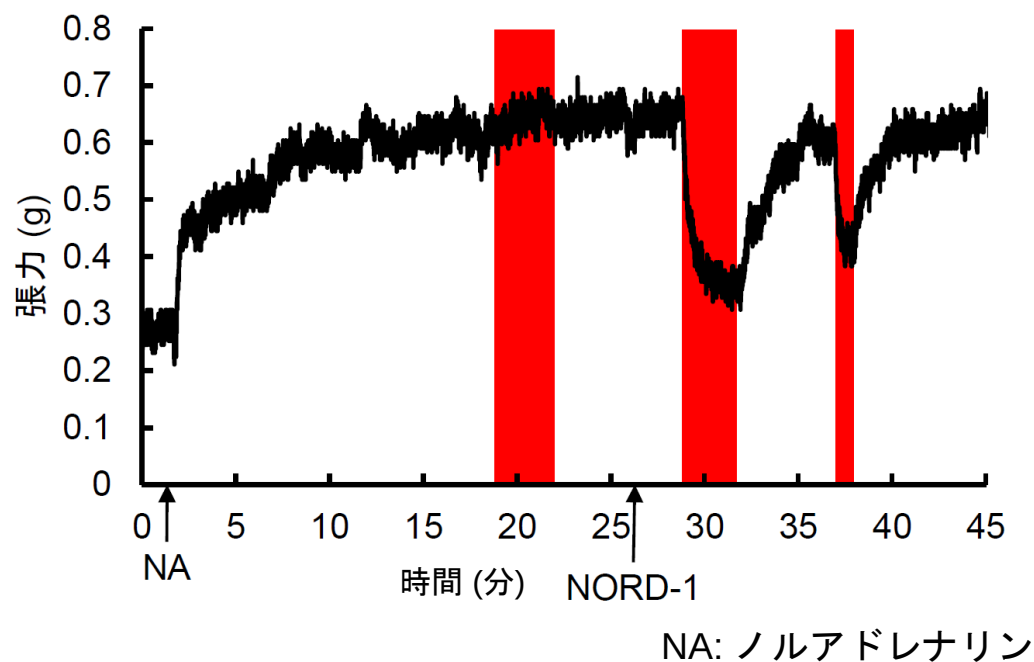


実際は赤色光です

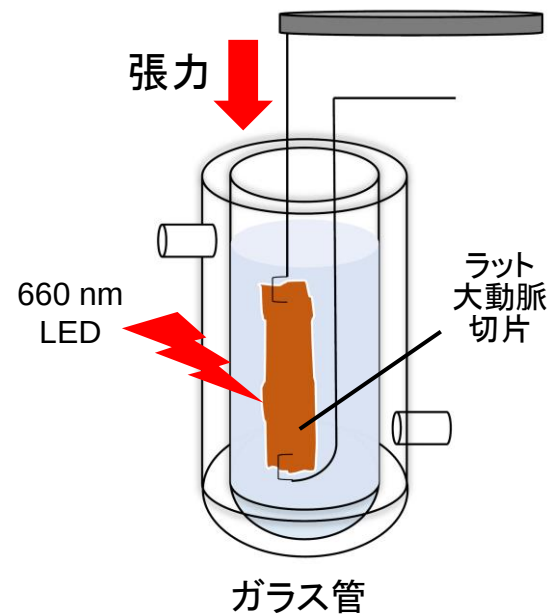
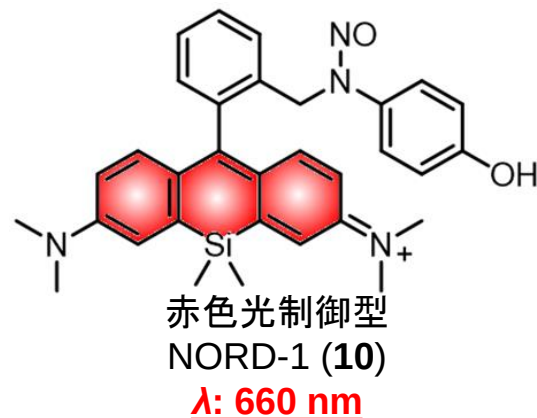
赤色光のon/offに鋭敏に反応してNOの放出を制御可能である

新技術の特徴

光誘起電子移動(PeT)をトリガーとしたNO放出薬剤



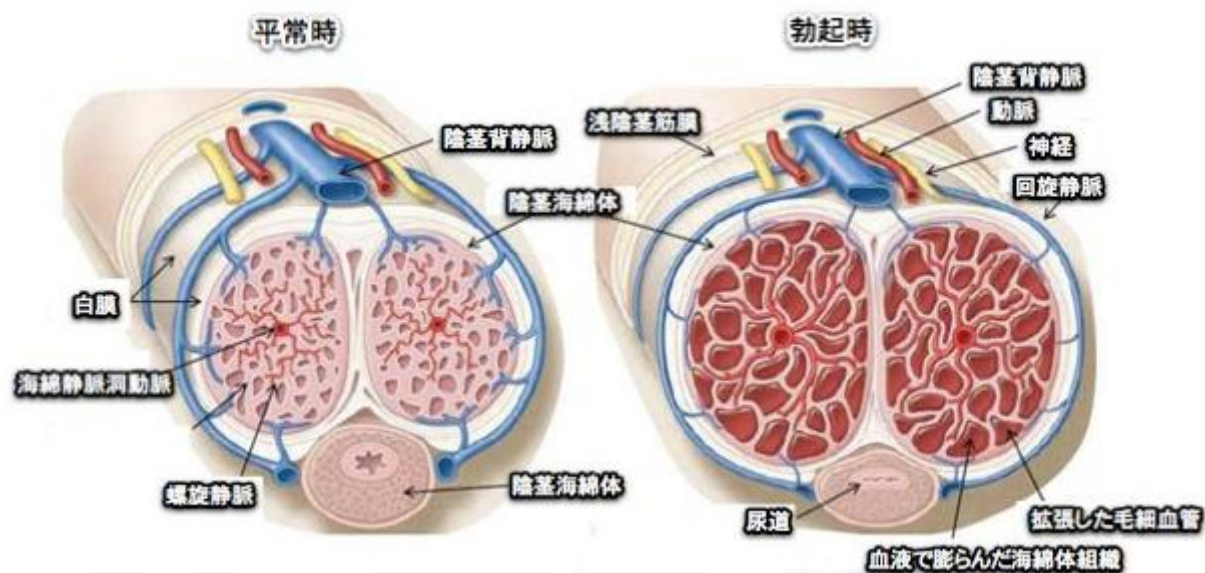
血管弛緩を赤色光のon/offで鋭敏に
制御可能である



新技術の特徴

光誘起電子移動(PeT)をトリガーとしたNO放出薬剤

海綿体の血流制御



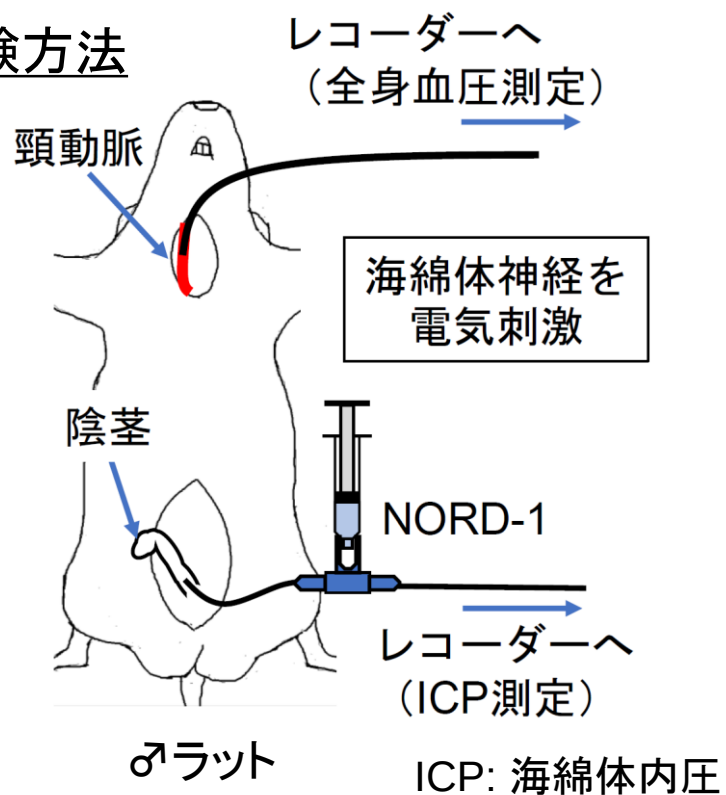
[85530cf29c0eb3cf7a1a9bf29a1edc8f.png](https://hashimotoclinic.co.jp/85530cf29c0eb3cf7a1a9bf29a1edc8f.png) (662 × 308) (hashimotoclinic.co.jp)

男性器はNOによって血流が増大し、海綿体への血流が増大(海綿体内圧が増加)することで勃起応答が起きる。

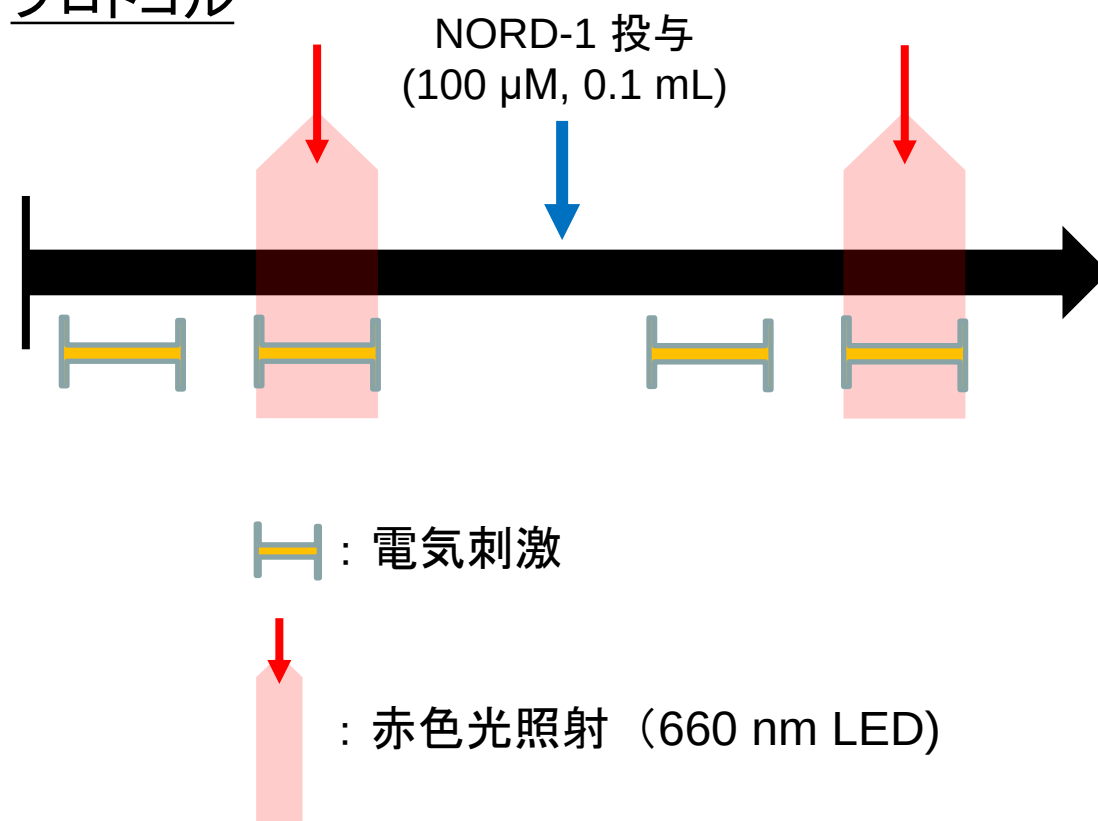
新技術の特徴

光誘起電子移動(PeT)をトリガーとしたNO放出薬剤

実験方法

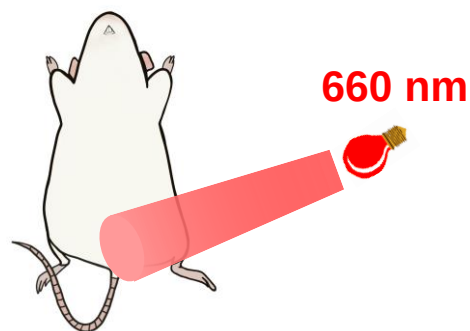
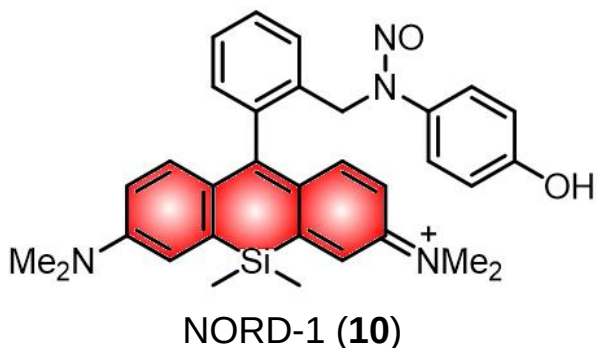


プロトコル

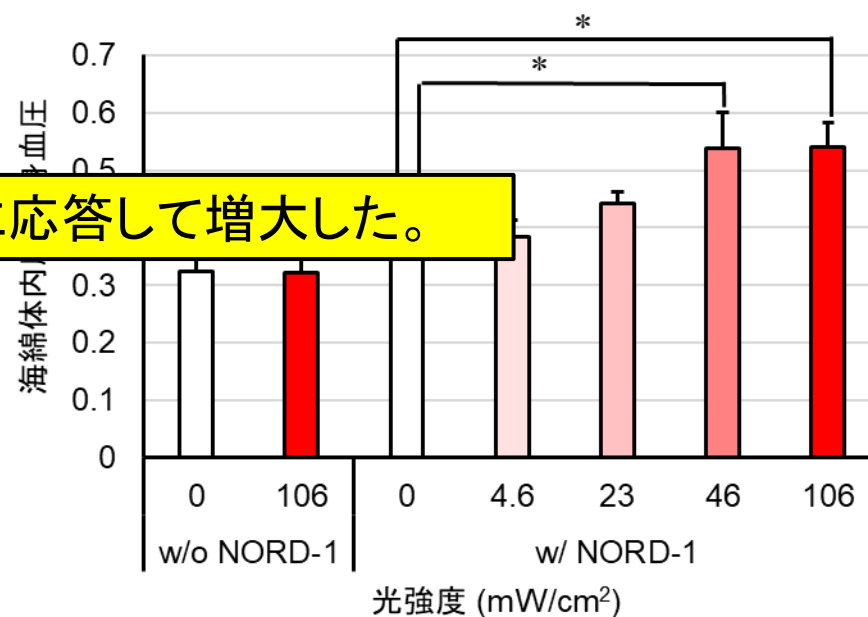
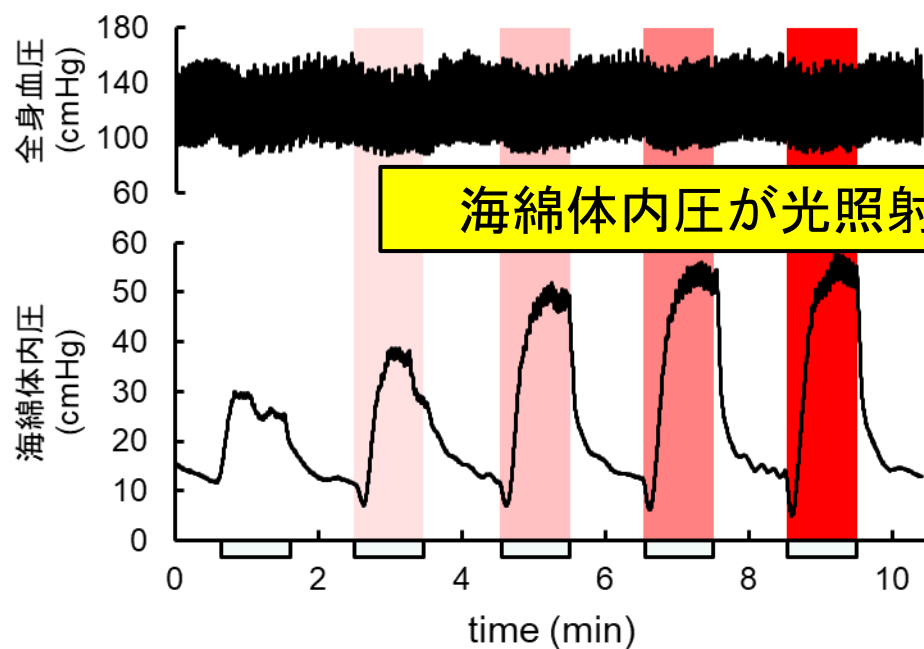


新技術の特徴

光誘起電子移動(PeT)をトリガーとしたNO放出薬剤



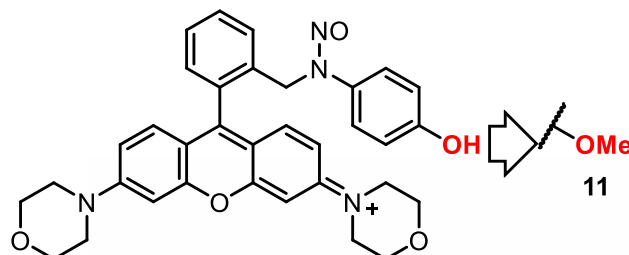
光強度	4.6 mW
	23 mW
	46 mW
	106 mW
2 Hz 電気刺激	



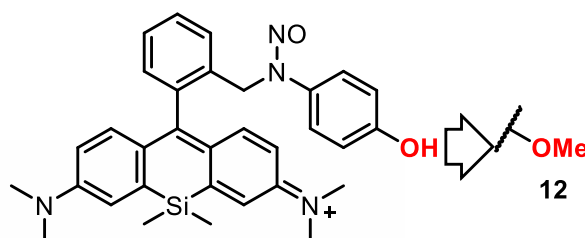
新技術の特徴

光誘起電子移動(PeT)をトリガーとしたNO放出薬剤

誘導体化による活性向上

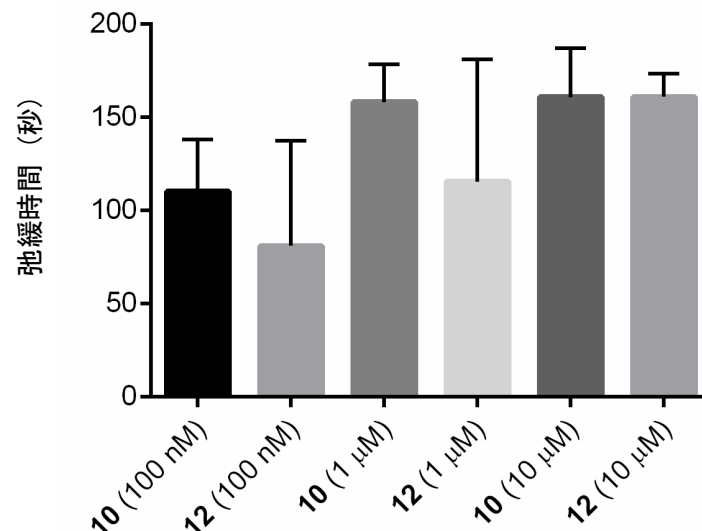
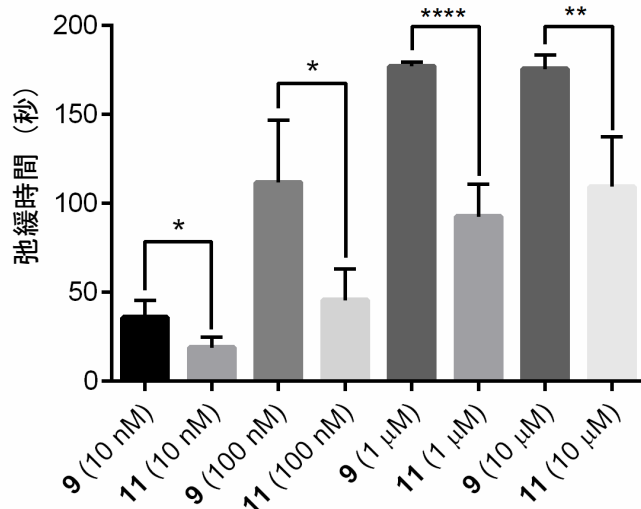
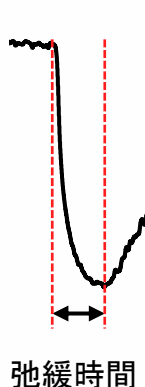


緑色光制御NO放出薬剤 (9)



赤色光制御NO放出薬剤 (10)

化合物	$\Phi_{NO} (\times 10^{-3})$
9	0.917
11	9.84
10	3.3
12	4.97



より効率的にNOを放出し、素早い血管弛緩を起こす
薬剤として11、12を見出した

Chem. Commun. 2022, 58, 8420

11および12について特許申請済

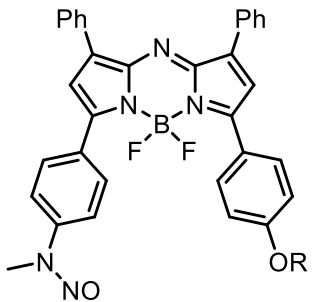
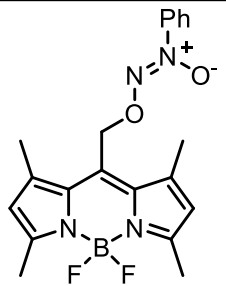
特願2020-175292

発明者：家田直弥、中川秀彦、川口充康、木村和哲
「化合物、光応答性ニトロソニウムイオンドナー」

出願人：名古屋市立大学

出願日：2020年10月19日

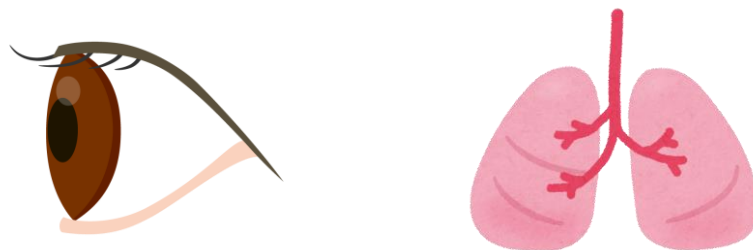
従来技術との比較

金属非含有かつ500 nm以上の 光で制御可能なもの	波長	NO放出効率 (εΦ)	血管切片の制御	動物での血流制御
 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2018, 140, 11686	680 nm	報告なし	報告なし	報告なし
 <i>Chem. Eur. J.</i> 2017, 23, 9026	532 nm	550	可	報告なし
8	500 nm	205	可	未達成
9	560 nm	98.2	可	未達成
10	660 nm	365	可	達成済み
11	560 nm	932	可	未達成
12	660 nm	746	可	未達成

想定される用途

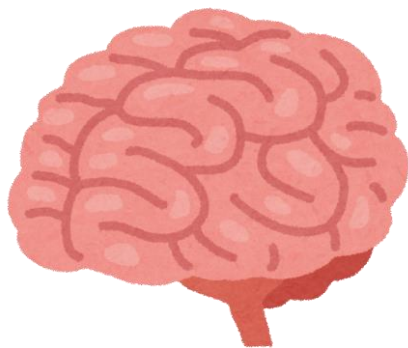
血流障害の治療方法

- NO産生が低下してしまっている血管にNOを供給するための方法として期待できる。
- レーザーや光ファイバーで光が届きやすく、しかし十分な治療法が開発されていない眼や肺の血流障害による疾患の治療法として。例：網膜中心動脈閉そく症（CRAO）、網膜中心静脈閉そく症（CRVO）、肺高血圧症など？



血流変化がもたらす変化を調べるためのツール

- これまで、このように光に応答して血流を変化させるツールは存在しなかった。神経活動を光制御できる光遺伝学のような、血流変化による生体応答を調べるための強力なツールとして期待できる。



実用化に向けた課題

体内動態および毒性

- 動物での血流制御に成功した実験では、標的臓器に直接化合物を注入し、光照射を行った。哺乳動物などで静脈投与し、どのように体内に分布するか、標的臓器に十分な濃度の薬剤が到達するのかは今のところ不明。
→ 共同研究によって現在体内動態を調べている。
- 薬剤そのもの、もしくは光分解した後の薬剤が体内に残存した場合、どのような毒性等を示すのか、精査する必要がある。

光の到達性

- 赤色光は生体透過性が高いが、分厚い組織だと届かない可能性があり、その場合は無線のLEDや光ファイバーなどを併用する必要がある。

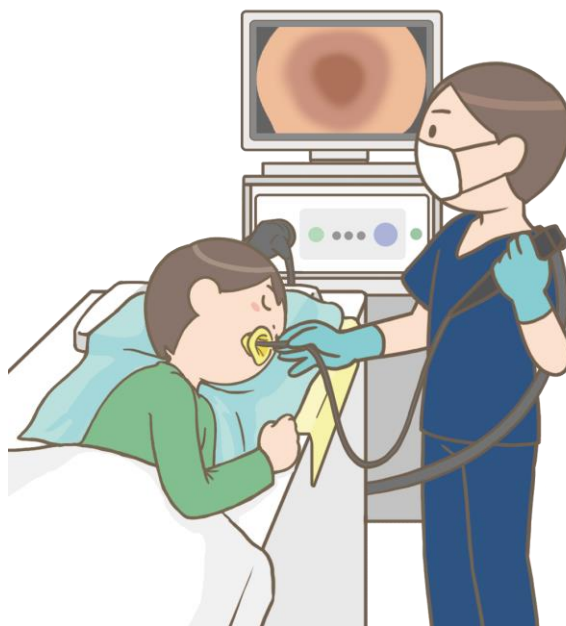
企業への期待

血流変化を評価する技術

- 現状では標的臓器の血圧を測定することで血流改善を評価している。
- 体内の様々な血流変化を可視化・評価できる技術があれば、動物個体での評価がしやすくなると期待している。

生体深部への光到達技術

- 現在は、LEDなどの光源から直接出る光や、細胞レベルでは蛍光顕微鏡のブリーチング機能を使用して光照射を行っている。
- 口腔や鼻腔から、または患部付近に小孔を空けて、光ファイバーを通すような技術があれば、より深部での血流制御も可能になると考えられる（例えば、肺の内部まで届くような光ファイバーを応用して、肺高血圧などの治療に応用する）。
- 生体深部への光を到達させるや内視鏡に関する技術を持った企業との連携によって、新たな循環器疾患治療法への展開ができると期待している。



本技術に関する知的財産

公開済み特許(化合物11および12に関する特許)

特願2020-175292

特開2022-066763

発明者：家田直弥、中川秀彦、川口充康、木村和哲
「化合物、光応答性ニトロソニウムイオンドナー」

出願人：名古屋市立大学

出願日：2020年10月19日

お問い合わせ先

名古屋市立大学
産学官共創イノベーションセンター

T E L 052-853-8309

F A X 052-841-0261

e-mail ncu-innovation@sec.nagoya-cu.ac.jp