総説

REVIEW ARTICLE

水溶性高分子による光増感剤の水溶化と光増感作用

小幡 誠

山梨大学 工学部 応用化学科

(2019年9月24日受付, 2019年11月15日掲載決定, 2020年5月13日J-STAGE 早期公開)

Water-Soluble Polymer Bearing Photosensitizing Moieties
and Their Photodynamic Action

Makoto Obata

Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, University of Yamanashi

(Received September 24, 2019, Accepted November 15, 2019, Advance Publication released online May 13, 2020)

要 旨

光増感反応の分子論的機序ゆえに光増感剤は疎水性が高いものが多い。このような光増感剤を光線力学的療法に適用するためには水溶化が欠かせない。本稿では水溶性高分子を利用した光増感剤の水溶化とその光増感作用に関する我々の試みを紹介する。

キーワード：光線力学的療法, 水溶性高分子, 制御ラジカル重合

Abstract

Hydrophobic and rigid molecular structure is required for efficient generation of reactive oxygen species upon photoirradiation with longer wavelength region. Lacks in water-solubility of the photosensitizers frequently obstacle in practical use. In this article, we introduce our attempts to solubilize by conjugation of photosensitizer with water-soluble polymer.

Key words: photodynamic therapy, water-soluble polymer, controlled radical polymerization

1. 緒言

光線力学的療法 (Photodynamic Therapy: PDT) 用光増感剤は (1) 暗所で毒性を示さず, (2) 光照射により細胞毒性をもたらす活性酸素を効率よく生成することが必要であり, さらに (3) 比較的体透過性の良い長波長の光で励起できること, (4) 標的部位に集積しやすいこと, (5) 実用的な水溶性を有していることが望ましい¹⁻³⁾。しかしこの中のいくつかの性質は, 分子構造の観点からはトレードオフの関係にある。例えば, 長波長の光を吸収し, かつ効率よく活性酸素を生成するには平面性の高い剛直な分子構造が望ましいが, これは水溶性という点ではマイナスに働く。また標的部位への集積性を向上させ

るために生理活性リガンドなどの付与が行われるが, 疎水性の高い光増感剤の非特異的な相互作用がマイナスに働くことが多い。このように小分子である光増感剤にこれらの機能を全て組み込むことは非常に困難であり, また実現できたとしてもかなり高コストになると考えられる。これらの機能の中で活性酸素生成や長波長励起などは光増感剤に本来要求される光物理化学的性質であるが, 標的部位への集積性や水溶性などは生理学的・物理化学的性質であり, その合理的分子設計が全く異なる機能である。後者の機能を光増感剤以外の部分に分担させる戦略が合理的である。その一つの方法論として, 水溶性高分子を利用する方法が考えられる⁴⁾。光増感剤より

Fig.2 UV-vis spectra of RAFT agent **1** ($c = 2.76 \mu\text{M}$), polymers **2**_{28k} ($c = 0.07 \text{ g L}^{-1}$) and **2**_{60k} ($c = 0.13 \text{ g L}^{-1}$) in DMSO (a) and polymers **2**_{28k} ($c = 0.07 \text{ g L}^{-1}$) and **2**_{60k} ($c = 0.13 \text{ g L}^{-1}$) in water (b).

581 nm に Q 帯の吸収が確認できる。このことから TFPP がその光吸収特性に影響を受けない形でポリマーに結合していることが分かった。さらに、この溶液の吸光度と TFPP のモル吸光係数から溶液に含まれている TFPP のモル濃度を求め、このモル濃度とポリマーの重量濃度の比から TFPP 単位物質質量あたりのポリマーの重量を計算すると、**2**_{28k} は約 30,000、**2**_{60k} は約 78,000 となった。これらの値は SEC により得られた値と比較的よく一致していることから、ポリマー 1 分子あたり TFPP が 1 分子結合していることが確認できる。TFPP が全く水に溶けないのに対し、得られたポリマー **2**_{28k} と **2**_{60k} は水溶性を示した。しかし水中におけるポリマーの UV-vis スペクトルは DMSO 中における UV-vis スペクトルよりもブロード化していることから、会合体の形成が示唆された。また光吸収特性について分子量の違いによる差は確認されなかった。最後に得られたポリマー **2**_{28k} と **2**_{60k} の HeLa 細胞に対する暗所および光細胞毒性を検証した。HeLa 細胞を所定濃度のポリマー **2**_{28k} と **2**_{60k} の存在下、37°C で 24 時間培養した。PBS で洗浄して過剰なポリマーを除去してから新しい培地を加え、100 W ハロゲンランプを用いて 500 nm 以上の光を 16 J cm^{-2} 照射した。光照射 24 時間後の細胞数を WST-8 アッセイで評価した。薬剤を添加せずに同一光量を光照射した試験群の細胞数を細胞生存率 100% として薬剤添加群の細胞生存率を計算した。添加した TFPP 濃度に対して細胞生存率をプロットした図を Fig.3 に示す。黒いマーカーは暗所（照射光量 0 J cm^{-2} ）における細胞生存率である。ポリマー **2**_{60k} において若干の暗所細胞毒性が認められるが、試験した最高濃度 ($[\text{TFPP}] = 46 \mu\text{M}$, $c = 3.6 \text{ mg mL}^{-1}$) においても 70% 以上の細胞生存率が認められた。一方、光照射したものはポリマー濃度依存的に細胞生存率が変化し、照射光量 16 J cm^{-2} における EC_{50} 値は $1 \sim 10 \mu\text{M}$ であった。

RAFT 重合は生成するポリマーも RAFT 剤として機能するため、比較的容易にブロックポリマーを合成することができる。この特徴を活かして Fig.4 に示す合成経路で、TFPP を末端に有する疎水性鎖と親水性鎖であるポリ (HPMA) からなる両親媒性ブロックポリマーの

Fig.3 Plots of cell survival rate (%) of HeLa cells treated with polymers **2**_{28k} and **2**_{60k} as a function of the TFPP concentration. Light dose was 16 J cm^{-2} provided by a 100 W halogen lamp ($\lambda > 500 \text{ nm}$). Values are mean $\pm$ standard deviation of six replicate experiments.

合成を試みた。疎水性モノマーとしてメタクリル酸メチル (Methyl Methacrylate: MMA) を用いた。一段階目の MMA の重合は、溶媒に 1,4-ジオキサン、開始剤に V-40, RAFT 剤に化合物 **1** を用い、80°C で 24 時間攪拌することにより行った。重合粗生成物からヘキサンを用いた再沈殿とアルミナカラムによる精製を行い、紫色固体のポリマー **3** を収率 35% で得た。標準 PMMA で校正した SEC 分析より、得られたポリマー **3** は M_n が 9200, M_w/M_n が 1.05 と、比較的狭い分子量分布を有することが分かった。このポリマー **3** を RAFT 剤として、二段階目の HPMA の RAFT 重合を、溶媒に 1,4-ジオキサンと *tert*-ブタノールの 1/1 混合溶媒、開始剤に V-40 を用いて 80°C で 6 時間攪拌することにより行った。Fig.5 に微分分子量分布曲線を示した。二段階目の重合で得られたポリマーの分子量分布が、単峰性を維持したまま一段階目で得られたポリ

マー 3 (RAFT 剤) の分子量分布よりも高分子量側にシフトしたことからブロックコポリマー 4 の合成を確認した。重合粗生成物からジエチルエーテルを用いた再沈殿により紫色固体を収率 31% で得た。PMMA で校正した SEC 分析より、得られたブロックコポリマーの M_n は 16300, M_w/M_n は 1.08 であることが分かった。またポリマー 4 の $^1\text{H NMR}$ スペクトルから、全モノマーユニットに対する HPMA ユニットのモル分率 (F_{HPMA}) が 0.31 であることが分かった。このポリマー 4 は両親媒性が期待できることから、透析法による高分子ミセルの形成を試みた。透析終了直後は均一な水溶液となったが、室温下で数日間静置するとポリマーが析出したことから、ポリマー 4 の水溶液はあまり安定ではないことが分かった。Fig.6 に DMSO 中および水中における UV-vis スペクトルを示した。ポリマー 4 の DMSO 中における UV-vis スペクトルはポリマー 2 や 3 と同じ UV-vis スペクトルを示した。一方、ポリマー 4 の水中における UV-vis スペクトルはポリマー 2 とは異なり大きなブロード化は見られなかつ

た。これは TFPP 部位がより有機溶媒中のような環境にあり、会合体を形成しなくても安定に存在していることを示している。ポリマー 2 と同様の方法でポリマー 4 の HeLa 細胞に対する細胞毒性を検討した。暗所および光照射条件下における細胞生存率を Fig.7 に示した。このポリマー 4 においても暗所毒性は見られなかった。一方、光量 16 J cm^{-2} の光照射により細胞生存率が低下した。ポリマー 4 と同様のポリマー構造で末端に TFPP を持たないポリマー 5 では光照射下でも細胞毒性が見られないことから、ポリマー 4 の光細胞毒性が末端の TFPP に由来することは明らかである。一方、末端のポルフィリン誘導体に相当する化合物 6 は濃度 $1 \mu\text{M}$, 同一光量の光照射条件でほぼ完全に細胞を死滅させた。ポリマー 4 はモル濃度では $9 \mu\text{M}$ 程度にあたるので、この場合はポリマーに連結させたことにより若干光細胞毒性が低減する結果となった。

Fig.4 Synthesis of block copolymer 4 bearing photosensitizing moiety at the initiating end via RAFT polymerization.

3. 側鎖に光増感剤を連結した水溶性高分子の合成と光増感作用

高分子側鎖に光増感剤を導入する方法としては、(1) 光増感剤に重合性官能基を導入して重合する、(2) ポリマーに光増感剤を重合後修飾するなどの方法がある。このうち (1) の方法は光増感剤への重合性官能基の導入が困難であることが多いため、より汎用性の高い (2) の方法を適用することとした。ただし、疎水性の高い光増感剤を不規則に側鎖に導入すると水溶性が予想以上に低下する可能性がある。そこで、両親媒性ブロックコポリマーの疎水性部位にのみ光増感剤を導入し、疎水性が高くなってもミセル化により水溶化するように分子設計した。合成経路を Fig.8 に示す。

Fig.5 Molecular weight distributions of polymer **3** (broken line; $M_n = 9,200$, $M_w/M_n = 1.05$) and block copolymer **4** (solid line; $M_n = 16,300$, $M_w/M_n = 1.08$) that were recorded using RI (a) and UV-vis detectors (b; $\lambda = 410$ nm).

Fig.6 UV-vis spectra of polymer **3** and block copolymer **4** in DMSO (a) and water (b).

はじめに重合後修飾可能な活性エステルモノマーとしてアクリル酸ペンタフルオロフェニル (Pentafluorophenyl Acrylate: PFPA) の RAFT 重合を、RAFT 剤に **7**、開始剤に AIBN、溶媒に 1,4-ジオキサンを用い、60°C で 12 時間攪拌することにより行った。重合粗生成物からメタノールを用いた再沈殿により黄色固体を収率 81% で得た。標準ポリスチレン (Polystyrene: PSt) で校正した SEC 分析より、得られたポリマーの M_n は 5,100, M_w/M_n は 1.07 であった。またポリマー **8** の ^{19}F NMR スペクトルから PFPA の数平均重合度は 20 であることが分かった。このポリマー **8** を RAFT 剤として用いて親水性モノマーを重合することによりブロックコポリマーを合成することができる。ここで、ポリマー **8** は活性エステルを有するため、HPMA のような水酸基を有するモノマーは適切ではない。そこで親水性モノマーとして側鎖にポリエチレングリコールを有するアクリル酸エステル (Polyethylene Glycol Monomethyl Ether Acrylate: PEGA) を用いた。PEGA の重合は、RAFT 剤にポリマー **8**、開始剤に AIBN、溶媒に 1,4-ジオキサンを用い、60°C で 6 時間攪拌することにより行った。重合粗生成物からシクロヘキサンを用いた再沈殿により薄黄色粘稠体を収率 55% で得た。Fig.9 に微分分子量分布曲線を示す。二段階目で得られたポリマーの分子量分布が単峰性を維持したまま、一段階目で得られたポリマー **8** (RAFT 剤) の分子量分布よりも高分子量側にシフトしたことからブロックコポリマーの生成を確認した。標準 PSt で校正した SEC 分析より、 M_n が 16,100, M_w/M_n が 1.28 であった。また ^1H および ^{19}F NMR スペクトルより、得られたブロックコポリマーの PFPA の数平均重合度は 20, PEGA の数平均重合度は 102 であることがわかった。この数平均重合度から予想される数平均分子量 ($M_{n,\text{NMR}}$) は 54,200 程度であり、SEC 分析により得られた値と大幅に異なるが、これはこのポリマーが校正に用いた標準 PSt と著しく異なった構造を持つためである。

最後に得られたブロックコポリマー **9** の PFPA ユニットの部分を重合後修飾した。修飾剤としてはアミノ基を導入した TFPP (以下、略号を AP とする) と 3-アミノプロピルイミダゾール (以下、略号を AIm とする) を選択した。ここでイミダゾール基はプロトンスポンジ効果を

Fig.7 Cell survival rate (%) of HeLa cells in the dark (dark gray bars) and photocytotoxicity (gray bars) treated with polymers **4** and **5** ($c = 0.1 \text{ mg mL}^{-1}$) and porphyrin derivatives **6** ($c = 1 \text{ }\mu\text{M}$).

Fig.8 Synthesis of polymer **10** having photosensitizing and pH-responsive moieties in the hydrophobic segment via RAFT polymerization followed by post-polymerization modification.

期待して pH 応答性分子として用いた (後述). 重合後修飾は所定量のポリマー **9** を *N,N*-ジメチルホルムアミド (*N,N*-Dimethylformamide: DMF) に溶かし, 修飾剤である AP および AIm を所定のモル比で加えて室温で攪拌することにより行った. 所定時間攪拌後, メタノールを溶媒とする透析により未反応修飾剤を除去し, 凍結乾燥により粘稠体を得た. Fig.9 は重合後修飾後の微分分子量分布曲線である. 検出波長を TFPP の Soret 帯付近 (410 nm) に設定した UV-vis 検出器で記録した微分分子量分布曲線が RI 検出器による微分分子量分布曲線とよく似ていることから, ポリマーに AP が均一に修飾されたことを確認した. Fig.10 は重 DMSO 中における ^1H DOSY スペクトルである. 6.8~7.7 ppm の AIm に由来するピークがポリマーに由来する他のピークと同じ拡散係数の位置に現れていることから AIm の重合後修飾を確認した. 重合後修飾の結果を Table 1 に示す. PFPA ユニットに対する AIm と AP の修飾率 (それぞれ F_{AIm} と F_{AP}) は ^1H NMR スペクトルと UV-vis スペクトルから算出した. 重合後修飾は AP と AIm のモル比を 0/2, 0.04/2, 0.08/2, 0.16/2 と系統的に変化させて行った. 得られたポリマー **10** における AP と AIm の比は仕込み比に近い値となったが, AP の割合が大きくなるにしたがい嵩高い AP の導入量が減少し, run no. 4 のポリマー **10** において 0.12/2 まで低下した. Fig.11 は得られたポリマー **10** と TFPP の DMSO 中および水中における UV-vis スペクトルである. ポリマー **10** の DMSO 中における UV-vis スペクトルは TFPP の UV-vis スペクトルとほぼ同じであった. さらにポリマー **10** の水中における UV-vis スペクトルは DMSO 中における

Fig.9 Molecular weight distributions of polymers **8** ($m = 20$), **9** ($m = 20$, $n = 102$) and **10** (run no. 2 in Table 1) that were recorded using RI (a) and UV-vis detectors (b; $\lambda = 410$ nm).

UV-vis スペクトルとよく似ており, ポリマー **2** のようなブロード化は起きていないことが分かった. AP ユニットを導入していないポリマー **10** (run no. 1) の臨界ミセル濃度 (Critical Micelle Concentration: CMC) をピレン蛍光プローブ法で評価した. ピレンの励起スペクトルの強度比 ($I_{338\text{nm}}/I_{333\text{nm}}$) が急峻に立ち上がる点から求めた CMC は 92 mg L^{-1} と比較的高く, また動的光散乱測定からも顕著な会合体形成は認められなかった. イミダゾールのヘテロ環の窒素の $\text{p}K_{\text{a}}$ は 6 程度であるから, このポリマー **10** においても同程度の pH に緩衝作用が期待できる. Fig.12 にポリマー **10** (run no. 1) の pH 滴定結果を示す. 予想通り pH = 6 付近で緩衝作用が現れていることが分かる. 一般に高分子は主にエンドサイトーシス経路で細胞内に取り込まれるが, そのときプロトンポンプの作用によりエンドソーム内で生理条件 (pH = 7.4) から pH が 5 付近まで低下することが知られている. 緩衝作用をもつ化合物がエンドソーム内にあると, pH 変化に伴うプロトンの吸収と電荷のバランスをとるためにアニオンの流入が起こり浸透圧のバランスが崩れエンドソームが物理化学的に不安定化する, いわゆるプロトンスポンジ効果が期待される. 最後にポリマー **10** の RGK-1 細胞に対する光細胞毒性を評価した. 所定濃度の薬剤を 24 時間接触させたあと, 所定光量の光を照射し, 24 時間後の細胞生存率を WST-8 アッセイで求めた. Fig.13 に結果を示す. TFPP は水に溶けないため, 添加濃度の 100 倍の DMSO 溶液を調製し, これを培地に 1 vol% 加えて細胞に添加した. 本実験条件 ($c = 10 \mu\text{M}$) では TFPP は照射する光量にかかわらず細胞毒性を示さなかった. また AP を修飾していないポリマー **10** (run no. 1) では顕著な光細胞毒性は見られなかった. 一方, AP を修飾したポリマー **10** では光量依存的な細胞毒性が観測された. また AP 修飾量の増加に伴い, 光量に対する細胞生存率が低下が著しく大きくなった. ポリマー濃度は 1 mg mL^{-1} であり, このときの修飾率から見積もられる TFPP 濃度はポリマー **10** において $6.7 \mu\text{M}$ である. したがって, TFPP

Fig.10 ^1H DOSY spectrum of polymer **10** in DMSO- d_6 at 303 K.

Table 1 Synthesis of polymer **8** via post-polymerization modification of polymer **7**^a

run no.	[PPFPA unit] ₀ /[Alm] ₀ /[AP] ₀	yield ^b (%)	<i>F</i> _{Alm} ^c	<i>F</i> _{AP} ^d	<i>M</i> _n (<i>M</i> _w / <i>M</i> _n) ^e
1	1/2/0	70	1	0	14,400 (1.31)
2	1/2/0.04	90	0.982	0.018	10,800 (1.46)
3	1/2/0.08	87	0.964	0.036	11,500 (1.60)
4	1/2/0.16	87	0.945	0.055	10,300 (1.52)

^a [PPFPA unit]₀ = 0.1 M; *M*_n = 16,000, *M*_w/*M*_n = 1.28; *m* = 20, *n* = 102; *F*_{PPFA} = 0.16; solv., dry DMF; temp., r.t.; time, 24 h. ^b Isolated yield. ^c Mole fraction of Alm units in the polymer, determined by ¹H NMR spectroscopy. ^d Mole fraction of AP units in the polymer, determined by UV-vis spectrophotometry. ^e Number-average molecular mass (*M*_n) and dispersity (*M*_w/*M*_n) were determined by SEC using PSt calibration.

Fig.11 UV-vis spectra of polymers **10** (run no. 2, 3 and 4) and TFPP in DMSO (a) and in water (b).

を直接培地に加えるよりも TFPP 分子を水溶性ポリマーに連結することにより光細胞毒性が向上したことが明らかとなった。

4. まとめ

近年にほぼ完成したりビングラジカル重合技術により様々な特異構造高分子が生み出されている。両親媒性ブロックコポリマーのような特異構造高分子は DDS キャリアとしても、その研究が活発に行われている。しかしこのような高分子を利用する DDS には全体に対するペイロード（薬剤）の割合が単純な投与よりも低下するという宿命がある。生体高分子に作用して機能を発揮するような薬剤のキャリアとして用いる場合、薬剤の保護、ターゲティングや血中滞留性の向上などで薬剤濃度の低下に伴うデメリットを克服する必要がある。その点、PDT 用光増感剤はそれ自身が薬剤の機能を果たすのではなく、薬剤の原料は現場（患部）で調達される酸素分子である。したがって光増感剤量の低下は照射光量の増加でカバーできるため、PDT 用光増感剤は DDS に適したペイロードであると言える。本論文では高分子に化学的に光増感剤と結合させる戦略について紹介したが、より簡便に高分子ミセル中に疎水性光増感剤を内包させる戦略も有効であり、我々の研究グループでも開発を進めている。この場合は光増感剤はその光化学的性質にのみ集中して開発できるため、キャリアの開発は光増感剤の開発にとっても必要な役割を担っていくものと考えられる。

Fig.12 pH Titration curve (open circle) and buffer capacity (filled circle) of polymer **10** (run. no. 1).

利益相反の開示

利益相反なし。

Fig.13 In vitro photocytotoxicity of polymer **10** ($c = 1 \text{ mg mL}^{-1}$), TFPP ($c = 10 \text{ }\mu\text{M}$) and HP ($c = 1 \text{ }\mu\text{M}$) in RGK1 cells as a function of the light dose. The photoirradiation was provided by a 100 W halogen lamp equipped with a Y-50 cutoff filter ($\lambda > 500 \text{ nm}$). The values are the mean $\pm$ standard deviation of six replicate experiments.

引用文献

- Krajczewski J, Rucińska K, Townley HE, Kudelski A. Role of various nanoparticles in photodynamic therapy and detection methods of singlet oxygen. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019; 26: 162-178.
- Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzierska E, Knap-Czop K, Kotlińska J, Michel O, Kotowski K, Kulbacka J. Photodynamic therapy—mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother.* 2018; 106: 1098-1107.
- Yano S, Hirohara S, Obata M, Hagiya Y, Ogura S, Ikeda A, Kataoka H, Tanaka M, Joh T. Current states and future views in photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol C: Photochem Rev.* 2011; 12: 46-67.
- Yakavets I, Millard M, Zorin V, Lassalle H, Bezdetnaya L. Current state of the nanoscale delivery systems for temoporfin-based photodynamic therapy: Advanced delivery strategies. *J Control Release.* 2019; 304: 268-287.
- Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011; 63: 136-151.
- Tian J, Xu L, Xue Y, Jiang X, Zhang W. Enhancing photochemical internalization of DOX through a porphyrin-based amphiphilic block copolymer. *Biomacromolecules.* 2017; 18: 3992-4001.
- Jeong S, Park W, Lee CS, Na K. A cancer-recognizing polymeric photosensitizer based on the tumor extracellular pH response of conjugated polymers for targeted cancer photodynamic therapy. *Macromol Biosci.* 2014; 14: 1688-1695.
- Mewis RE, Savoie H, Archibald SJ, Boyle RW. Synthesis and phototoxicity of polyethylene glycol (PEG) substituted metal-free and metallo-porphyrins: Effect of PEG chain length, coordinated metal, and axial ligand. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2009; 6: 200-206.
- Cepraga C, Marotte S, Daoud EB, Favier A, Lanoë PH, Monnereau C, Baldeck P, Andraud C, Marvel J, Charreyre MT, Leverrier Y. Two-photon photosensitizer-polymer conjugates for combined cancer cell death induction and two-photon fluorescence imaging: structure/photodynamic therapy efficiency relationship. *Biomacromolecules.* 2017; 18: 4022-4033.
- Xu L, Liu L, Liu F, Cai H, Zhang W. Porphyrin-containing amphiphilic block copolymers for photodynamic therapy. *Polym Chem.* 2015; 6: 2945-2954.
- Fang J, Šubr V, Islam W, Hackbarth S, Islam R, Etrych T, Ulbrich K, Maeda H. *N*-(2-hydroxypropyl)methacrylamide polymer conjugated pyropheophorbide-a, a promising tumor-targeted theranostic probe for photodynamic therapy and imaging. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018; 130: 165-176.
- Tijerina M, Kopečková P, Kopeček J. Mechanisms of cytotoxicity in human ovarian carcinoma cells exposed to free Mce₆ or HPMA copolymer-Mce₆ conjugates. *Photochem Photobiol.* 2003; 77: 645-652.
- Lee CS, Na K. Photochemically triggered cytosolic drug delivery using pH responsive hyaluronic acid nanoparticles for light-induced cancer therapy. *Biomacromolecules.* 2014; 15: 4228-4238.
- Li K, Berton P, Kelley SP, Rogers RD. Singlet oxygen production and tunable optical properties of deacetylated chitin-porphyrin crosslinked films. *Biomacromolecules.* 2018; 19: 3291-3300.

著者紹介

小幡 誠 (Makoto Obata)

1995 年, 北海道大学工学部卒業。1999 年, 同・大学院工学研究科修了, 博士 (工学) 取得。2000 年 米国ペンシルベニア大学化学科 博士研究員。2001 年 奈良女子大学 大学院人間文化研究科 助手。2009 年 山梨大学 工学部 助教。2010 年 同・准教授 (現在に至る)。博士 (工学)。