

現在までの開発研究により、分子量1,000～10,000程度のGd-DTPA-シュガーボールデンドリマー型の造影剤は、ラットの肝臓がんや血管の画像において従来のGd-DTPAよりはるかに高感度で鮮明であることが証明された (Fig. 1-03 の右の新造影剤によるMRI画像)。

それ故、本開発研究が目指す造影剤は、広く、一般の病院にある普遍タイプのMRI装置によりがんの画像化 (Fig. 1-03 MRI画像 (右:新造影剤DEN-OH)) が可能であるので、がんの超早期発見・早期治療に画期的な核磁気共鳴画像診断法の技術革新を齎すことが期待される。医工連携による本開発研究成果は国内外に特許出願^{3,10-17)}、成果の一部は国内外の学会あるいは論文で当該のMRI造影剤、あるいは当該のMRI造影剤とがん治療とをセットにして「がんの撲滅」に関連した内容を発表し、高い評価を得ている^{9,18-54)}。

1-6 開発研究計画・方法及び倫理面への配慮

平成19年度と平成20年度、平成21年度の研究計画・方法を、以下に具体的に箇条書および図 (Fig. 1-01 参照) にて記述する。

●平成19年度

- 1) エチレンジアミン類やトリアミン類により、シュガーボールデンドリマーのコア部と外殻の中間部を構築する。
- 2) 各種の糖あるいは糖ラクトンを合成し、中間部とアミド結合やエステル結合により、DDS配位子シュガーボールデンドリマー分子の配位子を合成する (例えば、Fig. 1-04) に示す Gd-DTPA-D2-12Glc(OAc) の配位子部分、等)。デンドリマーの配位子の構造解析を行う。

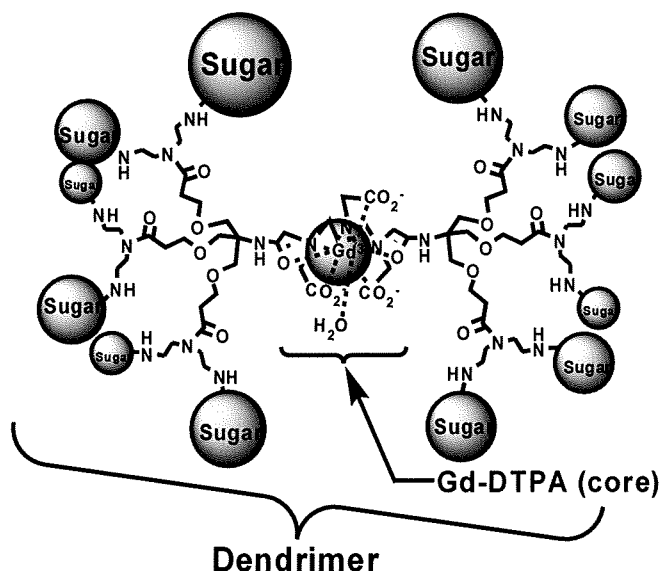


Fig. 1-04 デンドリマーコア部への Gd の配位 (Gd-DTPA-D2-12Glc(OAc)) の場合

- 3) 得られた様々な配位子に Gd(III) イオンを配位させ、新規な Gd 錯体を調製する。
- 4) Gd を配位した新規な MRI 造影剤の構造解析を行う。また、Gd 錯体の生成定数、緩和率の測定（純水中、生理食塩水中、血清中、等）、分子認識（動物実験によるターゲティング機能や高感度化のメカニズム）等の機能を明らかにし、MRI 造影剤の性能を *in vitro* 評価する。
- 5) 新規な MRI 造影剤の *in vivo* 評価を行う。また、重要な Gd 錯体に対して、安全性評価を行う。
- 6) 構造-活性相関の研究や分子設計を開始する。

●平成 20 年度（開発研究のスキームは、概要の Fig. 1-01 を参照して頂きたい。）

平成 20 年度（第 2 年度目）の研究計画・方法と評価（丸数字は、Fig. 1-01 の流れ図の番号に対応する）

- 1) デンドリマーコア部の Gd-DTPA に対して外殻の糖部を対称系（例示：Fig. 1-05）あるいは非対称系とし、外殻の糖部の種類や数を変化させ、多様な結合、多様な糖、多様な分子サイズ、多様な配位形式の MRI 造影剤を調製する。（③；④）
- 2) 様々なデンドリマーコア部に配位した Gd 錯体の MRI 造影剤としての動物実験試料の Gd の定量や純度や分子量・構造を解析する。キシレノールオレンジなどの試薬やスペクトロメトリー等により定性、定量を行う。¹H-及び¹³C-NMR や HPLC、元素分析装置、GPC、IPC、MS、複合電顕、NMR ミニスペック等大型機器を *in vitro* または構造解析に使用する。（④；⑤；⑥；⑦）
- 3) 創製したデンドリマー型 MRI 造影剤を、実用化のために *in vitro* や *in vivo* 評価（例示：Fig. 1-03）により造影機能を評価する。また、動物実験により造影機能のみでなく代謝経路や体外排出速度などを測定する（非臨床試験）。（⑥；⑦；⑧；⑨）
- 4) 新規な MRI 造影剤の安定性評価・安全性評価を行う（非臨床試験）。（⑧；⑨）平成 20 年度は、Gd-DTPA 錯体の配位子及び錯体の調製グループを強化し、新規な Gd-DTPA の対称型非対称型デンドリマーの合成を推進し、MRI 造影剤として *in vitro* 評価及び構造最適化を行う。また、分子認識のメカニズム及び、*in vivo* 評価グループも強化し、平成 20 年度の研究の進捗を図り、臨床試験に続くアプローチを行う。

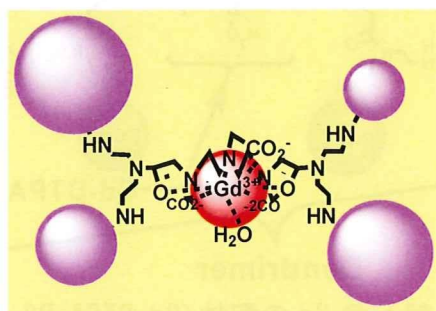


Fig. 1-05 シュガーボールデンドリマーDEN-(OH)（構造未確定）

●平成 21 年度（開発研究のスキームは、概要の Fig. 1-01 を参照して頂きたい。）

- 1) 様々な dendrimer コア部に配位した Gd 錯体の MRI 造影剤としての動物実験試料の Gd の定量や純度や分子量・構造を解析する。キシレノールオレンジなどの試薬や紫外・可視吸収スペクトルを使用し定量する。¹H-及び ¹³C-NMR や HPLC、元素分析装置、GPC、IPC、MS、複合電顕、NMR ミニスペック等大型機器を使用する。(④；⑤；⑥；⑦)
- 2) 創製した dendrimer 型 MRI 造影剤を、実用化のために *in vitro* や *in vivo* 評価により造影機能を解析する。また、動物実験により造影機能のみでなく代謝経路や体外排出速度などを測定する（非臨床試験）。(⑥；⑦；⑧；⑨)
- 3) 当該開発研究の最終段階として、安全性評価（非臨床試験）、臨床試験（第 1 相試験～第 3 相試験）を行い、研究目的を達成する。創製した dendrimer 型 MRI 造影剤を、実用化のために *in vitro* や *in vivo* 評価により造影機能を解析する。また、動物実験により造影機能のみでなく代謝経路や体外排出速度などを測定する。(⑧；⑨；⑩；⑪)
- 4) 更に、平成 20 年度までの研究を総括して、平成 21 年度は次の課題にも注力した。
 - i) DEN-OH の調製の再現性を検討した。
 - ii) コンピュータを用いて、富士通のソフトウェア MOE (Molecular Operating Environment) により、血管内に存在する生体機能材料、特にアルブミン、との相互作用の大きい機能性残基を有する分子をターミナルとし、MSDS (Material Safety Data Sheet (製品安全データシート)) に於いて特に問題のないリンカーを用いた分子設計・化学合成、*in vitro* 評価を行った。
 - iii) ターミナルとして糖及び非糖の複合化
 - iv) MRI 造影剤と抗がん剤の複合化
 - v) がんを特異的に認識する残基の導入
 - vi) 抗体を認識する NHS (N-hydroxysuccinic imide) の導入等の検討、分子設計・化学合成、*in vitro* 評価、安全性試験を行った。

●倫理面の配慮

本開発研究により齎される新規 MRI 造影剤は、安全で感度が非常に高く、組織特異的・選択的であるので、使用する薬剤も非常に少量で足りる^{7, 8-54)}。また、基本的には、安全性を担保したサンプルを使用して *in vivo* 評価を行い、更に当該開発研究の最終段階で安全性試験等を通じたサンプルを使用して臨床試験を実施する。それ故、動物実験（非臨床試験）の段階、あるいは臨床試験段階に於ける被験動物に対する配慮あるいは被験者の負担は極々軽減できる。臨床段階に進む場合及び臨床段階では、各研究機関及び当該の大学の学内の諸規則・手続きに従い被験者の同意等通常の倫理面の配慮はもちろん十分に尽くす。

1-7 当該開発研究の成果

平成 19 年度は、先開発の Gd-DTPA-DETA-D2-4G1c(OH) 誘導体（所謂、青島サンプル；恐らく、Gd-DTPA-Gd-DTPA-DETA-AS2-3G1c(OH, OAc) 誘導体で表記できる Gd-DTPA 錯体）の再現性に関する研究、Gd-DTPA-DETA-D2-4G1c(OH) の別途合成による、合成経路の開発に関する研究、リンカー部分と外殻部分の化学的修飾に関する研究、対称型 Gd-DTPA 錯体・非対称型 Gd-DTPA 錯体の調製、構造と造影剤効果に関する *in vitro* および *in vivo* 評価に関する研究、Gd-DTPA-DETA-D2-4G1c(OH) の研究、新規な Gd-DTPA の安全性評価に関する研究、構造-活性相関の研究と分子設計に関する研究、生体内分子への集積性に関する研究、がん組織への集積性に関する研究、等を精力的に行った。各項目の研究成果については、平成 19 年度の報告書の対応する章を参照願いたい。（但し、特許の関係で、結果の開示ができない研究については、簡単な研究内容の記述に留めた。）

平成 20 年度は、平成 19 年度の研究開発結果に基づいて、主として、4 つのパターンに分類される様々な種類の新規な MRI 造影剤の開発を行った。4 つのパターンは、「1-1 開発研究の要約」に示した項目（(i) 鎖式あるいは環式、(ii) 対称型あるいは非対称型、(iii) 糖誘導体あるいは非糖誘導体、(iv) 加水分解経路あるいは非加水分解経路）に従って分類すれば、次の 4 つのカテゴリーに相当する。

- ① 最も注力した MRI 造影剤：(i) 鎖式、(ii) 対称型及び非対称型、(iii) 糖誘導体及び非糖誘導体、(iv) 非加水分解経路
- ② 次に注力した MRI 造影剤：(i) 鎖式、(ii) 対称型、(iii) 糖誘導体、(iv) 加水分解経路
- ③ 第 3 番目に注力した MRI 造影剤：(i) 環式、(ii) 対称型あるいは非対称型、(iii) 糖誘導体、(iv) 非加水分解経路
- ④ その他：(a) 配位子の主鎖に置換基を導入する MRI 造影剤：(i) 鎖式、(ii) 非対称型、(iii) 糖誘導体、(iv) 非加水分解経路；(b) 複合機能化 MRI 造影剤²⁷⁻⁴²⁾

それぞれの戦略で合成された Gd-DTPA 錯体を *in vitro* 及び/又は *in vivo* により評価した。評価結果より、①では、Gd-DTPA-HMTA-D2-4G1c(OH)（緩和速度 $r_1 = 8.1 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$ (37°C)）、Gd-DTPA-Phenylalanine（緩和速度 $r_1 = 11.0 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$ (37°C)）、Gd-DTPA-Aspartic acid（緩和速度 $r_1 = 10.4 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$ (37°C)）が優れた MRI 造影剤としての性質を有しており、平成 21 年度に研究成果を引き継いで、前臨床前データの収集を行った。②では、DEN-OH で示される Gd-DTPA 錯体誘導体が特に優れた MRI 造影効果を示した。しかし、同 Gd-DTPA 錯体の再現性は非常に難しく、平成 21 年度に構造決定を持ち越すことになった。③及び④については、特許の関係で、本報告書の平成 20 年度版には、詳細な記述を行うことができなかった。

平成 21 年度の総括研究報告では、MRI 造影剤の調製に関する研究内容・成果は第 2 章に示した。研究成果として新規に合成された Gd-DTPA を Table 1-01 に示す。

Table 1-01 New Gd-DTPA Complex Derivatives Prepared in 2009 School Calendar Year

略記	Gd 錯体の名前
Gd-DTPA-DETA-D2-4Pht	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-4Phthalimide
Gd-DTPA-BHMTA-D2-4Pht	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Phthalimide
Gd-DTPA-BHMTA-D2-2Glc(OH)2NH ₂	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-2Glc(OH)Diamine
Gd-DTPA-BHMTA-D2-2Glc(OH)2Pht	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-2Glc(OH)2Phthalimide
Gd-DTPA-BPTA-4Glc(OH)	Gd-DTPA-Bis(propylene) triamine-D-4Phthalimide
Gd-DTPA-BHMTA-D2-4Glc(OH)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Glc(OH)
Gd-DTPA-BPTA-D2-4Glc(OH)	Gd-DTPA-Bis(propylene) triamine-D-4Glc(OH)
Gd-DTPA-BTPA-D2-4Pht(4OH)	Gd-DTPA-Bis(propylene) triamine-D-4Phthalamide
Gd-DTPA-DETA-D2-4NH ₂	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-Tetraamine
Gd-DTPA-D2-2DL-Thy	Gd-DTPA-D-2DL-Thyronine
Gd-DTPA-D2-2L-Trypt	Gd-DTPA-D-2L-Tryptophan
Gd-DTPA-D2-2Asp	Gd-DTPA-D-2Aspartame
Gd-DTPA-D2-2NHS	Gd-DTPA-D-2N-hydroxysuccinic imide
Gd-DTPA-BHMTA-D2-(1,14)-2Glc(OH)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-(1,14)-2Glc(OH)
Gd-DTPA-D2-2Kyn	Gd-DTPA-D-2Kynurenine
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc(15OH)(50Ac)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Glc(15OH)(50Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc(13OH)(70Ac)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Glc(13OH)(70Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc(11OH)(90Ac)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Glc(11OH)(90Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc(10OH)(100Ac)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Glc(10OH)(100Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc(6OH)(140Ac)	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Glc(6OH)(140Ac)
Gd-DTPA-Xy1DA-D-2Glc(OH)	Gd-DTPA-Xylylenediamine-D-2Glc(OH)
Gd-DTPA-D2-BDA(NH ₂)	Gd-DTPA-D-2Butylamine
Gd-DTPA-Sper-D2-2Glc(OH)	Gd-DTPA-Spermidine-D-2Glc(OH)
Gd-DTPA-D2-2ABThiaz	Gd-DTPA-D-2Aminobenzenothiazole
Gd-DTPA-2L-Trypt	Gd-DTPA-D-2L-Tryptophan
Gd-DTPA-Sper-AsD1-2Glc(OH)	Gd-DTPA-Spermidine-AsD1-2Glc(OH)
Gd-DTPA-D2-2BAEAmine	Gd-DTPA-D-2Bis(2-aminoethyl)amine
Gd-DTPA-DHMTA-D2-2Glc(OH)2HBA1d	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-2Glc(OH)2(2-hydroxy-benzaldehyde)
Gd-DTPA-DETA-D2-2HBA1d	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-2(2-hydroxybenzaldehyde)
Gd-DTPA-Sper-AsD1-2Glc(OH)	Gd-DTPA-Spermidine-AsD-2Glc(OH)

詳細は各サブチャプターに記載してあるが、主な各サブチャプターに記載された研究成果の概要は次の様である。

2-1、では、従来のターミナルの基本である糖のみでなく、糖にその他の機能性残基を複合化した。それらの新規な物質のMRI造影剤としての評価を行った。

- 2-2、では、MOE を用いてアルブミン等の生体内機能性化合物に対して親和性のある入手可能な化合物を探索して、生体内で MRI 造影機能を増強すると思われるターミナルを備えた新規な化合物を調製した。また、それらの化合物の評価を行った。
- 2-3、では、MOE を用いたターミナル候補化合物あるいは抗体親和性の NHS を Gd-DTPA 錯体に導入した誘導体の合成及びその評価を行った。
- 2-4、では、糖デンドリマー型 Gd-DTPA 錯体から DEN-OH を誘導する加水分解反応の条件を探索し、加水分解反応を制御できる反応系を研究した。
- 2-5、では、がんに対して選択性・特異性が期待される「リン糖誘導体」により化学修飾した Gd-DTPA 錯体誘導体の調製及びその評価について記載した。
- 2-9、では、コア部の Gd-DTPA 及びターミナル部を結合させるリンカーとして長鎖アルキルあるいは報告族炭化水素誘導体を持ち、ターミナルとしては糖あるいはアミン誘導体、複素環化合物等を用いて r1 値を向上させる試みについて記載した。
- 2-10 では、対称型/非対称型の Gd-DTPA 錯体の外殻部を糖及び/又はその他の官能基をもった残基との複合化誘導体の合成及びその評価について記載した。

この章の最後に当たって、平成 14 年度～平成 16 年度に採択された財団法人しずおか産業創造機構の「地域イノベーション共同研究促進事業」による研究のサポート、平成 19 年度～平成 20 年度の文科省の「萌芽研究」、平成 21 年度～23 年度の文科省の「挑戦的萌芽研究」や JST の「シーズ発掘研究」等の公的な研究費、コニカミノルタテクノロジーセンターによる平成 19 年度以降の共同研究費の支援及び研究に関する助言等を深謝する。また、当該プロジェクトの研究は「産官学共同研究」の体制で行われた故に、広範囲な機関の御協力を頂いた。当該プロジェクトに関与して下さった大学や高専等の教育・研究機関の先生方、公的な研究機関の研究者の皆様方、参画して頂いた企業の研究機関の皆様方に深謝いたします。また、研究室の流動研究員、学術研究員、非常勤職員の方々、外国人招へい教授、博士課程～学部の学生に至る多くの学生さん達にも深謝いたします。

財団法人しずおか産業創造機構の「地域イノベーション共同研究促進事業」によって、次の（１）～（４）研究課題に研究成果を上げることができた故に、平成 19 年度の厚生労働省の科学研究費補助金を申請しその申請書が採択に至る機会が与えられたと思われる。当該の研究を支えて下さったしずおか産業創造機構、当該プロジェクトの中核機関、研究をサポートして下さった産官学共同研究の参画研究機関の皆様方にも感謝いたします。

- （１）抗血栓性や抗菌性等の性質を持つ機能性のオリゴ糖又は多糖を用いて高度に機能化した医用材料を開発し、優れた機能を持つ医療器具製造のための独創的な研究開発
- （２）天然には存在しない新しい糖骨格を持つ擬似糖により新しいタイプの医薬あるいは農薬を開発する萌芽的な研究
- （３）大きな分子量を持つ樹木状分子であるデンドリマーの末端に臓器や細胞を認

識する糖質を持った新しい MRI 造影剤や抗がん剤や血管の塞栓剤等、特定の部位に作用する臓器・組織選択機能等を備えた医療を支える材料の研究開発
(4) (1)～(3)に関連して新しい展開が図られた課題である糖質、バイオ関連材料、医療、光産業、生命科学、衣料等の基礎的ないしは応用的研究開発

また、これらの研究費の支援を受けて、研究推進に寄与して頂いた多くの研究者、大学院学生や研究室の構成員の方々に感謝致します。更に、研究分担者として、当該研究を平成 18 年度以前に推進してくれた学生さん達を中心とした多くの方々、更に平成 19 年度以降も当該研究を推進してくれた共同研究者の先生方や学生さん達、学術研究員や非常勤職員の方々等々、多くの方々に深謝致します。

1-8 平成 19 年度～平成 21 年度の研究組織に実質的に参加した特記すべき研究者

平成 21 年度の研究組織に明記されている共同研究者あるいは当該の総括研究報告に明記されて居られる研究者、更に、研究組織や報告書のチャプターに既明されて居られない研究者で実質的に研究に参加した方々等、特記すべき研究者は次の方々です。御芳名を記して、感謝いたします。

・静岡大学の学内協力者

木村元彦 教授 (静岡大学工学部)
田中康隆 准教授 (静岡大学工学部)
戸田三津夫 准教授 (静岡大学工学部)
小川圭介 研究員 (静岡大学工学部・学術研究員)
岡田真吾 研究員 (静岡大学工学部・学術研究員)
牧田礼子 研究員 (静岡大学創造科学技術大学院・学術研究員)
大場則子 職員 ((静岡大学工学部・技術補佐員)
藤田由己 職員 (静岡大学工学部・技術補佐員)
平井麻祐子 職員 (静岡大学工学部・技術補佐員)
石野佳子 職員 (静岡大学工学部・技術補佐員)

・学外研究協力者

阪原晴海 教授 (浜松医科大学医学部)
間賀田泰寛 教授 (浜松医科大学光量子医学研究センター)
竹原康雄 准教授 (浜松医科大学医学部)
藤江三千男 博士 (浜松医科大学機器センター・技術専門員)
三好憲雄 助教 (福井大学医学部)
岡野孝 教授 (東京慈恵会医科大学医学部)
押川達夫 教授 (沼津工業高等専門学校)
本間信行 主任研究員 (静岡県工業技術研究所 浜松工業技術支援センター)

掛澤俊英 科長 (静岡県工業技術研究所 浜松工業技術支援センター
機械材料科 (科長))

作佐部太也 準教授 (藤田保健衛生大学 医療科学部)

・厚生労働科研費による研究者

Bitragunta Siva Kumar 博士

・医療機器センターの流動研究員

Valluru Krishna Reddy 博士

Arigala Uma Ravi Sankar 博士

Kambam Srinivasulu 博士

・医療機器センターの招聘事業による外国人研究者

David F. Wiemer 教授 (the University of Iowa, U.S.A.)

Robert N. Muller 教授 (the University of Mons-Hainaut, Belgium)

・静岡大学(学術研究員)イノベーション共同研究センター

於剛 博士

・静岡大学外の海外共同研究者

David F. Wiemer 教授 (University of Iowa, U.S.A.)

Jeffrey D. Neighbors 博士 (University of Iowa, U.S.A.)

György Keglevich 教授 (Budapest University of Technology and Economics)

Robert N. Muller 教授 (University of Mons-Hainaut, Belgium)

Sophie Laurent 博士 (University of Mons-Hainaut, Belgium)

Carmen Burtea 博士 (University of Mons-Hainaut, Belgium)

静岡大学の学生の皆さん

伊藤 悟 博士 (現在、静岡大学知的財産本部・特任准教授)

山下純子 博士 (現在、味の素メディカルカンパニー)

尾崎伸久 修士 (現在、静岡大学大学院 博士課程 (D2年); ワコーケミカル)

青木 峻 修士 (現在、テルモ株式会社)

常川謙二 修士 (現在、ソマール株式会社 社長; 静岡大学大学院D3年)

清藤圭太 学士 (現在、ジュポン社; 静岡大学大学院D3年)

山田 学 修士 (現在、株式会社デンソー; 静岡大学大学院D2年)

杉山雅紀 修士 (静岡大学創造科学技術大学院・学術研究員 (予定))

舘健太郎 学士 (現在、名古屋工業大学大学院 修士課程 (M1年))

水野紗耶香 学士 (現在、東京大学大学院修士課程 (M1年))

石田真吾 学士 (静岡大学工学部物質工学科 (B4年) 平成22年3月卒業予定)

小倉貴章 学士 (静岡大学工学部物質工学科 (B4年) 平成22年3月卒業予定)

都築靖隆 学士 (静岡大学工学部物質工学科 (B4年) 平成22年3月卒業予定)

山岡真弓 学士 (静岡大学工学部物質工学科 (B4年) 平成22年3月卒業予定)

これらの研究協力者の成果は、本総括研究報告書(最終年度の報告書)には可能な限り全ての方を掲載したい。ここでは、それぞれの方々の御芳名を記して感謝したい。

1-9 平成19年度～平成21年度の当該研究の公的 Financial Supports 等について

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 (医療機器開発推進 研究事業) がんを安全・高感度で鮮明に画像化できるナノサイズシュガーボール dendrimer 型新規MRI造影剤の開発研究 (H19-ナノ一般-015) (平成19年度～平成21年度) (研究代表者: 山下光司)
- 2) 文部科学省科学研究費補助金 萌芽研究 (平成19年度～平成20年度) (研究代表者: 山下光司)
- 3) 文部科学省科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 (平成21年度～平成23年度) (研究代表者: 山下光司)

本章の引用文献

- 1) Robert N. Muller, Private Communications.
- 2) Yu. Gang, M. Yamashita, K. Aoshima, M. Kobayashi, T. Kato, N. Kamikage, M. Takahashi, H. Takayanagi, T. Oshikawa, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, R. N. Muller, Y. Takehara, H. Sakahara, "Studies on preparation and characterization of novel MRI contrast agents for targeting organs and blood vessels", *Heterocyclic Communications* (2007), **13**(2-3), 101-108.
- 3) M. Yamashita, M. Takahashi, H. Sakahara, Y. Takehara, Yu Gang, T. Kato, N. Kamikage, "Gadolinium-DTPA derivative complexes as contrast medium specific to hypervascular tumors", *PCT Int. Appl.* (2006), 31pp.
- 4) M. Yael, R. Ofer, Z. Yacov, L. Zvi, O. Aharon, D. Dianne, R. Yiftach, M. E. Stephan, O. Arie, R. Zvi, "Convection-enhanced drug delivery: increased efficacy and magnetic resonance image monitoring", *Cancer Research* (2005), **65**(15), 6858-6863.
- 5) C. Burtea, S. Lauren, J.-M. Colet, L. Vander Elst, R. N. Muller, "Development of new glucosylated derivatives of gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid for magnetic resonance angiography", *Investigative Radiology* (2003), **38**(6), 320-333.
- 6) Y.-J Fu, R.-X. Zhuo, "Studies on hepatocyte-targeting magnetic resonance imaging macromolecular contrast media", *Chemical Research in Chinese Universities* (1997), **13**(4), 336-343.
- 7) M. Takahashi, Y. Hara, K. Aoshima, H. Kurihara, T. Oshikawa, M. Yamashita, "Utilization of dendritic framework as a multivalent ligand: a functionalized gadolinium(III) carrier with glycoside cluster periphery," *Tetrahedron Letters* (2000), **41**(44), 8485-8488.
- 8) G. Yu, M. Yamashita, K. Aoshima, M. Takahashi, T. Oshikawa, H. Takayanagi, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst and R. N. Muller, "A Glycosylated Complex of Gadolinium, a New Potential Contrast Agent for MR Angiography?", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**(8), 2246-2249 (2007).
- 9) 山下光司、尾崎伸久、山下純子、「がん組織を捉える革新的MRI造影剤の開発」、*化学、化学同人* (京都)、**64**(11), 56-61 (2009).

- 10) 三浦紀生、山下光司、尾崎伸久、阪原晴海、竹原康雄、藤江三千男「ガドリニウム化合物及びMRI造影剤」出願番号：2008-038115、出願日：平成20年2月20日。
- 11) 三浦紀生、山下光司、小川圭介、阪原晴海、竹原康雄、藤江三千男「ガドリニウム錯体の製造方法」、出願番号：2008-038116、出願日：平成20年2月20日。
- 12) 山下光司、高橋雅樹、阪原晴海、竹原康雄、於剛、加藤辰徳、上陰那央、押川達夫、青島堅吾「ジエチレントリアミン五酢酸誘導体、ガドリニウム-ジエチレントリアミン五酢酸誘導体の錯体及びMRI造影剤並びに富血性腫瘍特異性造影剤」国際出願番号：PCT/JP2006/304409、国際出願日：平成18年3月7日、国際公開番号：WO 2006/095745 A1、国際公開日：平成18年9月14日。
- 13) 山下光司、高橋雅樹、阪原晴海、竹原康雄、押川達夫、青島堅吾「富血性腫瘍特異性造影剤」出願番号：特願 2005-062340、出願日：平成17年3月7日。
- 14) 山下光司、高橋雅樹、阪原晴海、竹原康雄、押川達夫、青島堅吾「新規な dendroliマーおよび造影剤」出願番号：特願 2003-99222、出願日：平成15年4月2日、公開番号：特開 2004-307356、公開日：平成16年11月4日。
- 15) 山下光司、他「ガドリニウム化合物及びMRI造影剤」特願 2008-136139 (2008)。
- 16) N. Miura, M. Yamashita, "Preparation of monosaccharide- and oligo-saccharide-containing gadolinium compounds and contrast medium for MRI", PCT Int. Appl. (2008), 121pp.
- 17) M. Yamashita, M. Fujie, S. Nakamura, "Phospholane oxide derivatives and antitumor agents containing them." Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2008).
- 18) K. Ogawa, N. Ozaki, M. Fujie, M. Yamashita, G. Yu, K. Aoshima, M. Kobayashi, T. Kato, N. Kamikage, T. Aoki, H. Takayanagi, T. Oshikawa, Y. Takehara, H. Sakahara, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, Robert N. Muller, "Studies on novel contrast agents for specific organs, blood vessels, and tumors", *14th European Carbohydrate Symposium*, **159**, Sept. 2-7, 2007, Luebeck, Germany.
- 19) N. Ozaki, M. Yamashita, G. Yu, S. Ito, M. Fujie, K. Ogawa, T. Aoki, S. Mizuno, M. Sugiyama, K. Aoshima, M. Kobayashi, N. Kamikage, Y. Takehara, H. Sakahara, "Synthesis and evaluation of novel Gd-DTPA-Sugar compounds as MRI contrast agents", *5th Inter-academia 2007*, Sept. 26-27, Hamamatsu, Japan.
- 20) M. Yamashita, M. Fujie, J. Yamashita, K. Ogawa, K. Aoshima, N. Ozaki, T. Aoki, Y. Takehara, H. Sakahara, and S. Nakamura, "Research on Novel Sugar Dendritic MRI Contrast Agents for Cancer and Phospho Sugar Anti-cancer Material", *4th Tumor Progression & Therapeutic Resistance Conference*, Oct. 4-5, 2007, in Philadelphia, PA. U.S.A.
- 21) M. Yamashita, T. Aoki, K. Ogawa, N. Ozaki, M. Fujie, J. Yamashita, K. Aoshima, N. Kamikage, G. Yu, T. Oshikawa, Y. Takehara, H. Sakahara, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, R. N. Muller "Construction of DDS of Gd-DTPA Complex with Sugar Ball Dendrimer for Drawing Blood Vessels and Tumors by MRI", *ICOMC 2008*, 13-18 July, 2008, Rennes, France.

- 22) M. Yamashita, T. Aoki, K. Ogawa, N. Ozaki, M. Fujie, K. Reddy Valluru, G. Yu, K. Aoshima, M. Kobayashi, T. Kato, N. Kamikage, J. Yamashita, Y. Takehara, H. Sakahara, H. Takayanagi, T. Oshikawa, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, R. N. Muller, "Studies on Novel MRI Contrast Agents Having a Sugar-Ball-Dendrimer Flame Work for R & D of Imaging Specific Organs, Blood Vessels, and Tumors", *24th International Carbohydrate Symposium (ICS2008)*, 27 July-1 August, 2008, Oslo, Norway.
- 23) J. Yamashita, M. Yamashita, M. Fujie, T. Niimi, K. Asai, T. Suyama, H. Totsuka, V. Krihna Reddy, S. Ito, S. Nakamura, "Medical Materials for Ultra Earlier Finding and Curing Cancers; Syntheses and Evaluation of Anhydro- and Deoxybromo-phospha Sugars or Epoxy- and Bromo-Phospholanes for Leukemia Cells", *24th international Carbohydrate Symposium (ICS2008)*, 27. July~1. August, 2008, Oslo, Norway.
- 24) M. Yamashita, M. Fujie, K. Asai, T. Suyama, J. Yamashita, S. Ito, V. Krishna Reddy, H. Totsuka, J. Yamashita, K. Ogawa, N. Ozaki, S. Nakamura, T. Aoki, N. Ozaki, G. Yu, K. Aoshima, M. Kobayashi, T. Kato, N. Kamikage, Y. Takehara, H. Sakahara, H. Takayanagi, T. Oshikawa, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, R. N. Muller, "Research on Novel Materials for Cancer Finding and Chemotherapy at the Early Stage --- Novel MRI Contrast Agents with Sugar Ball Dendrimer Structures and Novel Ant-tumor Agents with Phospha Sugar or Phosphorus Heterocyclic Structures and Their Evaluation", *Inter-Academia 2008*, 15-18 September, 2008, Pecs, Hungary.
- 25) M. Yamashita, T. Aoki, S. Ito, K. Ogawa, N. Ozaki, M. Fujie, G. Yu, K. Aoshima, M. Sugiyama, N. Kamikage, J. Yamashita, Y. Takehara, H. Sakahara, H. Takayanagi, T. Oshikawa, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, R. N. Muller, "Research on Cancer Finding and Chemotherapy at the Early Stage --- Syntheses and Evaluations of Novel Sugar-Ball-Dendrimer MRI Contrast Agents and Phospha Sugars by Sugar Modification", *11th Bratislava Symposium on Sacharides (11BSS)*, 21-26 September, 2008, Smolenice Castle, Slovakia.
- 26) T. Aoki, M. Yamashita, K. Ogawa, N. Ozaki, M. Fujie, M. Sugiyama, K. Aoshima, S. Mizuno, N. Kamikage, J. Yamashita, G. Yu, V. Krishna Reddy, T. Oshikawa, Y. Takehara, H. Sakahara, S. Laurent, C. Burtea, L. Vander Elst, R. N. Muller, "Synthesis and Evaluation of Chemically - Modified Novel MRI Contrast Agents with Sugars", *11th Bratislava Symposium on Sacharides (11BSS)*, 21-26 September, 2008, Smolenice Castle, Slovakia.
- 27) 山下光司、青木 峻、尾崎伸久、杉山雅紀、山下純子、藤江三千男、竹原康雄、阪原晴海、「がんの早期発見・早期治療の為に医用材料開発研究」、第39回中部化学関係学協会支部連合秋季大会（名古屋大学）、2008.11.8~11.9.
- 28) 山下光司、山下純子、藤江三千男、陶山拓也、新美大志、清藤圭太、山田 学、中村悟己、竹原康雄、阪原晴海、「がんの早期発見・早期治療を目指す医用材料

- ーブロモ基を環構造に有する含リン複素環化合物あるいはリン糖誘導体の合成と生理活性の評価」、第 35 回有機典型元素化学討論会（首都大学）、2008. 12. 11～12. 13.
- 29) M. Fujie, S. Nakamura, K. Asai, T. Niimi, J. Yamashita, K. Kiyofuji, K. Shibata, M. Suzuki, R. Aoshima, T. Urano, M. Yamashita, "A Novel Phospha Sugar Analogue: Synthesis and Evaluation of 2,3-Dibromo-3-methyl-1-phenylphospholane 1-Oxide as a New Class of Potential Anti-proliferative Materials for Leukemia Cells", *Heterocyclic Communications*, in press (2009).
- 30) M. Yamashita, M. Fujie, T. Niimi, T. Suyama, K. Asai, S. Ito, V. Krishna Reddy, H. Totsuka, J. Yamashita, K. Ogawa, N. Ozaki, S. Nakamura, "Research on Cancer Finding and Chemotherapy at the Early Stage --- Epoxidation and Bromination of 2-Phospholenes for Preparation of Phospha Sugars and Their Biological Activity", *XV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds (ICCP-XV)*, 25-31 June, 2008, Saint-Petersburg, Russia.
- 31) K. Asai, M. Yamashita, S. Ito, M. Fujie, S. Nakamura, T. Suyama, Y. Iguchi, J. Yamashita, "Synthesis and Anti Cancer Bioactivity Evaluation of Some Novel Phospha Sugar Derivatives", *11th Bratislava Symposium on Saccharides (11BSS)*, 21-26 September, 2008, Smolenice Castle, Slovakia.
- 32) 山下光司、藤江三千男、浅井一秀、新美大志、マツダリ カスツライアー、陶山拓也、山下純子、井口由紀子、中村悟己、「ブロモ基を有する含リン複素環化合物あるいはリン糖誘導体の合成と生理活性」、第 38 回複素環化学討論会（広島県民文化センターふくやま）、2008. 11. 21～11. 23.
- 33) 浅井一秀、山下光司、新美大志、藤江三千男、陶山拓也、井口由紀子、山下純子、中村悟己、「新規リン糖誘導体の合成およびがんに対する生理活性評価」、第 38 回複素環化学討論会（広島県民文化センターふくやま）、2008. 11. 21～11. 23.
- 34) 浅井一秀、山下光司、藤江三千男、中村悟己、陶山拓也、井口由紀子、山下純子、「新規リン糖誘導体の合成およびがんに対する生理活性評価」、第 35 回有機典型元素化学討論会（首都大学）、2008. 12. 11～12. 13.
- 35) M. Yamashita, M. Fujie, S. Nakamura, "Phospholane oxide derivatives and antitumor agents containing them." *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* (2008), 23pp.
- 36) M. Yamashita, T. Niimi, M. Fujie, V. Krishna Reddy, H. Totsuka, B. Haritha, M. Kasthuraiah Reddy, S. Nakamura, K. Asai, T. Suyama, G. Yu, M. Takahashi, and T. Oshikawa, "Highly stereoselective and stereospecific epoxidation of 2-phospholenes and N-glycosides of phospha sugars and their bioassays", *17th International Conference on Phosphorus Chemistry*, 43, Apr. 15-19, 2007, Xiamen, China.
- 37) M. Yamashita, T. Niimi, M. Kasthuraiah, T. Suyama, K. Asai, M. Fujie, S. Nakamura, and T. Oshikawa, "Preparation of 2,3-bromides and 2,3-epoxides

- of phospholanes as analogues of phospho sugars and their important biological activities” , *21st International Congress for Heterocyclic Chemistry*, **40**, Jul. 15-20, 2007, Sydney, Australia.
- 38) M. Yamashita, T. Niimi, M. Fujie, V. Krishna Reddy, H. Titsuka, B. Haritha, M. Kasthuraiah, S. Nakamura, K. Asai, T. Suyama, and T. Oshikawa, “Highly stereoselective and stereospecific epoxidation of 2-phospholenes to prepare bioactive phospho sugars and their N-Glycosides” , *14th European Carbohydrate Symposium*, **332**, Sept. 2-7, 2007, Luebeck, Germany.
- 39) 浅井一秀、山下光司、藤江三千男、陶山拓也、井口由紀子、山下純子、中村悟己、「新規リン糖誘導体の合成およびがんに対する生理活性評価」、第39回中部化学関係学協会支部連合秋季大会（名古屋大学）、2008.11.8~11.9.
- 40) Yu, Gang; Yamashita, Mitsuji; Tian, Mei; Zhang, Hong; Ozaki, Nobuhisa; Yamashita, Junko; Fujie, Michio; Takehara, Yasuo; Sakahara, Harumi, “The development of dendritic Gd-DTPA complexes for MRI contrast agents” , *Current Medical Imaging Reviews*, **6**(1), 42-45 (2010).
- 41) M. Fujie, S. Nakamura, Satoki; K. Asai, J. Yamashita, K. Kiyofuji, M. Yamashita, “Synthesis and *in vitro* evaluation of 2,3-dibromo-3-methyl-1-phenyl-phospholane 1-oxide for potential anti-proliferative effects” , *Journal of Environmental Biology*, **30**(6), 945-950 (2009).
- 42) Ozaki, Nobuhisa; Sankar, Arigala Uma Ravi; Yamashita, Mitsuji; Aoki, Takashi; Tanaka, Yasutaka; Kimura, Motohiko; Toda, Mitsuo; Fujie, Michio; Takehara, Yasuo; Sakahara, Harumi, “Synthesis, *in vitro* and *in vivo* studies of Gd-DTPA-XDA-D1-Glc(OH) complex as a new potential MRI contrast agent” , *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**(3), 932-934 (2010).
- 43) Arigala Uma Ravi Sankar, Mitsuji Yamashita, Kambam Srinivasulu, Nobuhisa Ozaki , Takashi Aoki, Michio Fujie, Keisuke Ogawa, Shingo Okada, Manabu Yamada, Yasutaka Tanaka, Motohiko Kimura, “Synthesis and *in vitro* studies of Gd-DTPA-derivatives as new potential MRI contrast agents” *Tetrahedron Letters*, (2010), in press.
- 44) Mitsuji Yamashita, Arigala Uma Ravi Sankar, Nobuhisa Ozaki, Masaki Sugiyama, Sayaka Mizuno, Takashi Aoki, Yasutaka Tanaka, Motohiko Kimura, Mitsuo Toda, Michio Fujie, Yasuo Takehara, Harumi Sakahara, Hisao Takayanagi, Sofie Laurent, “Synthesis and *in vitro* and *in vivo* studies of Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) complex as a chemically modified new potential MRI contrast agent” *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2010), in press.
- 45) Manabu Yamada, Mitsuji Yamashita, Takuya Suyama, Junko Yamashita, Kazuhide Asai, Taishi Niimi, Nobuhisa Ozaki, Michio Fujie, Kasthuraiah Maddali, Satoki Nakamura, “Preparation and characterization of novel 4-bromo-3,4-dimethyl-1-phenyl-2-phospholene 1-oxide and the analogous phosphorus heterocycles or phospho sugars” , *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (2010), in press.
- 46) Manabu Yamada, Kazuhide Asai, Junko Yamashita, Takuya Suyama, Taishi Niimi, Kasthuraiah Maddali, Michio Fujie, Satoki Nakamura, and Mitsuji Yamashita,

- “SYNTHESIS OF SOME PHOSPHA SUGAR ANALOGUES AS NOVEL ANTI-CANCER AGENTS” , *Heterocyclic Commun.*, in press.
- 47) Manabu Yamada, Kazuhide Asai, Junko Yamashita, Takuya Suyama, Taishi Niimi, Kasthuraiah Maddali, Michio Fujie, Satoki Nakamura, and Mitsuji Yamashita, “Preparation and characterization of phospho sugar analogues, 2,3-dibromo-3-methyl-1-phenylphospholane-1-oxide derivatives, as novel anti-cancer agents” , *Phosphorus, Sulfur, Silicon, and the Related Elements*, in press.
- 48) Junko Yamashita, Takuya Suyama, Kazuhide Asai, Manabu Yamada, Taishi Niimi, Michio Fujie, Satoki Nakamura, Kazunori Ohnishi, and Mitsuji Yamashita “Research and Development of Phospho Sugar Anti-cancer Agents with Anti-leukemic Activity” , *Heterocyclic Commun.*, in press.
- 49) Junko Yamashita, Takuya Suyama, Kazuhide Asai, Manabu Yamada, Taishi Niimi, Mitsuo Toda, Yasutaka Tanaka, Motohiko Kimura, Michio Fujie, Satoki Nakamura, Kazunori Ohnishi, Masayuki Sato, David F. Wiemer, and Mitsuji Yamashita, ” Syntheses and Evaluation of Branched Deoxyhalo Phospho Sugars as Novel Anti-leukemic Agents” , *Heteroatom Chemistry*, (2010), in press.
- 50) Michio Fujie, Satoki Nakamura, Kazuhide Asai, Taishi Niimi, Junko Yamashita, Keita Kiyofuji, Kiyoshi Shibata, Masako Suzuki, Reiji Aoshima, Tetsumei Urano, and Mitsuji Yamashita, “A NOVEL PHOSPHA SUGAR ANALOGUE: SYNTHESIS AND EVALUATION OF 2,3-DIBROMO-3-METHYL-1-PHENYLPHOSPHOLANE 1-OXIDE AS A NEW CLASS OF POTENTIAL ANTI-PROLIFERATIVE MATERIALS FOR LEUKEMIA CELLS” , *Heterocyclic Commun.*, in press.
- 51) Masaki Sugiyama, Mitsuji Yamashita, Gang Yu, Michio Fujie, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Takashi Aoki, Sayaka Mizuno, Shingo Okada, Kentarou Tachi, Kengo Aoshima, A. Uma Ravi Shankar, Bitragunta Siva Kumar, Yasuo Takehara, and Harumi Sakahara, “Synthesis and Evaluation of Novel MRI Contrast Agents of Chemically Modified Gd-DTPA Complexes with Sugars” , *J. Automation, Mobile Robotics & Intelligent Systems*, **3**(4), 191-194 (2009) (Web on line).
- 52) Junko Yamashita, Mitsuji Yamashita, Michio Fujie, Kazuhide Asai, Takuya Suyama, Satoru Ito, Valluru Krishna Reddy, Manabu Yamada, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Satoki Nakamura, Takashi Aoki, Gang Yu, Kengo Aoshima, Tatsunori Kato, Nao Kamikage, Keita Kiyofuji, Yasuo Takehara, Harumi Sakahara, Hisao Takayanagi, Tatsuo Oshikawa, Sophie Laurent, Carmen Burtea, L. Vander Elst, and Robert N. Muller, “R & D of Novel Medicinal Materials for Curing Cancer: Sugar Modified Gd-DTPA MRI Contrast Agents and Phospho Sugar Anti-Cancer Agents” , *J. Automation, Mobile Robotics & Intelligent Systems*, **3**(4), 2080-2145 (2009) (Web on line).
- 53) Ito, Satoru; Yamashita, Mitsuji; Niimi, Taishi; Fujie, Michio; Reddy, Valluru Krishna; Totsuka, Hirono; Haritha, Buchammagari; Maddali, Kasthuraiah; Nakamura, Satoki; Asai, Kazuhide; et al., “Preparation and characterization of phospholanes and phospho sugars as novel anti-cancer agents” , *Heterocyclic Communications*, **15**(1) 23-30 (2009).
- 54) Satoki Nakamura, Mitsuji Yamashita, Daisuke Yokota, Isao Hirano, Takashi Ono, Michio Fujie, Kiyoshi Shibata, Taishi Niimi, Takuya Suyama, Kasthuraiah

Maddali, Hidekazu Asai, Junko Yamashita, Yukiko Iguchi, Kazunori Ohnishi
“Development and pharmacologic characterization of deoxybromophospha sugar
derivatives with antileukemic activity” , *Investigational New Drugs*, 2009.3.
(Web on line published)

(資料) 研究者業績

山下光司

(1) 著書

1. Yamashita, Mitsuji, "Preparation, Structure, and Biological Property of Phosphorus Heterocycles with a C-P ring System", in Top Heterocyclic Chemistry Series Vol. 8 (Bioactive Heterocycles II), ed. by Shoji Eguchi, Springer, Germany, 2007, published on line.

(2) 原著論文

1. Arigala Uma Ravi Sankar, Mitsuji Yamashita, Kambam Srinivasulu, Nobuhisa Ozaki, Takashi Aoki, Michio Fujie, Keisuke Ogawa, Shingo Okada, Manabu Yamada, Yasutaka Tanaka, Motohiko Kimura, "Synthesis and in vitro studies of Gd-DTPA-derivatives as new potential MRI contrast agents" *Tetrahedron Letters*, (2010), in press.
2. Mitsuji Yamashita, Arigala Uma Ravi Sankar, Nobuhisa Ozaki, Masaki Sugiyama, Sayaka Mizuno, Takashi Aoki, Yasutaka Tanaka, Motohiko Kimura, Mitsuo Toda, Michio Fujie, Yasuo Takehara, Harumi Sakahara, Hisao Takayanagi, Sofie Laurent, "Synthesis and in vitro and in vivo studies of Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) complex as a chemically modified new potential MRI contrast agent" *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2010), in press.
3. Manabu Yamada, Mitsuji Yamashita, Takuya Suyama, Junko Yamashita, Kazuhide Asai, Taishi Niimi, Nobuhisa Ozaki, Michio Fujie, Kasthuraiah Maddali, Satoki Nakamura, "Preparation and characterization of novel 4-bromo-3,4-dimethyl -1-phenyl-2-phospholene 1-oxide and the analogous phosphorus heterocycles or phospho sugars", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (2010), in press.
4. Manabu Yamada, Kazuhide Asai, Junko Yamashita, Takuya Suyama, Taishi Niimi, Kasthuraiah Maddali, Michio Fujie, Satoki Nakamura, and Mitsuji Yamashita, "SYNTHESIS OF SOME PHOSPHA SUGAR ANALOGUES AS NOVEL ANTI-CANCER AGENTS", *Heterocyclic Commun.*, in press.
5. Manabu Yamada, Kazuhide Asai, Junko Yamashita, Takuya Suyama, Taishi Niimi, Kasthuraiah Maddali, Michio Fujie, Satoki Nakamura, and Mitsuji Yamashita, "Preparation and characterization of phospho sugar analogues, 2,3-dibromo-3-methyl-1-phenylphospholane-1-oxide derivatives, as novel anti-cancer agents", *Phosphorus, Sulfur, Silicon, and the Related Elements*, in press.
6. Junko Yamashita, Takuya Suyama, Kazuhide Asai, Manabu Yamada, Taishi Niimi, Michio Fujie, Satoki Nakamura, Kazunori Ohnishi, and Mitsuji Yamashita "Research and Development of Phospho Sugar Anti-cancer Agents with Anti-leukemic Activity", *Heterocyclic Commun.*, in press.
7. Junko Yamashita, Takuya Suyama, Kazuhide Asai, Manabu Yamada, Taishi Niimi, Mitsuo Toda, Yasutaka Tanaka, Motohiko Kimura, Michio Fujie, Satoki Nakamura, Kazunori Ohnishi, Masayuki Sato, David F. Wiemer, and Mitsuji

- Yamashita, "Syntheses and Evaluation of Branched Deoxyhalo Phospha Sugars as Novel Anti-leukemic Agents", *Heteroatom Chemistry*, (2010), in press.
8. Michio Fujie, Satoki Nakamura, Kazuhide Asai, Taishi Niimi, Junko Yamashita, Keita Kiyofuji, Kiyoshi Shibata, Masako Suzuki, Reiji Aoshima, Tetsumei Urano, and Mitsuji Yamashita, "A NOVEL PHOSPHA SUGAR ANALOGUE: SYNTHESIS AND EVALUATION OF 2,3-DIBROMO-3-METHYL-1-PHENYLPHOSPHOLANE 1-OXIDE AS A NEW CLASS OF POTENTIAL ANTI-PROLIFERATIVE MATERIALS FOR LEUKEMIA CELLS", *Heterocyclic Commun.*, 15(4), 273-278 (2010).
 9. Nobuhisa Ozaki, Arigala Uma Ravi Sankar, Mitsuji Yamashita, Takashi Aoki, Yasutaka Tanaka, Motohiko Kimura, Mitsuo Toda, Michio Fujie, Yasuo Takehara, and Harumi Sakahara, "Synthesis, In vitro and In vivo studies of Gd-DTPA-XDA-D1-Glc(OH) complex as a new Potential MRI Contrast Agent", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(3), 932-934 (2010).
 10. Yu, Gang; Yamashita, Mitsuji; Tian, Mei; Zhang, Hong; Ozaki, Nobuhisa; Yamashita, Junko; Fujie, Michio; Takehar, Yasuo; Sakahara, Harumi "The development of dendritic Gd-DTPA complexes for MRI contrast agents" *Current Medical Imaging Reviews* (2010), 6(1), 42-45.
 11. Michio Fujie, Satoki Nakamura, Kazuhide Asai, Junko Yamashita, Keita Kiyohuji, and Mitsuji Yamashita, "Synthesis and in vitro Evaluation of 2,3-Dibromo-3-methyl-1-phenylphospholane 1-Oxide for Potential Anti-proliferative Effects", *J. Environ. Biol.*, 30(6) 945-950 (2009).
 12. Masaki Sugiyama, Mitsuji Yamashita, Gang Yu, Michio Fujie, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Takashi Aoki, Sayaka Mizuno, Shingo Okada, Kentarou Tachi, Kengo Aoshima, A. Uma Ravi Shankar, Bitragunta Siva Kumar, Yasuo Takehara, and Harumi Sakahara, "Synthesis and Evaluation of Novel MRI Contrast Agents of Chemically Modified Gd-DTPA Complexes with Sugars", *J. Automation, Mobile Robotics & Intelligent Systems*, 3(4), 191-194 (2009) (Web on line).
 13. Junko Yamashita, Mitsuji Yamashita, Michio Fujie, Kazuhide Asai, Takuya Suyama, Satoru Ito, Valluru Krishna Reddy, Manabu Yamada, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Satoki Nakamura, Takashi Aoki, Gang Yu, Kengo Aoshima, Tatsunori Kato, Nao Kamikage, Keita Kiyofuji, Yasuo Takehara, Harumi Sakahara, Hisao Takayanagi, Tatsuo Oshikawa, Sophie Laurent, Carmen Burtea, L. Vander Elst, and Robert N. Muller, "R & D of Novel Medicinal Materials for Curing Cancer: Sugar Modified Gd-DTPA MRI Contrast Agents and Phospha Sugar Anti-Cancer Agents", *J. Automation, Mobile Robotics & Intelligent Systems*, 3(4), 80-83 (2009) (Web on line).
 14. Satoru Ito, Mitsuji Yamashita, Taishi Niimi, Michio Fujie, Valluru Krishna Reddy, Hirono Totsuka, Buchammagari Haritha, Maddali Kasthuraiah, Satoki Nakamura, Kazuhide Asai, Takuya Suyama, Junko Yamashita, Yukiko Iguchi, Gang Yu, and Tatsuo Oshikawa, "Preparation and characterization of phospholanes and phospha sugars as novel anti-cancer agents", *Heterocyclic Communications*, 15, 23-30 (2009).
 15. Satoki Nakamura, Mitsuji Yamashita, Daisuke Yokota, Isao Hirano, Takashi Ono, Michio Fujie, Kiyoshi Shibata, Taishi Niimi, Takuya Suyama, Kasthuraiah

Maddali, Hidekazu Asai, Junko Yamashita, Yukiko Iguchi, Kazunori Ohnishi
“Development and pharmacologic characterization of deoxybromophospha
sugar derivatives with antileukemic activity” , *Investigational New Drugs*,
2009. 5. 14 (Web on line).

16. Yu, G. ; Yamashita, M. ; Aoshima, K. ; Takahashi, M. ; Oshikawa, T. ; Takayanagi, H. ; Laurent, S. ; Burtea, C. ; Vander Elst, L. ; Muller, R. N. A glycosylated complex of gadolinium, a new potential contrast agent for magnetic resonance angiography? *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2007), 17(8), 2246-2249.

(3) 解説記事

1. 山下光司、尾崎伸久、山下純子、「がん組織を捉える革新的 MRI 造影剤の開発」、*化学*、64(11) 56-61 (2009).

(4) 国際会議発表

1. Mitsuji Yamashita , “Research on medicinal materials for diagnosis and therapy of cancer in collaboration with medicinal sciences --- Syntheses and evaluation of novel sugar-dendritic MRI contrast agents and phospho sugar anti-cancer agents (医学との連携によるがんの診断・治療のための医用材料の研究---新規な糖デンドリマー型 MRI 造影剤及びリン糖抗がん剤の合成と評価)” Pusan National University-Shizuoka University Joint Symposium and Graduate Students Forum for Promotion of the DDP, 5 February, 2010, Hamamatsu City.
2. Arigala. Uma Ravi Sankar, Mitsuji Yamashita, K. Srinivasulu, Nobuhisa Ozaki, Takashi Aoki, Yasutaka Tanaka, Mothohiko Kimura, Mitsuo Toda, Michio Fujie, Yasuo Takehara, Harumi Takahara “Synthesis of Gd-DTPA-XDA-D1-2Glc(OH) Complex and *in vitro* and *in vivo* Studies as a New Potential MRI Contrast Agent (Gd-DTPA-XDA-D1-Glc(OH) 錯体の合成と新規高性能 MRI 造影剤としての *in vitro* 及び *in vivo* 研究)” Pusan National University-Shizuoka University Joint Symposium and Graduate Students Forum for Promotion of the DDP, 5 February, 2010, Hamamatsu City.
3. Mayumi Yamaoka, Akiho Sawada, Kazuhide Asai, Takuya Suyama, Taishi Niima, Junko Yamashita, Manabu Yamada, Kambam Srinivasulu, Mitsuji Yamashita, Michio Fujie, Satoki Nakamura, Kazunori Ohnishi, Yasuo Takehara, Harumi Sakahara, David F. Wiemer, “Synthesis and MTT *in vitro* Evaluation of Novel Phospho Sugar Derivatives for Developing Anti-cancer Agents (新規なリン糖誘導体の合成及び MTT 法による抗がん剤の *in vitro* 評価)” Pusan National University-Shizuoka University Joint Symposium and Graduate Students Forum for Promotion of the DDP, 5 February, 2010, Hamamatsu City.
4. Mitsuji Yamashita , “Research and development of medicinal materials for early stage finding and curing tumors (がんの早期発見・早期治療のための医用材料の研究開発)” , Germany-Japan Joint Symposium and Graduate Students Forum for the Promotion of the DDP, Nov. 25, 2009, Shizuoka City.
5. Masaki Sugiyama, Mitsuji Yamashita, Gang Yu, Michio Fujie, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Takashi Aoki, Sayaka Mizuno, Shingo Okada, Kentarou Tachi, Kengo Aoshima, A. Uma Ravi Shankar, Bitragunta Siva Kumar, Yasuo Takehara, and Harumi Sakahara, “Synthesis and Evaluation of Novel MRI Contrast Agents of Chemically Modified Gd-DTPA Complexes with Sugars” , 8th

- Inter-Academia 2009 (IA 2009) , September 14-16, 2009; Kazimierz Dolny, Poland.
6. Junko Yamashita, Mitsuji Yamashita, Michio Fujie, Kazuhide Asai, Takuya Suyama, Satoru Ito, Valluru Krishna Reddy, Manabu Yamada, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Satoki Nakamura, Takashi Aoki, Nobuhisa Ozaki, Gang Yu, Kengo Aoshima, Tatsunori Kato, Nao Kamikage, Keita Kiyofuji, Yasuo Takehara, Harumi Sakahara, Hisao Takayanagi, Tatsuo Oshikawa, Sophie Laurent, Carmen Burtea, L. Vander Elst, Robert N. Muller, " R & D of Novel Medicinal Materials for Curing Cancer: Sugar Modified Gd-DTPA MRI Contrast Agents and Phospha Sugar Anti-cancer Agents" , 8th Inter-Academia 2009 (IA 2009) , September 14-16, 2009; Kazimierz Dolny, Poland.
 7. Junko Yamashita, Mitsuji Yamashita, Manabu Yamada, Taishi Niimi, Michio Fujie, Kazuhide Asai, Takuya Suyama, Maddali Kasthuraiah Reddy, and Satoki Nakamura, "MEDICAL MATERIALS FOR EARLY FINDING AND CURING TUMORS: SYNTHESIS AND EVALUATION OF *DEOXYBROMO-PHOSPHA* SUGARS FOR ANTI-TUMOR AGENTS" , 22nd International Congress on Heterocyclic Chemistry (IHC-22): August 2-7, 2009, St. John' s, Newfoundland and Labrador, CANADA
 8. Mitsuji Yamashita, Takashi Aoki, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Michio Fujie, Siva Kumar Bitragunta, Uma Ravi Sankar Arigala, Sayaka Mizuno, Junko Yamashita, Keita Kiyofuji, Gang Yu, Kengo Aoshima, Yasuo Takehara, Harumi Sakahara, Sofie Laurent, Carmen Burtea, L. Vander Elst, and Robert N. Muller, "STUDIES ON DENDRITIC SUGAR-BALL-Gd-DTPA-COMPLEXES AS NOVEL MRI CONTRAST AGENTS FOR BLOOD VESSELS AND TUMOURS" 15th European Carbohydrate Symposium (EuroCarb 15), July 19-24, 2009, Vienna, Austria.
 9. Junko Yamashita, Mitsuji Yamashita, Manabu Yamada, Taishi Niimi, Michio Fujie, Kazuhide Asai, Takuya Suyama, Maddali Kasthuraiah Reddy, and Satoki Nakamura, "NOVEL PREPARATION OF DEOXYBROMOPHOSPHA SUGAR ANALOGUES AND *IN VITRO* EVALUATION AS ANTI-TUMOUR AGENTS" , 15th European Carbohydrate Symposium (EuroCarb 15), July 19-24, 2009, Vienna, Austria.
 10. Mitsuji Yamashita, Junko Yamashita, Manabu Yamada, Michio Fujie, Taishi Niimi, Kazuhide Asai, Takuya Suyama, Satoki Nakamura, Takashi Aoki, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Gang Yu, Kengo Aoshima, Yasuo Takehara, Harumi Sakahara, Norio Miura, Sophie Laurent, Carmen Burtea, L. Vander Elst, Robert N. Muller, "Medical Materials for Earlier Finding and Curing Tumors: Syntheses and Evaluation of Sugar-Ball-Dendritic MRI Contrast Agents and Deoxybromophospha Sugars for Tumors" , 9th International Conference on Heteroatom Chemistry (ICHAC-9), June 30 - July 4, 2009, Oviedo Spain.
 11. Y. Takehara, T. Aoki, M. Yamashita, M. Fujie, K. Muramatsu, H. Sakahara, N. Sadatoh, H. Takeda, "Improved Contrast Enhancement of Experimentally Induced Rat Hepatocellular Carcinoma Using New Blood Pool Contrast Agent, Dendrimers DTPA-D1Glc(OH)" , International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), April 18-22, 2009, Honolulu, Hawaii.
 12. Kazuhide Asai, Mitsuji Yamashita, Satoru Ito, Michio Fujie, Satoki Nakamura, Takuya Suyama, Yukiko Iguchi, Junko Yamashita, "SYNTHESIS AND ANTI CANCER BIOACTIVITY EVALUATION OF SOME NOVEL PHOSHA SUGAR DERIVATIVES" 11th

Bratislava Symposium on Sacharides (11BSS), 21-26 September, 2008, Smolenice Castle, Slovakia

13. Mitsuji Yamashita, Takashi Aoki, Satoru Ito, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Michio Fujie, Gang Yu, Kengo Aoshima, Masaki Sugiyama, Nao Kamikage, Junko Yamashita, Yasuo Takehara, Harumi Sakahara, Hisao Takayanagi, Tatsuo Oshikawa, Sofie Laurent, Carmen Burtea, L. Vander Elst, Robert N. Muller, "Research on Cancer Finding and Chemotherapy at the Early Stage --- Syntheses and Evaluations of Novel Sugar-Ball-Dendrimer MRI Contrast Agents and Phospha Sugars by Sugar Modification", 11th Bratislava Symposium on Sacharides (11BSS), 21-26 September, 2008, Smolenice Castle, Slovakia
14. Honami Kashihiro, Mitsuji Yamashita, Yugo Kosaka, Masataka Inuzuka, Hiroshi Nakagomi, Soichiro Abe, "Preparation and Evaluation of Super-hydrophilic Medical Coating Materials Bearing Phosphate Groups" Inter-Academia 2008, 15-18 September, 2008, Pecs, Hungary
15. Yuya Otake, Mitsuji Yamashita, Takeshi Takahashi, Satoru Ito, Keita Kiyofuji, Hidetomo Mikami, Tomokazu Ogawa, Minako Fukumoto, "Preparation and Evaluation of Biocompatible Medical Materials Lubricative Medical Materials Modified by PVP (Poly-VinylProlidone)" Inter-Academia 2008, 15-18 September, 2008, Pecs, Hungary
16. Mitsuji Yamashita, Michio Fujie, Kazuhide Asai, Takuya Suyama, Junko Yamashita, Satoru Ito, Valluru Krishna Reddy, Hirono Totsuka, Junko Yamashita, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Satoki Nakamura, Takashi Aoki, Nobuhisa Ozaki, Gang Yu, Kengo Aoshima, Masatsugu Kobayashi, Tatsunori Kato, Nao Kamikage, Yasuo Takehara, Harumi Sakahara, Hisao Takayanagi, Tatsuo Oshikawa, Sofie Laurent, Carmen Burtea, L. Vander Elst, Robert N. Muller, "Research on Novel Materials for Cancer Finding and Chemotherapy at the Early Stage --- Novel MRI Contrast Agents with Sugar Ball Dendrimer Structures and Novel Ant-tumor Agents with Phospha Sugar or Phosphorus Heterocyclic Structures and Their Evaluation", Inter-Academia 2008, 15-18 September, 2008, Pecs, Hungary
17. Junko Yamashita, Mitsuji Yamashita, Michio Fujie, Taishi Niimi, Kazuhide Asai, Takuya Suyama, Hirono Totsuka, Valluru Krihna Reddy, Satoru Ito, Satoki Nakamura, "Medical Materials for Ultra Earlier Finding and Curing Cancers; Syntheses and Evaluation of Anhydro- and Deoxybromo-phospha Sugars or Epoxy- and Bromo-Phospholanes for Leukemia Cells" 24th international Carbohydrate Symposium(ICS2008), 27. July~1. August, 2008, Oslo, Norway
18. Mitsuji Yamashita, Takashi Aoki, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Michio Fujie, Krishna Reddy Valluru, Gang Yu, Kengo Aoshima, Masatsugu Kobayashi, Tatsunori Kato, Nao Kamikage, Junko Yamashita, Yasuo Takehara, Harumi Sakahara, Hisao Takayanagi, Tatsuo Oshikawa, Sofie Laurent, Carmen Burtea, L. Vander Elst, Robert N. Muller, "Studies on Novel MRI Contrast Agents Having a Sugar-Ball-Dendrimer Flame Work for R & D of Imaging Specific Organs, Blood Vessels, and Tumors", 24th international Carbohydrate Symposium(ICS2008), 27. July~1. August, 2008, Oslo, Norway
19. Mitsuji Yamashita, Takashi Aoki, Keisuke Ogawa, Nobuhisa Ozaki, Michio Fujie,