

| | | | |
|------|------------|-------|------|
| 整理番号 | 2024-J-005 | 報告者氏名 | 福原 学 |
|------|------------|-------|------|

研究課題名

静水圧力学刺激に応答する革新的ドラッグデリバリーシステムの創製

<代表研究者> 機関名：九州大学先端物質化学研究所 職名：教授 氏名：福原学

<共同研究者> なし

<研究内容・成果等の要約>

ドラッグデリバリーシステム (DDS) は、治療薬に用いられる薬剤を作用部位に損失なく送達させ、作用させることを目的に提唱された概念である。DDS では、薬剤を患部に効率的に送達して効果を発揮させることで、より治療薬の効果を高めることができる。薬剤送達の際、重要となるのは適切な時間に、適切な場所で、適切な量の薬剤を作用させることである。DDS はこれまで、キャリアによる薬剤の放出を如何にして制御するか、作用部位の選択性をどのように制御するかが研究されてきた。このうち、薬剤放出の制御には大きく分けて内因性刺激の利用と外因性刺激の利用の2つのアプローチがある。内因性刺激の例としては、pH による制御が挙げられる。生体内の pH が異なる環境を活かして、目的部位の pH において薬剤を放出する。例えば、正常な組織(pH 約 7.4)と固形腫瘍の細胞外 (pH6.5~7.2) の違いを利用して、腫瘍付近でのみ抗がん剤を放出するよう設計されたキャリア分子が存在する。このような分子等の設計はこれまで盛んに研究されており、一定の成果を収めている。しかし、目的部位以外でも薬剤放出の条件を満たしてしまえば、望まない部位で薬剤を消費してしまう、という欠点もある。外因性刺激とは、温度、光、超音波、磁場などの外部からの刺激のことである。内因性刺激と異なり、照射部位を指定することで目的部位でのみ薬剤を放出できる、というメリットがある。特に光をトリガーとしたキャリア分子の設計は、光異性化の利用などで多くの分子が提案されてきた。しかし、体を構成する軟組織の散乱特性によって薬剤放出のトリガーとなる光を人体の深部まで伝達させることが難しい、という欠点がある。また、紫外線などのエネルギーが高い光は人体への侵襲性が高い。一方、超音波や衝撃波といった音響波治療は体への負担が少なく、深部への伝達性も高い。そのため、音響波によって薬物放出の制御を実現する DDS の研究も盛んに行われている。例として、マイクロバブルを活用した DDS が挙げられる。マイクロバブルは超音波によって組織への透過性が亢進され、通常では薬剤を送達させることが困難な部位に送達できる、という利点がある。しかし、マイクロバブルがキャビテーションを起こした際の組織への影響は未解明なことも多く、医療への応用はまだ限定的である。音響波は疎密波であり、音響波が生じている箇所では圧力の変化が観測される。つまり、圧力に応答して薬物を放出する分子があれば、マイクロバブルを使わずに音響波を利用した DDS が可能となる。

本申請では、音響波に応答する DDS のキャリア分子の設計を目標とした。キャリア分子として、CTV 誘導体であるカプセル分子を設計・合成し、ここから派生した誘導体の物性評価とその光反応制御に成功した。

<研究発表（口頭、ポスター、誌上別）>

報文目録

・ Ogawa, R.; Kinoshita, T.; Kuwabara, T.; Sakai, H.; Harada, M.; Hasobe, T.*; **Fukuhara, G.***: Critical molecular design that can actively control intramolecular singlet fission by hydrostatic pressure, *Chem. Sci.* **2025**, *16*, 20245-20254. [\[Outside Back Cover\]](#)

口頭発表

・ ○青木 颯汰・木下 智和・福原 学, 動的足場を用いた圧力制御可能なドラッグデリバリーシステム, 日本化学会第 105 春季年会

・ ○青木颯汰・木下 智和・羽毛田洋平・前田大光・福原学, 圧力応答型カプセル分子によるドラッグデリバリーシステムの開発, 日本化学会第 106 春季年会(予定)

ポスター

・ ○青木颯汰・羽毛田洋平・前田大光・福原学, 動的足場を用いた圧力駆動型超分子ドラッグデリバリーシステム, 第 22 回ホストゲスト超分子化学シンポジウム

・ ○Sota Aoki and Gaku Fukuhara, Dynamically controlled drug delivery system induced by pressure stimuli, Pacifichem2025

<研究の目的、経過、結果、考察（5000字程度、中間報告は2000字程度）>

【目的】 Society5.0 が目指す近未来の対がん医療体制構築に向け、非侵襲的計測によるがんの早期発見のため、がん細胞内生化学反応と臨床症例との関連解析のためのビッグデータが必要とされており、そのための革新的な材料が強く望まれている。なかでも注目されているのは、力学作用の一つである衝撃波などの音響波(圧力波の伝播)を用いたがん細胞の生物学的応答、さらには細胞内での生化学反応を可視化するための新診断材料の開発である。しかし、現在の技術ではマイクロスケールでの細胞応答と、ナノ分子レベルの生化学反応の相関を解析する手法が未確立であり、材料開発の大きな障壁となっている。

一方、細胞にかかる“マクロな力学”と“ナノスケールでの分子間相互作用”を調べる学問として「メカノバイオロジー」が注目を集めている(Patapoutian, A. *et al. Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2017, 18, 771.)。音響波強度の変化によって細胞応答や細胞死の有無が生じることから、1990年代から音圧が細胞分化に与える影響が観測されてきた。ここでは、音圧と細胞との関係を知るうえで、細胞に実際にかかる圧力を知ることが重要である(Peter, E. H. *et al. Ultrasound in Med. & Biol.* 1999, 25, 1451.)。ところが、現在のメカノバイオロジーにおいて、「細胞のどの部分に?」「どれ位の力が働き?」「どのような生化学反応を誘起しているのか?」については未だに「観ること」ができていない。これは、細胞に実際にかかる圧力(音響波)を計測できる分子マテリアルが30年以上実現できなかったためである。

この音響波観測手法の致命的問題点を解決しうる成果が、福原が開発した「感圧ソフトマテリアル」(圧力を分子の発光として読み出す分子材料)という分子マテリアルのプロトタイプである。

現在メカノバイオロジーで用いられる力学的な“圧力”には、等方的な静水圧ではなく、異方的な動圧が選択されることが多い。しかし局所的な圧力が異なる動圧では、圧力ゆらぎに起因して、詳細な圧力伝播情報の取得が難しく、続く圧力応答ソフトマテリアルの開発に繋げようにも機能発現メカニズムの解明が緒に就いたばかりであった。しかし最近になって、福原によってこれを可能にする感圧ソフトマテリアルのプロトタイプが開発され、本領域を大きく前進させた(Fukuhara, G. *et al. ACS Macro Lett.* 2023)。

本申請では、生体細胞内で音響波イメージング・プローブ・DDSを可能とする感圧ソフトマテリアルを設計し、マテリアルに内在する分子特性の理解から材料設計指針の統一的解釈を目的とする。福原のこれまでの研究事実に基づくと(Fukuhara, G. *et al. Acc. Chem. Res.* 2022)、音響波(異方的力学であるゆらぐ動圧)特性を明らかにするにあたり、動圧と相補的な静水圧(等方的なゆらぎのない圧力)効果をあらかじめ検討することが、ナノ分子レベルからマイクロスケール細胞への階層的な感圧発現材料の設計指針の学理構築の基盤となるものと考えられる。従って本提案全体の構想としては、(i) 感圧ソフトマテリアルの合理的な探索・設計・実証、(ii) このソフトマテリアルに内在する分子特性の統一的理解～学理構築、(iii) ソフトマテリアルの光化学特性解明、の論理的な展開を提案する。

【結果1】 1つめの達成ポイントは、Quality of Life (QOL) の高いDDS系を目指し、外部刺激として非侵襲性で体内の深部まで到達しやすい音響波(衝撃波)に着目した。衝撃波は圧力波の伝播(異方的な圧力)であるため、圧力変化に応じてコンフォメーション変化を起こすカプセル状ソフトマテリ

アルを用いて薬剤となる分子の保持、放出を制御することを目的とした。設計したソフトマテリアル (図 1) は、シクロトリベラトリレン (CTV) を足場として発色団となるアームを連結させた構造である。CTV は crown 型と saddle 型の 2 つの立体配座が存在しており、静水圧(等方的な圧力)を印加することによって CTV のコンフォメーション変化が起こると予想される。この圧力誘起で生じる薬剤とソフトマテリアルカプセルとの相互作用変化によって、薬剤放出を目指す。現在までに、アーム部分の合成が完了し、続くカップリングを行っている段階である。これらの結果に関しては、[Pacifichem2025 を含め、4 件の学会発表を行っている \(No2 を参照\)](#)。

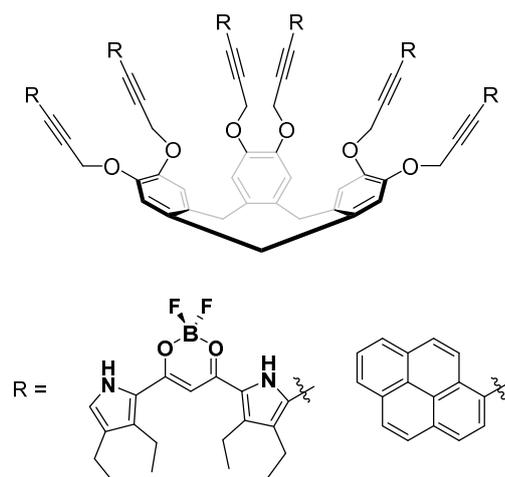


図 1. Chemical structures of CTV-scaffolded capsules.

【結果2】 1つ目の研究を行っている過程で、光化学過程を制御できる感圧ソフトマテリアルを開拓することができた。光エネルギーを効率的に利用することは、エネルギー変換技術や光機能性材料の開発において重要な課題である。その中でも、一つの光励起状態から二つの三重項励起子を生成するシングレット・フィッション (Singlet Fission, SF) は、光エネルギーの利用効率を高める有力な手法として注目されている。これまで、テトラセンやペンタセンなどのアセン系分子を用いた SF 系が数多く報告され、基礎的な機構の理解が着実に進んできた。しかし、これらの多くは静的な分子系であり、外部からの刺激によって SF 過程を能動的に制御することは容易ではなかった。

ここで、我々は結果 1 に着目し、静水圧制御が可能な感圧ソフトマテリアルの構築を進めた。静水圧は、分子構造や溶媒和環境を精緻に変化させることで、さまざまな光化学反応を制御できることが知られている。しかしながら、SF を能動的に操るための分子設計の原理はまだ明確になっておらず、その解明が重要な課題となっていた。本研究では、静水圧によって分子内シングレット・フィッション (iSF) を能動的に切り替える分子設計の原理を明らかにした。一連のペンタセン二量体 (Pc-EE-Pc、Pc-CE-Pc、Pc-CA-Pc、図 2a) を合成し、圧力下での iSF と三重項励起子の生成を評価した。非極性溶媒のメチルシクロヘキサン (MCH)、中程度の極性をもつトルエン、高極性のジクロロメタン (DCM) を用いて Pc-CE-Pc の SF 速度を比較したところ、MCH およびトルエン中では圧力の増加により SF が抑制された。一方、DCM 中では圧力によって SF が加速することが明らかになった (図 2b)。これは、圧力印加によって溶媒和状態が変化し、極性溶媒では脱溶媒和が進行して励起状態がよりコンパクトになるためである (図 2c)。

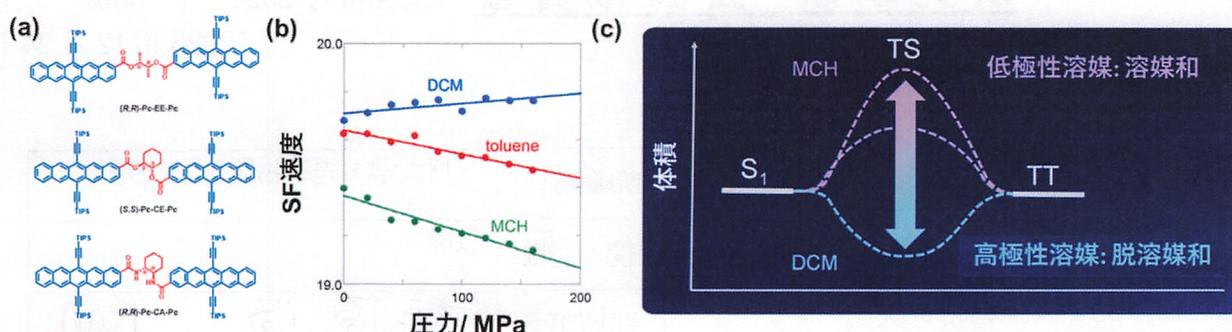


図 2: (a) Pc-EE-Pc、Pc-CE-Pc、Pc-CA-Pc の構造式。(b) Pc-CE-Pc の MCH、トルエン、DCM 中における圧力に対する SF 速度のプロット。(c) Pc-CE-Pc の MCH、トルエン、DCM 中における SF 過程の体積変化。MCH やトルエン中では溶媒和によって遷移状態の体積が増大するため、加圧によって SF が抑制される。一方で、DCM 中では脱溶媒和によって体積が減少するため、加圧によって SF が促進される。

また、トルエン中での三重項の生成を評価したところ、Pc-EE-Pc は加圧によって三重項生成が促進された一方で、Pc-CE-Pc は加圧によって三重項生成が抑制された。Pc-EE-Pc はより柔軟な架橋構造を有しており、三重項の生成過程で脱溶媒和が進行し、体積はコンパクトになる (図 3)。一方で、Pc-CE-Pc はやや込み合った架橋構造を有しているため、溶媒がよりトラップされやすく、体積が増大する。その結果、Pc-EE-Pc では加圧によって三重項生成過程が増幅し、Pc-CE-Pc では抑制されたと考えられる。

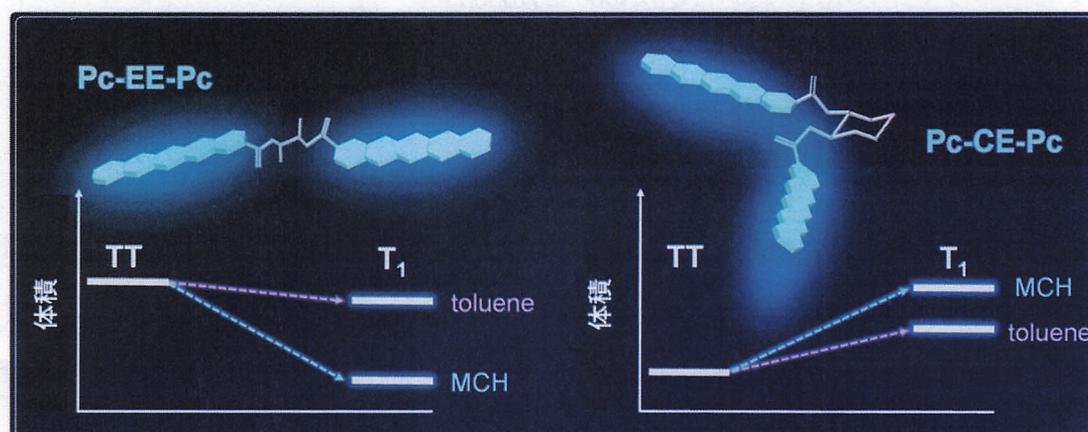


図 3: T₁ 励起子への分裂における体積変化

Pc-EE-Pc は(TT)→2T₁過程で脱溶媒和により体積が減少するため、加圧によって三重項形成が促進される。一方で、Pc-CE-Pc は溶媒和によって体積が増加するため加圧によって三重項形成が抑制される。

この結果、柔軟な極性リンカーをもつ分子では、圧力により SF と三重項の生成を抑制・促進の両方向に切り替えられることが実証された。本研究は、外部力学刺激によって励起状態反応を制御する新しい概念を提示し、圧力応答型光機能材料設計の基盤を築く成果となった(Fukuhara, G. *et al. Chem. Sci.* 2025)。

[今後の展開]

本研究で得られた知見は、圧力によって光励起状態を自在に制御できる分子設計の新たな指針を示すものである。今後は、この原理を応用して、生体環境下で作動する光治療材料や、圧力応答型エネルギー変換デバイスなどへの展開が期待される。