

整理番号	2023-J-076	報告者氏名	神野 伸一郎
------	------------	-------	--------

研究課題名

セラノスティクスを指向した NIR-II 有機色素の創製と分子機能開発

<代表研究者> 機関名：愛知学院大学 職名：教授 氏名：神野伸一郎

<共同研究者> 機関名： 職名： 氏名：
機関名： 職名： 氏名：
機関名： 職名： 氏名：
機関名： 職名： 氏名：

<研究内容・成果等の要約>

がんの光線力学治療 (PDT) は、光感受性薬剤となる色素と、光によって引き起こされる光化学反応により活性酸素を発生させ、腫瘍組織を死滅させるもので、患者の QOL を配慮した治療法として注目されており、診断と治療を同時に遂行可能なセラノスティクスを指向した医用材料が求められている。一方、近赤外光 (NIR) は、生体分子に由来する光散乱や光吸収の影響を受けにくく、生体組織に対する光損失を大幅に低減できるため、本波長域の光を利活用できる有機色素は、課題の克服に繋がる新たな感受性薬剤となる。そこで本研究は、申請者独自の色素ライブラリーである縮合型ローダミン系色素 (ABPX) の長波長化戦略の展開により、NIR-I, NIR-II を効率的に吸収・発光する有機色素を設計、合成し、光学的特性を評価した。更に PDT に繋がる光増感能を見出した。

1) 架橋原子の元素置換による長波長化: キサンテン環の二つの架橋原子を置換、組み合わせた元素戦略により、長波長化や光増感機能の獲得を目指した。酸素 (O) および硫黄 (S) を架橋原子とする ABPX の合成を試みた結果、O,O 架橋体, S,S 架橋体, S,O 架橋体を合成し、各誘導体は、赤色～NIR 領域に吸収および蛍光を示すことがわかった。さらに光の照射時間に依存して一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) を生成する光増感能を有することが明らかとなった。

2) π 電子系の開殻化による長波長化: 線形共役にある *iso*-ABPX に対して、MeMgBr を作用させたところ、吸収波長が NIR・SWIR 領域へ大きく長波長化し、極性溶媒に対して優れた溶解性を示すシーズ色素が生成することを見いだした。本シーズ色素の生成に酸化還元反応が関わっていると想定し、一電子還元剤のヨウ化サマリウム (SmI_2) を作用させた結果、MeMgBr と同様にシーズ色素が生成することを確認した。また、TD-DFT (時間依存密度汎関数理論) 計算により、有機ラジカルの理論吸収スペクトルを算出し分子軌道を解析した結果、NIR-I 領域の吸収帯は、HOMO→SOMO 遷移、NIR-I 領域の吸収帯は、HOMO→SOMO 遷移に由来することを見いだした。

<研究発表（口頭、ポスター、誌上別）>

ポスター発表

1. 池田 早伽, 安藤 菜皇人, 上田 梨奈, 小幡 徹, 坂本 京花, 神野 伸一郎: 「硫黄 (S) 架橋型ローダミン系色素の合成と光物性」 日本薬学会第 145 年会, 2025 年 3 月 (福岡)
2. 安藤菜皇人, 池田早伽, 小川結生, 山崎龍弥, 小幡徹, 坂本京花, 神野伸一郎: 「二原子架橋構造を有するローダミン系色素の合成と光化学的特性」 第 34 回 金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 2025 年 6 月 (鈴鹿)
3. 坂本京花, 小幡徹, 神野伸一郎: 「短波赤外光 (SWIR) を吸収する縮合型ローダミン系色素の合成と光物性」 2025年 光化学討論会, 2025年9月 (東京)
4. 坂本京花, 柏崎理帆, 長谷川和紀, 小幡徹, 神野伸一郎: 「短波赤外光 (SWIR) を吸収する π 共役系色素の合成と光物性」 第51回 反応と合成の進歩シンポジウム, 2025年11月 (広島)

口頭発表

1. 神野伸一郎, 山崎龍弥, 小幡徹, 坂本京花: 「近赤外光に応答する縮合型ローダミンの創製と分子機能の開発」 第51回 反応と合成の進歩シンポジウム, 2025年11月 (広島)

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

<研究の目的>

がんの光線力学治療 (PDT) は、光感受性薬剤となる色素と、光によって引き起こされる光化学反応により活性酸素を発生させ、腫瘍組織を死滅させるもので、患者の QOL を配慮した治療法として注目されている。しかしながら実際の臨床現場で用いられる光感受性薬剤は、ポルフィリン誘導体のみで、(1) 生体分子の光吸収による光透過性の低下により、光増感性が急激に低下すること、(2) 病巣部位の特定や治療効果を同時に解析する試みは全くなされていない、などの課題を有する。このように、PDT の治療効果は光感受性薬剤となる色素の光物性や物理化学的性質に依存しているため、これら問題点を打破しかつ、診断と治療を同時に遂行可能な機能を発現した医用材料が求められている。

一方、近赤外光 (NIR) は、700–1000 nm (NIR-I)、1000–1400 nm (NIR-II) の領域に分類され、低エネルギーかつ物質透過性の高さを利用した幅広い科学技術への応用がなされている。その中でも NIR-II は、生体分子に由来する光散乱や光吸収の影響を受けにくく、生体組織に対する光損失を大幅に低減できるため、本波長域の光を利活用できる有機色素は、課題の克服に繋がる新たな感受性薬剤となる。そこで本研究の目的は、申請者独自の色素ライブラリーである「縮合型ローダミン系色素 (ABPX)」を NIR 分子探索のプラットフォーム分子とし、NIR-I、NIR-II を効率的に吸収・発光する新たな機能性分子を創製することで、がんのセラノスティクスに应用可能な医用材料を開発した (図 1)。

<結果と考察>

① 架橋原子の元素置換による長波長化

ABPX を基盤とし網羅的に置換基を導入した種々の構造を対象として量子化学計算を用いて吸収波長の予測を行った上で、長波長化が可能であり、かつ合成可能性が高い構造を探索した。その結果、キサンテン環の二つの架橋原子を置換、組み合わせた元素戦略により、HOMO-LUMO のエネルギーギャップの狭小化し、吸収波長が長波長化することが予測された。そこで本研究では、架橋原子の元素置換による長波長化と重原子効果による光感受性機能の獲得を期待し、酸素 (O) および硫黄 (S) を架橋原子とした新規誘導体を合成した。また、当該誘導体の光学的特性と光感受性について検討した。

キサンテン環のアミン部位に、ジエチル構造、及びピロリジン構造を有する O, O 架橋体 (1a-1b) は、

図1 研究の目的

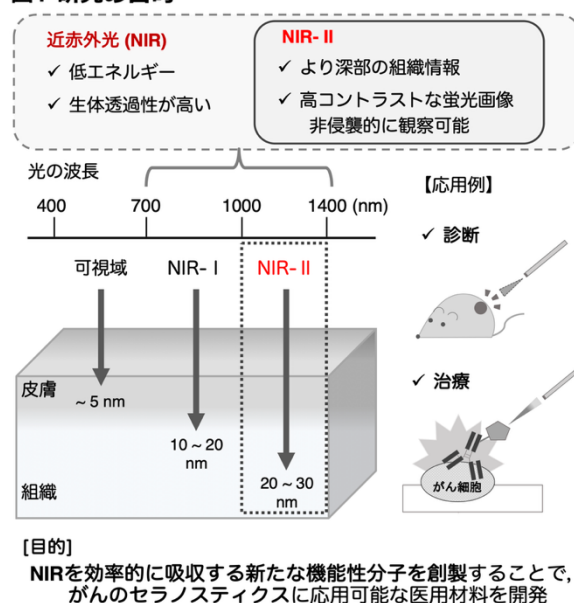
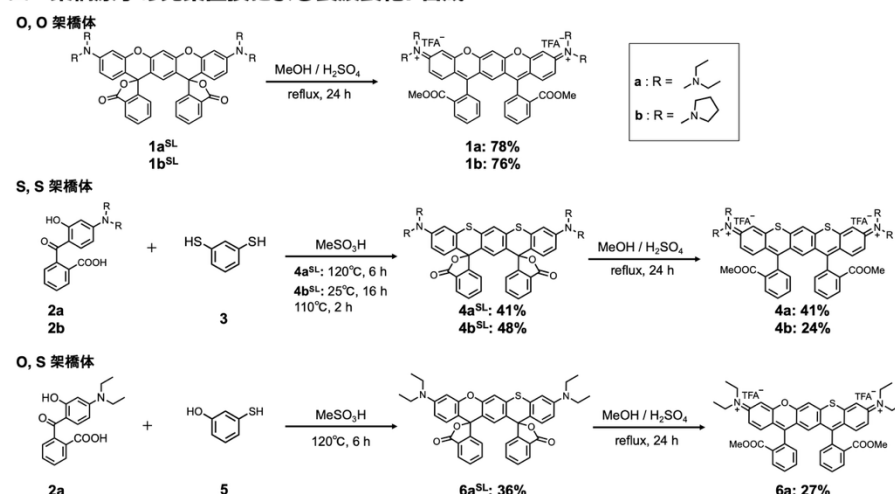


図2 架橋原子の元素置換による長波長化: 合成



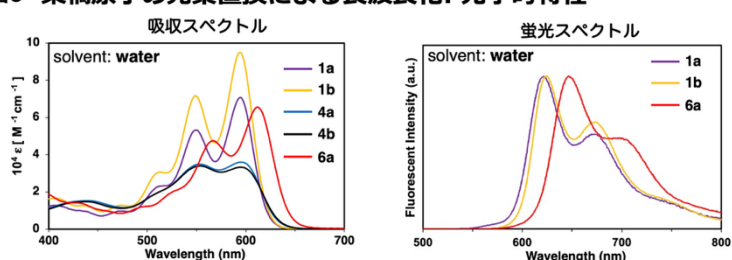
ABPX (**1a^{SL}**-**1b^{SL}**) を硫酸共存下メタノール中で加熱還流することで、スピロラクトン環部位を開環/メチルエステル化した。続いて、0.1%トリフルオロ酢酸 (TFA) を含有したメタノール・水混合溶媒の移動相を用いて、逆相カラムクロマトグラフィーで分離精製し、TFA 塩に変換した。S, S 架橋体 (**4a-4b**) は、各種ベンゾフェノン誘導体 (**2a-2b**) と 1,3-ベンゼンジチオール (**3**) を、メタンスルホン酸 (MeSO₃H) 中で加熱反応させ、スピロラクトン型の S, S 架橋体を合成したのち、**1** と同様に、スピロラクトン環部位を開環/メチルエステル化し、トリフルオロ酢酸 (TFA) 塩に変換した。また、O, S 架橋体 (**4a-4b**) は、**2a-2b** と 3-ヒドロキシベンゼンチオール (**5**) より得られたスピロラクトン型の O, S 架橋体を、開環/エステル化することで合成した (図 2)。

全ての架橋体を、クロロホルム、アセトン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水中に溶解させ、吸収スペクトル及び蛍光スペクトルを測定した結果、いずれの化合物も赤色～近赤外領域に、光吸収及び蛍光を有していた。その中で水中における **1a** の吸収帯における第一振電バンドは 595 nm と第二振電バンドは 550 nm, **1b** の第一振電バンドは 594 nm と第二振電バンドは 549

nm, **4a** の第一振電バンドは 596 nm と第二振電バンドは 553 nm, **4b** の第一振電バンドは 595 nm と第二振電バンドは 553 nm を示した。一方、**6a** の第一振電バンドは 612 nm と第二振電バンドは 567 nm を示しており、**6a** は、**1** や **4** と比較して、20 nm 程度、吸収・蛍光波長が長波長側にシフトした。また、種々の溶媒中における吸収・蛍光波長では、**6a** は水中で吸収・蛍光波長が長波長を示したのに対して、クロロホルム中では、短波長側にシフトした。また、アセトンや DMSO では、明確な振電バンドを観測されないなど、吸収・蛍光波長の最大波長が溶媒によって異なった (図 3)。

続いて、各架橋体の一重項酸素 (¹O₂) 生成の速度定数 (*k*) を算出することで、光増感能を評価した。410 nm 付近に吸収極大波長をもつ 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF) は、¹O₂ を捕捉することで退色する。そこで、蛍光光度計を光照射装置として用い、DPBF と各架橋体を含んだ DMSO 溶液に対して 535 nm の光を照射し、照射時間 (0 - 70 min) における 410 nm の DPBF の吸光度の減衰を追跡した。その変化を一次反応速度論解析により解析し、速度定数を算出した。なお、各架橋体は 535 nm における吸光度が 0.1 となるように調製した。また、代表的な光増感色素のローズベンガル (RB) も測定することで比較した。その結果、RB と比べて生成速度は遅いものの、いずれの架橋体においても、光の照射時間依存的に ¹O₂ の生成が確認され、*k* 値は、**6a** (0.140 min⁻¹) > **1b** (0.120 min⁻¹) > **4a** (0.048 min⁻¹) > **1a** (0.040 min⁻¹) > **4b** (0.028 min⁻¹) の順となった。最も反応速度定数が大きかった **6a**、続く **1b** に比べて、S, S 架橋体 (**4a-4b**) は ¹O₂ の生成が抑制された。また O, S 架橋体においても、ジエチル構造では生成が抑制されるなど、キサンテン環のアミン部位の違いによって、光増感能が変化することが示唆された (図 4)。上記の結果より、ABPX は光増感能を有する有機色素であることが明らかとなった。

図3 架橋原子の元素置換による長波長化: 光学的特性



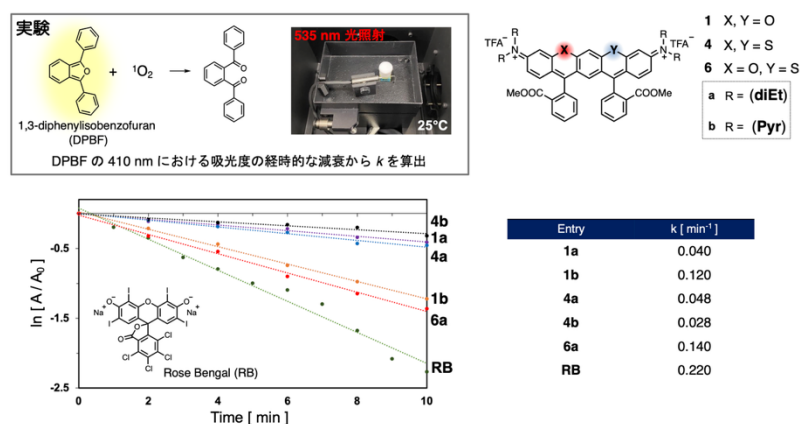
Entry	$\lambda_{\text{abs 0-0}} / \lambda_{\text{abs 0-1}}$ [nm]			
	chloroform	acetone	DMSO	water
1a	-	-	-	595/550
1b	602/559	595/551	602/561	594/549
4a	572/535	595/553	603/561	596/553
4b	553*	591/552	602/562	595/554
6a	580/545	532*	561*	612/567

Entry	$\lambda_{\text{fl 0-0}} / \lambda_{\text{fl 0-1}}$ [nm]			
	chloroform	acetone	DMSO	water
1a	-	-	-	621/670
1b	532/685	625/677	639*	624/674
6a	607*	612*	655*	647/701

* Vibronic band was not clearly observed.

今後は、架橋原子のさらなる多様化を図った誘導体の設計・合成を進めるとともに、NIR 照射条件下における一重項酸素生成能を体系的に評価することで、NIR に応答して作動する新規光感受性薬剤の創製へと展開したい。

図4 架橋原子の元素置換による長波長化: 光増感能



② π 電子系の開殻化による長波長化

一般に吸収波長の長波長化には、HOMO-LUMO ギャップの狭小化に向けた誘導化が設計戦略となっているが、NIR-II 領域に至るほどの劇的な長波長シフトは望めない。そこで本研究では、有機ラジカル分子に着目した。有機ラジカルは、電子遷移が SOMO-LUMO (HOMO) 間で起こり、エネルギー差が HOMO-LUMO に比べ小さいことから長波長領域での光吸収が容易となるため、NIR-II 利活用分子として有用な候補化合物となりうる。またラジカルの高い反応性を NIR-II の光照射によってコントロールできれば、NIR-II に応答して作動する新たな光感受性薬剤に応用できると考えた。

線形共役型の *iso*-ABPX (**7a**) は、いずれも可視域に吸収を有している。今回、**7a** に対して同様の求核剤を作用させたときの π 電子系構造と光学的特性の変化について調査を行った。**7a** に対してジクロロメタン中で MeMgBr を 10 分間作用させたところ、755 nm の NIR-I、1088 nm の NIR-II 領域に光吸収をもつシーズ色素が生成することを見出した。本反応に酸化還元反応が関わっていると想定し、一電子還元剤のヨウ化サマリウム (SmI₂) を作用させた結果、757 nm の NIR-I、1087 nm の NIR-II 領域に光吸収を有するシーズ色素が同様に生成し、これが優れた溶解性を示す有機ラジカルカチオン 2⁺ であることを確認した。続いて、*p*-トリル基を有する *iso*-ABPX (**7b**) について、(U)B3LYP/6-31G** での TD-DFT (時間依存密度汎関数理論) 計算により、有機ラジカルの理論吸収スペクトルを算出した。さらに、分子軌道の解析に基づき各吸収帯の帰属を検討した。その結果、

NIR-I 領域の吸収帯は、HOMO→SOMO 遷移、NIR-II 領域の吸収帯は、HOMO→SOMO 遷移と帰属した (図 5)。上記の結果より、ABPX の有機ラジカルカチオンは、NIR-I と NIR-II を効率的に吸収する新たな機能性分子であることが明らかとなった。

図5 π 電子系の開殻化による長波長化: 光増感能

