

1. 氏 名	原田 芽生
2. 所属機関	愛知学院大学薬学部
3. 研究題目	セラノスティクスを指向した第二近赤外色素の創製と分子機能開拓
4.	<p><b>研究の目的:</b> 近赤外光 (Near-Infrared Light; NIR) は、700–1000 nm (NIR-I)、1000–1400 nm (NIR-II)、1500–1850 nm (NIR-III) 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。中でも NIR-II は、生体組織に対する光損失を大幅に低減できるため、本波長域の光を吸収し、イメージング・治療機能を発現する機能性分子の開発が期待されている。また NIR を吸収する物質は、光音響イメージングや光線力学療法の両方を行うことが可能であるため、正確な診断と効果的な治療を同時に行う、セラノスティクス薬剤の創薬においても益々重要となっている。しかしながら、1000 nm 超の領域に強い吸収をもち、同時に優れた安定性、溶解性を示す有機分子を開発できた例は極めて少ない。</p> <p>そこで本研究では、体外から生体深部まで観察できる蛍光イメージングやセラノスティクスに利活用できる新たなバイオ試薬・薬剤を開発することを目的とする。量子化学計算を駆使したテーラーメイド分子設計により、生体透過性に優れた第 2 近赤外領域 (Near-Infrared Light; NIR-II) 蛍光色素を創製し、がんの生体イメージングと光線力学治療 (Photodynamic Therapy; PDT) が同時に可能な光感受性薬剤へ機能化する。</p>

5. 研究の内容(手法、経過、評価など。書ききれない場合には、同一様式のページを追加してください。):

本研究では、近年我々が開発した新規近赤外色素 “ポリメチン内包型ローダミン色素 (Polymethine-embedded Rhodamine Fluorophore: PeR)” を基軸とした NIR-II 色素の開発に取り組んだ。PeR は長波長領域に高いモル吸光係数の吸収を ( $\lambda_{\text{abs}} = 678 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 88000$ )、近赤外領域に高い蛍光量子収率の蛍光 ( $\lambda_{\text{fl}} = 723 \text{ nm}$ ,  $\phi_{\text{fl}} = 38\%$ ) を示す発光効率が良い近赤外蛍光色素であることがわかった。加えて PeR は高極性溶媒に対する溶解性が高く、従来の近赤外蛍光色素に比べ高い安定性を有していたことから、生体イメージングや治療への応用可能性が高い近赤外色素となることが期待できた。そこで、本

研究では PeR の構造を明らかとしたうえで、PeR 骨格を基盤とし網羅的に置換基を導入した種々の構造に対して量子化学計算を行い、吸収波長を予測した。予測の結果、1) アミン部位の置換と、2) キサンテン環 8 位への置換基導入 により PeR の更なる長波長化が見込まれた。そこで実際にこれらの化合物を合成した上で吸収・蛍光波長を測定し、光物性を調査した (図 1)。

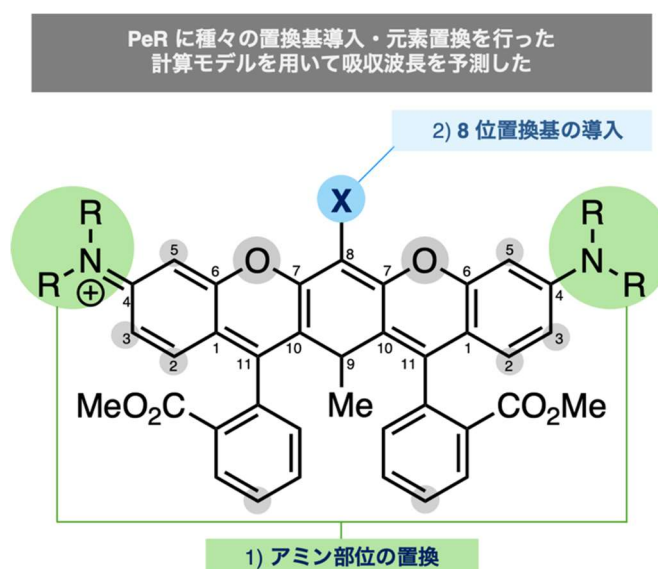


図 1. 研究手法の概略

## 6. 研究の成果と結論、今後の課題:

### PeR の構造解析

縮合型ローダミン系色素の開発過程で、アセトン溶媒中、 $1a^{++}$  に塩基を加えると長波長領域に吸収帯が現れることを見出した。本化合物の質量分析を行ったところ、 $1a^{++}$  にアセトンが付加した化合物が得られたことが示唆された。NMR による構造解析の結果、アセトンに由来するプロトンとキサンテン環の 9 位およびその周辺の炭素との間に相関が確認され、塩基により生じたアセトンのエノラートが 9 位の炭素に求核付加した化合物 (**2a**) が生成したことが明らかとなった (図 1)。

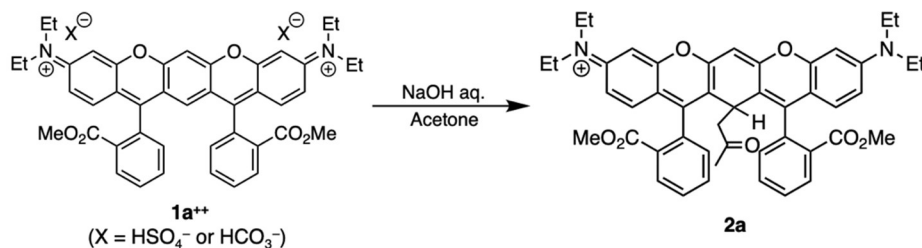


図 1. 新規近赤外蛍光色素 **2a** の生成

### 1) アミン部位の置換

アミン部位の異なる 7 種の PeR 構造に対して TD-DFT 計算を行い、置換基定数と HOMO-LUMO ギャップの関係性を調査した。その結果、アミン部位の電子供与性が上がるほど HOMO-LUMO ギャップは低下し、吸収が長波長化することが予測された。これら 7 種の置換基のうち合成が容易な 4 種の誘導体 (**2b–2e**) を合成し、光物性の調査を行った (図 2)。ジクロロメタン中での吸収スペクトルを測定した結果、いずれの化合物も長波長領域に高いモル吸光係数を有する吸収を示し、その吸収波長は、予想通りアミン部位の電子供与性が大きくなるほど長波長化した。これらの誘導体間で最も大きい電子供与性をもつ **2e** は 703 nm と近赤外領域に吸収を示した。さらに蛍光スペクトルを測定したところ、いずれの化合物でも近赤外領域に蛍光を有しており、電子供与性が大きくなるほど蛍光は長波長化した。加えて蛍光量子収率も、20% と高い値を示した。以上の結果から、アミン部位を電子供与性が高い置換基に変更する戦略は、PeR の優れた光物性を大きく損なわず吸収・蛍光波長を長波長化できる戦略であることが明らかとなった。以上の研究成果は、*Chem. Eur. J.* 誌にて発表した。

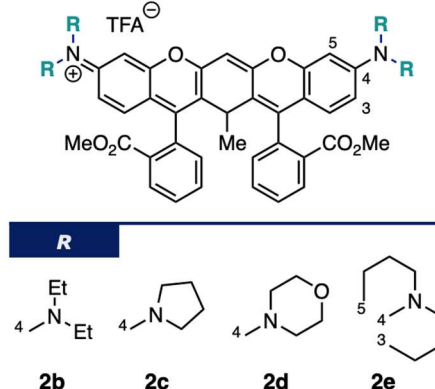


図 2. **2b–2e** の構造

### 2) キサンテン環 8 位への置換基導入

図 1 におけるキサンテン環の 2、3、5、8 位に弱い電子供与性置換基である Me 基を導入した構造に対して TD-DFT 計算を行い、吸収波長の予測を行った。計算の結果、これらの位置の中で 8 位に Me 基を導入した際最も大きな吸収の長波長シフトが見られた。分子軌道より、PeR の 8 位は HOMO と LUMO の軌道分布が大きく異なることから置換基の電子的影響を受けやすいと考え、3 種の PeR 誘導体を設計し、TD-DFT 計算により吸収波長を予測した (**3a–3c**)。その結果、化合物 **3b** において最も吸収が長波長化した。そこで実際に **3b** を合成し、吸収・蛍光スペクトルを測定したところ、**3b** はジクロロメタン中で近赤外領域にそれぞれ吸収と蛍光を示した。加えてその蛍光量子収率も 30% と高い値を示した。**3b** の HOMO、LUMO エネルギーを解析した結果、**3b** の HOMO エネルギーは **2b** と大きく変わらなかった一方で、LUMO のエネルギーが大きく低下していた。以上の結果より、キサンテン環 8 位への置換基導入は PeR を長波長化できる有用な手法であることが明らかとなった。

## 7. 成果の価値

### 7.1\_学術的価値:

本成果により、新規色素である **PeR** の吸収を長波長化するための具体的な設計指針が複数得られた。これらの指針は理論計算上組み合わせて活用でき、複数の指針を組み合わせ修飾を行うことで NIR-II 領域に吸収を有する **PeR** を合成できると予測されている。新規近赤外蛍光色素の長波長化戦略を複数提案・実証できたことは、物質科学分野の更なる発展が可能となる点で価値がある。

### 7.2\_社会的価値:

本成果により、高い発光効率と安定性を有する色素の長波長化が可能となった。今後近赤外領域に吸収・蛍光を有する新規色素を合成し、今回生み出した戦略で更なる長波長化を行うことで NIR-II 領域に吸収・蛍光を有する分子の創成が強く期待できる。本研究は骨格が限られている NIR-II 吸収・蛍光分子群に新規骨格を提案するための一端となるものであり、NIR-II 領域の光を活用したセラノスティクス分野の発展における一助となることが期待される。

### 7.3\_研究成果:

#### ・研究論文(原著)

○**Harada, M.**; Kutsuna, M.; Kitamura, T.; Usui, Y.; Ujiki, M.; Nakamura, Y.; Obata, T.; Tanioka, M.; Uchiyama, M.; Sawada, D.; Kamino, S. “Nucleophile-Triggered  $\pi$ -Topological Transformation: A New Synthetic Approach to Near-Infrared-Emissive Rhodamines.” *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202301969.

#### ・国際会議発表

**Harada, M.**; Kitamura, T.; Obata, T.; Kamino, S. “New class of NIR-emitting rhodamine based on  $\pi$ -conjugated topological transformation” The 31st International Conference on Photochemistry, 2023, Sapporo (Poster)