2023 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	**セラノスティクスを指向した新規 NIR-II 色素の開発**
キーワード	①近赤外色素合成、②量子化学計算、③光感受性薬剤

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏　名	ハラダ　メイ 原田　芽生
配付時の所属先・職位等 （令和 5 年 4 月 1 日現在）	愛知学院大学薬学部医療薬学科　助教
現在の所属先・職位等	北海道大学大学院薬学研究院　助教
プロフィール	2024 年東京大学大学院薬学研究科薬科学専攻博士後期課程修了。博士（薬科学）。博士後期課程在籍中（2022 年 7 月～）、愛知学院大学薬学部へ助教として着任。2024 年 4 月より現職。専門は有機化学と計算化学で、量子化学計算による物性や反応機構の予測に基づいた、機能性分子の開発に取り組んでいます。

1. 研究の概要

近赤外光、特に 1000 nm を超える波長を有する光は低エネルギーかつ生体透過性が高いことから、体外からの光照射により非侵襲的に生体イメージングや治療を行うための技術への応用が期待されている。また近赤外光を吸収する色素にはイメージング機能と治療機能の両方を併せもつものがあり、こうした色素の開発はイメージングと治療を同時に行うセラノスティクス薬剤の創成に大きく寄与する。しかし 1000 nm を超える領域に強い吸収をもち、同時に優れた安定性や溶解性を示す色素を開発できた例は極めて少ない。

近年､当研究室で開発した新規近赤外色素（PeR）は 600 nm 周辺の赤色領域に吸収をもち、優れた安定性や溶解性を示す生体イメージングや治療への応用可能性が高いと考えられた。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。予測に基づき PeR を長波長化するための設計戦略を構築し、実際に合成を行い光物性を調査した。吸収・蛍光スペクトルを測定したところ、予想通り、置換基を導入した化合物において吸収・蛍光が長波長化した。

2. 研究の動機、目的

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。特に 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、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。

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)” は、長波長領域に高いモル吸光係数の吸収を（λ_{abs} = 678 nm、ε = 88000）、近赤外領域に高い蛍光量子収率の蛍光（λ_{fl} = 723 nm、ϕ_{fl} = 38%）を示す発光効率が良い近赤外蛍光色素である。加えて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ることから、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)。

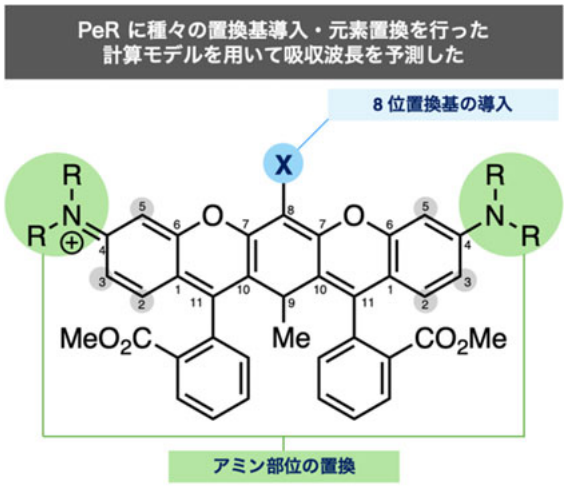

図 1. 研究手法の概略

3. 研究の結果

(1) 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。質量分析の結果、**1a**$^{++}$ にアセトンが付加した化合物の生成が示唆された。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見られ、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 2)。

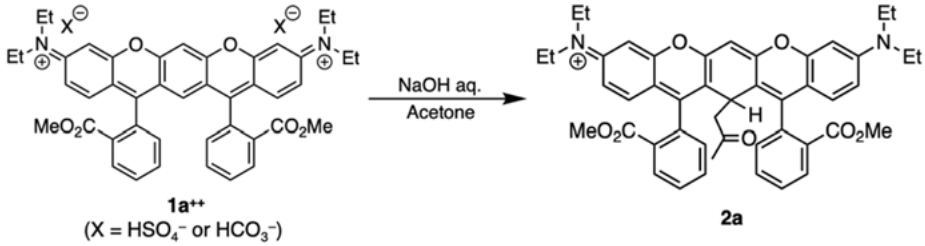

図 2. 新規近赤外蛍光色素 **2a** の生成

(2) 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 3)。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

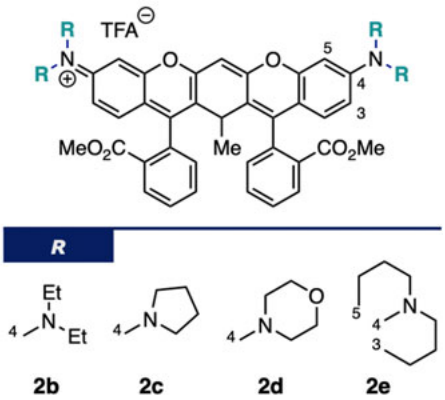

図 3. **2b–2e** の構造

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。

(3) 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。

4. 研究者としてのこれからの展望

私は大学の講義で量子化学計算と光を利用できる色素の面白さを知り、様々なご縁もあり今に至るまで両者に関わる研究を続けてきました。これまでは特に近赤外光を対象として、分子の特性に合わせた応用可能性を探ることで色素開発を行ってきましたが、今回異動した研究室（北海道大学薬学部　生体分析化学研究室）では、短波長の電磁波から長波長の近赤外光まで幅広い波長の光を対象として、生体イメージングや治療を行うことを目的とした薬剤開発を行っております。これまで扱ってこなかった範囲の光の特性や、生体への利用可能性が高い色素設計など、学ぶことは非常に多いですが、自らの研究の幅が広がる感覚を楽しみながら知見を深め、社会に貢献できるような研究者になりたいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、本研究に対してご支援をいただき誠にありがとうございました。本奨励金により色素合成に必要な装置や試薬を購入して研究を遂行し、高い発光効率と安定性を有する色素の吸収・蛍光を長波長化させることができました。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ます。

本研究で得られた成果については既に *Chem. Eur. J.* 誌で発表しております。加えて第 143 回薬学会年会や The 31st International Conference on Photochemistry (ICP2023) にて発表し、様々な大学の方と有意義なディスカッションを行うことができました。このような貴重な機会をいただけたのは本支援があってこそと思います。今後も光を利活用できる新たな色素や技術の開発に取り組み、社会へ貢献できるよう精進してまいります。