

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：50104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K04897

研究課題名(和文)ハイスループットキラル分析に適用可能な量子ドットキラルセンサの創製

研究課題名(英文)Development of quantum dots applicable to high-throughput analysis of chirality

研究代表者

堺井 亮介 (Sakai, Ryosuke)

旭川工業高等専門学校・物質化学工学科・准教授

研究者番号：90507196

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：キラリティーの迅速分析を達成する有効な手法を提供するために、本研究では、特異な発光特性を有する量子ドットを基盤物質に用いた蛍光キラルセンサーの開発を検討した。キラル認識部位を有するキラル化合物で表面修飾された量子ドットを合成し、キラル認識能を評価したところ、キラル化合物の添加により、そのキラリティーに依存して異なる蛍光変化を示すことを見出した。また、本研究を通して、量子ドットの化学構造とキラル認識能の関係性など、さらなるキラルセンサーの開発にとって非常に有用な知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

化学物質には、右手と左手のように鏡像の関係にある化合物があり、それがキラル化合物である。キラル化合物は生体に対して異なる作用を持つことがあり、例えば、医薬品の場合、一方は薬として働くが、鏡像関係にあるもう一方は害をもたらすことがある。従って、キラリティーの識別が大変重要視されている。本研究は、このキラリティーを簡便に分析することが可能な蛍光キラルセンサーの開発を、特異な光学特性を持つ量子ドットを活用して実現することを目指したものである。実際に、蛍光キラルセンシングに適用可能なセンサーを創製でき、キラルセンサーの開発に関する重要な知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：To provide a reliable and practical methodology for simple and quick detection of chirality, we tried to develop novel chiral sensor consisting of chiral quantum dots in this research. Various quantum dots surface-modified by chiral molecules were synthesized and found to show fluorescence change that varied dependent on the chirality of optically active compounds. Hence, the chiral quantum dots were demonstrated to be applicable to fluorescence probe for chiral discrimination.

研究分野：機能性材料

キーワード：キラル 量子ドット センサ 分子認識

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々の身の回りには多種多様なキラル化合物が利用されており、人々の健康的で快適な生活を支えている。この様なキラル化合物を扱う上で最も重要なことは、そのキラリティーおよびその光学異性体純度を正確に識別することである。例えば、キラル化合物が多用されている医薬品では、一方のエナンチオマーが薬効を示すのに対し、もう一方が人体に悪影響を与える場合がある。これは、人体を構成する多くの物質が光学活性物質であり、それぞれの光学異性体が生体に対して異なる生理作用を示すからである。そのため、製薬を始めとする幅広い分野で、キラル分子を識別・分離することが非常に重要視されている。

しかし、光学異性体は沸点や密度などの物理的な性質が等しいことから、それらを識別、分離することは容易ではない。キラル分析の既存技術としては、キラルカラムを装着した液体クロマトグラフィー (HPLC) やガスクロマトグラフィー (GC)、キラルシフト試薬を用いた核磁気共鳴分光分析 (NMR) など、いくつかの信頼できる分析法が確立されている。しかしながら、これらの分析法では、高価な分析機器が必要であること、分析時間が長時間に及ぶこと、試料調製が煩雑であることなど、いくつかの課題がある。医薬品をはじめ、キラル物質の重要性を勘案すると、今後もさらに無数のキラル分析が行われることは明白であり、迅速かつ簡便なキラル分析法の開発が産学問わず幅広い領域で強く求められている。

この様な背景のもと、色調や蛍光変化に基づきキラリティーを目視で簡便に識別可能なセンサーの開発が望まれている。特に蛍光キラルセンサーは、高感度で分析できる潜在性があると共に、ハイスループットな分析への応用も期待できることから、これまでに様々な蛍光キラルセンサーの創製が検討されている。しかし、その多くはキラル認識能が低いなどの問題を抱えており、現実的な条件での使用には未だ多くの課題が残る。従って、感度や選択性など、実際の使用条件を満たす現実的な蛍光キラルセンサーの開発が今まさに求められている。

2. 研究の目的

上記のような課題を解決するために、本研究では量子ドットに着目した。量子ドットは、直径数ナノメートルのサイズをもつ半導体であり、特徴的な光学特性を有することが知られている。この優れた蛍光特性とキラル認識を組み合わせることで、キラリティーの蛍光センシングの実現が大いに期待できる。課題の重要性から、国内外を問わず類似の検討が精力的に行われている。しかし、報告されている研究成果は、センシング可能なキラル化合物が極めて限定的であるなどの課題があり、現実的な蛍光キラルセンサーを実現するためには、異なる分子設計の調査を含めた重点的な検討が必須である。

そこで本研究では、キラル物質のキラリティーに依存して異なる蛍光変化を示すことが可能な、量子ドットキラルセンサーの開発を目的とする。具体的には、先ず量子ドットの粒子表面を種々のキラル分子で表面修飾し、蛍光特性とキラル認識能を併せ持つ量子ドットの合成を試みる。次に、得られた量子ドットがキラル化合物のキラリティーに依存して異なる蛍光変化を示すか、詳細に評価する。感度やキラル認識能に焦点をおき、得られた結果を量子ドットの分子設計にフィードバックし、量子ドットセンサーの最適化を図る。

3. 研究の方法

キラル認識部位を有し、かつ量子ドットの表面修飾が可能なキラル化合物を用意し、量子ドット表面をそれらのキラル分子で修飾することで、本研究の基盤物質となる量子ドットキラルセンサーを合成した。得られた量子ドットがキラル物質のキラリティーに依存し異なる色調を示すことを証明するために、それぞれの光学異性体 (エナンチオマー) に対する量子ドットの蛍光変化を評価した。具体的には、量子ドットセンサーの溶液にキラル化合物の各エナンチオマーを添加し、蛍光分光光度計を用いて蛍光の変化を詳細に評価した。この際、蛍光応答のキラル選択性および感度に焦点を置き、得られた結果と分子設計の関係を整理し、量子ドットセンサーの最適構造を探索した。

4. 研究成果

本研究では、様々なキラル化合物で表面修飾された量子ドットを設計、合成し、キラル認識能と蛍光変化について詳細に評価した。ここでは、粒子表面をキラルアミノ基とポリエチレングリコール鎖で修飾した CdSe/ZnS 量子ドットについて例示する。

(1) 量子ドットキラルセンサー(QD)の合成: 目的とする量子ドットキラルセンサー (QD) は図1に示した合成経路に従って合成した。初めに、2種類の表面修飾剤を合成した。キラル認識部位であるキラルアミノ基と量子ドットの結合に必要な環状ジスルフィドの双方を有する修飾剤 S1 を α -リポ酸と (R)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンのアミド化で合成した。また、 α -リポ酸とメトキシポリエチレングリコール ($M_w = 5000$) のエステル化により、適切な溶解性を確保するために必要な修飾剤 S2 を合成した。次に、オクタデシルアミンで保護された CdSe/ZnS 量子ドットのジクロロメタン溶液に、S1 および S2 のジクロロメタン溶液を加え攪拌することで、目

的とする QD を得た。

得られた QD は十分な表面修飾が施されており、ジクロロメタンなどの溶媒中で安定に分散することがわかった。QD のジクロロメタン溶液は、紫外線照射により 515 nm 付近に極大を有する非常に強い緑色の蛍光を発した。従って、蛍光特性を失うことなく、量子ドットを表面修飾できたことが確認された。

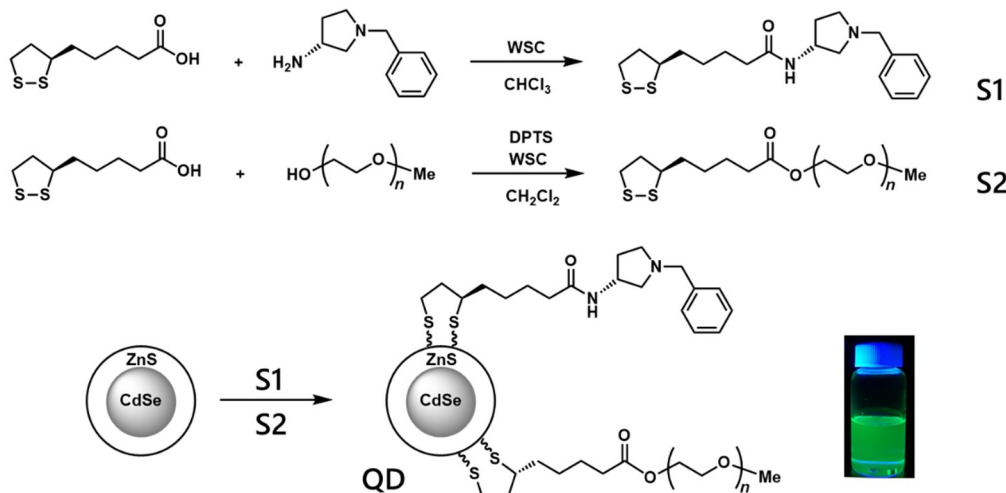


図 1. 粒子表面をキラルアミノ基とポリエチレングリコール鎖で修飾した CdSe/ZnS 量子ドット (QD) の合成経路と QD が示す発光。

(2) QD のキラル選択的な蛍光応答：次に、QD のキラル識別能を調査するために、キラルカルボン酸として *o*-アセチル-D-マンデル酸および *o*-アセチル-L-マンデル酸を QD に添加し、分光蛍光光度計で蛍光スペクトルを測定した。D 体、L 体のいずれのエナンチオマーを加えた場合であっても、添加量の増加に伴い QD の蛍光強度が次第に減少することがわかった。しかしながら、蛍光強度の減少は、加えるエナンチオマーに強く依存しており、D 体の添加と比較して L 体の添加がより大きな消光を引き起こすことが明らかとなった。従って、このことから QD が *o*-アセチルマンデル酸に対してキラル識別能を有していることが明らかになった。

QD の消光は、加えた *o*-アセチルマンデル酸と量子ドット表面に存在する S1 由来のキラルアミノ基が反応することで、QD の発光特性に影響を及ぼすことに起因すると考えられる。さらに、D 体および L 体の *o*-アセチルマンデル酸が S1 由来のキラルアミノ基と反応して生じる塩は互いにジアステレオマーとなるため、これがキラル選択的な蛍光変化に繋がっていることが示唆された。

QD のキラル選択的な蛍光変化をより詳細に評価するため、消光速度を Stern-Volmer の式で見積もった。得られた Stern-Volmer 定数を比較したところ、L 体が D 体の 1.78 倍の速度で消光していることが明らかとなった。

なお、QD のキラル認識能は、*o*-アセチルマンデル酸に限定されるものではなく、マンデル酸やカンファースルホン酸などのキラル有機酸に対しても、キラリティーに依存して異なる蛍光応答を示すことが判明した。従って、本研究で合成した QD は、様々なキラル化合物の蛍光キラルセンシングに適用できることが明らかとなった。

さらに、グルタチオンなど、S1 以外のキラル分子で表面修飾された量子ドットについても合成、評価しており、それらもまた種々の光学活性物質の蛍光キラルセンシングに利用可能であることを見出している。

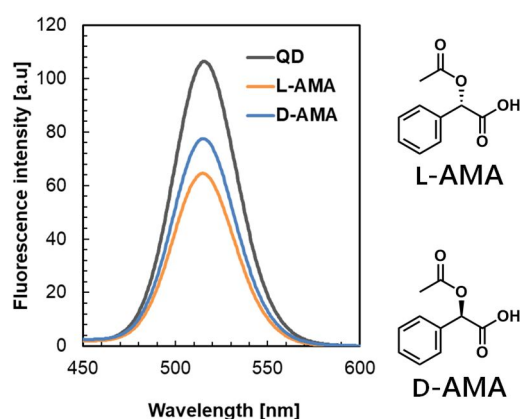


図 2. *o*-アセチル-D-マンデル酸 (D-AMA) および *o*-アセチル-L-マンデル酸 (L-AMA) を添加した際の QD の蛍光スペクトル変化。

(3) まとめ：以上のように、キラル認識部位を有するキラル化合物で表面修飾した量子ドットを合成し、キラリティーに依存した蛍光応答を示すことを実証した。言い換えれば、これらの量子ドットを利用することで、種々の光学活性物質の蛍光キラルセンシングが可能であることを意味している。従って、本研究で目的とした迅速かつ簡便な蛍光キラルセンサーの開発に成功したと言える。本研究を通して得られた、量子ドットの分子設計とキラル認識能の関係性に関する知見は、さらなるキラルセンサーの開発にとっても非常に有用である。今後も本研究を継続し、蛍光キラルセンサー材料への応用を図る。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 米田 杏丸、中島 優作、梅田 哲、津田 勝幸、佐藤 敏文、覚知 豊次、堺井 亮介 |
| 2. 発表標題 キラルウレア基を有するポリ(m-フェニレンブタジイニレン)の合成と機能評価 |
| 3. 学会等名 第55回高分子学会北海道支部研究発表会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中島 優作、梅田 哲、津田 勝幸、佐藤 敏文、覚知 豊次、堺井 亮介 |
| 2. 発表標題 グルタチオンで表面修飾されたCdSe/ZnS量子ドットによる蛍光キラルセンシング |
| 3. 学会等名 日本分析化学会第69年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 R. Suzuki, S. Umeda, K. Tsuda, T. Satoh, T. Kakuchi, R. Sakai |
| 2. 発表標題 Colorimetric Chiral Discrimination Using Poly(phenylacetylene) with Isoleucine-derived Receptors |
| 3. 学会等名 Royal Society of Chemistry Tokyo International Conference 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中島優作、鈴木涼太、梅田哲、津田勝幸、佐藤敏文、覚知豊次、堺井亮介 |
| 2. 発表標題 ポリエチレングリコール鎖とキラルアミノ基で表面修飾されたCdSe/ZnS 量子ドットによる蛍光キラルセンシング |
| 3. 学会等名 第53 回 (2018 年度) 高分子学会北海道支部研究発表会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|