

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 4 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05439

研究課題名(和文) 光イメージング応用を志向した巨大 共役系短波赤外色素分子の創製

研究課題名(英文) Creation of Novel Second Near-infrared Dyes based on pi-Conjugated Molecules  
Toward Imaging Applications

研究代表者

石田 真敏 (Ishida, Masatoshi)

九州大学・工学研究院・助教

研究者番号：60706951

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)：本研究課題では、次世代光イメージング応用を志向した短波赤外領域光(NIR-II：波長1000nm以上)に反応(吸収・発光・発熱)する色素の創製とイメージング技術の提供を主たる目的として、生体深部を可視化するプローブ分子の開発において、従来の近赤外(NIR-I)領域よりも更に低いエネルギー NIR-II光を活用する分子開発を目指す。そこで光機能性材料として多用されているポルフィリン系拡張 共役類縁体の光学特性に着目し、固有のフロンティア分子軌道の精密制御を鍵としたNIR-II発光および光音響波(PA)発生を実現する色素分子の開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

このような短波赤外光を積極的に活用した光学材料の開発は、カーボンナノチューブや希土類系無機ナノ粒子といったNIR-II発光材料が検討されているが、光励起効率、低スペクトル分離、潜在的な細胞毒性の問題が懸念されており、低分子有機系色素への代替開発が求められている。近年になってリアルタイム画像誘導手術などの応用展開が、ベンゾビスチアゾール系のD-A型色素を基盤とした研究が達成されつつあり、次世代臨床応用の展開において、環拡張ポルフィリンを基盤とした色素群の開発研究が、NIR-II光による医療診断のフロンティアとなりうると期待される。

研究成果の概要(英文)：Recently, optical imaging technology in the second near-infrared (NIR-II) window has attracted attention due to the advantage of high S/N ratio as well as real-time detection at deeper penetration in biological tissues compared to the light energy in the traditionally-used visible and first near-infrared window (NIR-I) regions. In this project, we focussed on several porphyrins and their analogues as potential NIR-II chromophore scaffolds, offering new opportunities for optical materials to be used in the fields ranging from light-harvesting to sensing and therapeutic applications. A series of large pi-conjugated "N-confused" porphyrin analogues containing inverted pyrrole rings provided the desired optical properties in the use of optical applications.

研究分野：錯体化学

キーワード：ポルフィリン 近赤外光 イメージング 金属錯体

### 1. 研究開始当初の背景

光イメージング法は、分子レベルでの生命現象の解明に向けた医療診断研究における強力な分析ツールであり、より迅速に高解像度でかつ低 S/N 比の組織画像を取得する方法論の開発や高感度検出器 (InGaAs カメラ) 等の技術的な進歩により、近年目覚ましく発展している。しかしながら、光に依存した可視化技術は簡便に利用できる一方で、情報取得が可能な生体内の深さ (mm オーダー) に限界があるため、その他の核磁気共鳴イメージング (MRI) やポジトロン断層法 (PET) と比較すると臨床での利用は限られている。in vivo での組織内の深部領域まで可視化するためには、

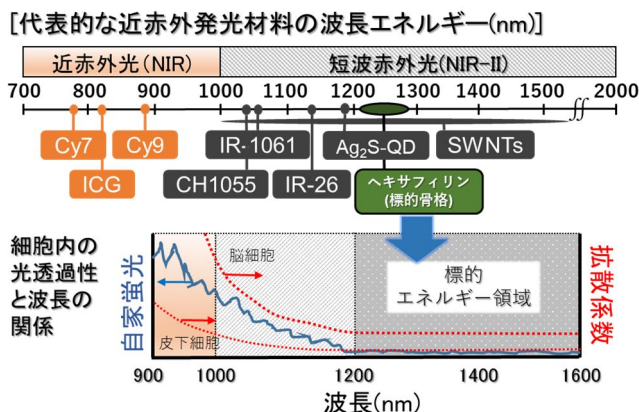
生体組織内における光透過性の改善

自家蛍光によるバックグラウンドノイズの低減

レーザー光照射下におけるプローブ材料の光安定性

等の問題を解決する材料・技術革新が必要である。そのカギとなる材料が近赤色素分子であり、これまで BODIPY, フタロシアニン、シアニン系色素 (Cy, ICG) を中心として、1000 nm 以下の近赤外領域 (NIR) の光を利用した研究がなされてきた。しかしながら、上記のスペクトルより光透過

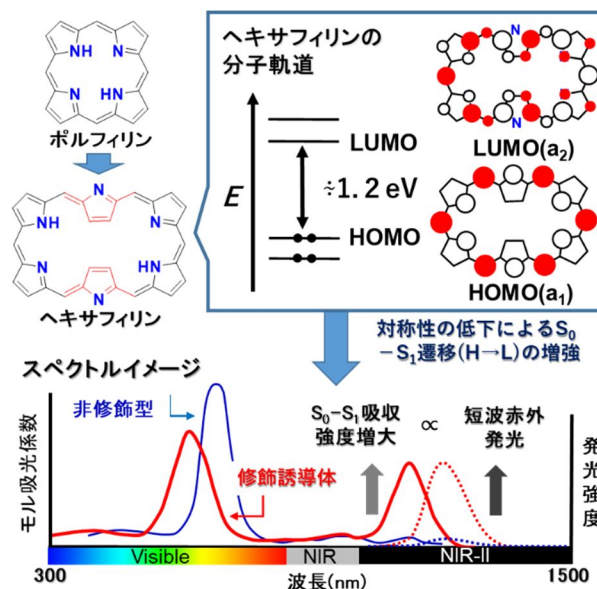
性と波長相関は、NIR 領域でも内在する組織物質の自家蛍光の問題や光散乱係数の大きさが起因しており、生体深部イメージングへの実応用には更に低エネルギー (波長 1000 nm 以上) の短波赤外光 (NIR-II) を利用した色素分子プローブの開発が必須である。また有機色素類は強レーザー光照射によって生じる帯電した色素や活性酸素種との反応による光退色が起こることから、安定性の向上に向けた設計指針の確立が求められている。



### 2. 研究の目的

そこで本研究課題では、生体光イメージング法への応用を志向した“波長 1000 nm 以上”の短波赤外光に反応 (吸収・発光・発熱・周波数変調) する安定色素分子の開発を主たる目的とする。

設計アプローチとして、環拡張ポルフィリンと呼ばれる大環状 共役色素に着目し、特に 6 つの共役ピロール骨格から構成される「ヘキサフィリン」の短波赤外光物性を活用したイメージング色素群の創製を着想した (右図)。NIR-II 光領域に大きなモル吸光係数を示すヘキサフィリン誘導体を創製できれば、Strickler-Berg 理論による  $S_1$   $S_0$  輻射速度の増大 (発光 (FL) 強度の増強) が実現すると同時に、励起非輻射過程において生じる光音響波 (PA) の動態検出を可視化への応用へと展開する短波赤外色素ライブラリーの構築が可能となる。新たな短波赤外色素の光化学過程の解析を通じて、多機能性イメージング色素の開発を目指す。



### 3. 研究の方法

ヘキサフィリン分子のもつ基礎近赤外光物性は、色素応用の観点から十分なポテンシャルがあると考えられる。しかしながら、縮退した 4 つの軌道の強い配置間相互作用によって  $S_0 \rightarrow S_1$  (Q) 吸収遷移は禁制であるため、NIR-II 光を効果的に活用するには、光学特性 (光励起状態の挙動) の最適化が必須である。

従って本研究計画では、“効率光捕集”および“高輝度発光もしくは高効率光音響応答”を実現するヘキサフィリン色素の分子設計指針として、大環状配位子構造を活用する金属イオン依存的な光物性の制御、および分子軌道の対称性に着目した配置間相互作用の制御と  $S_0 \rightarrow S_1$  遷移の振動子強度 (f) の構造相関の解明を行った (右上図)。同時にヘキサフィリン色素の非発光失活過

程について光音響効果 (PA) と励起ダイナミクス相関を包括的に精査することで、短波赤外光励起による発光・音響波イメージングプローブの設計指針の確立を推進した。具体的な成果について下記に示す。

#### 4. 研究成果

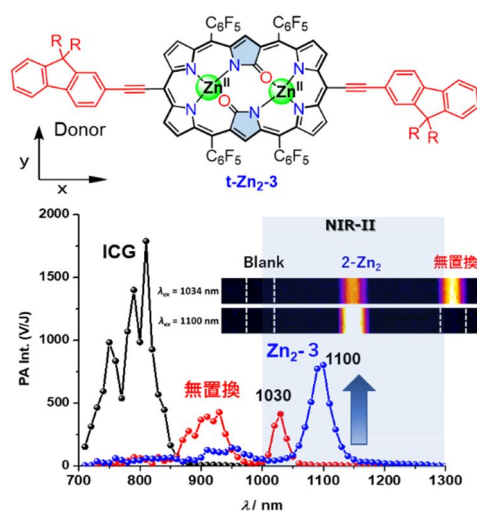
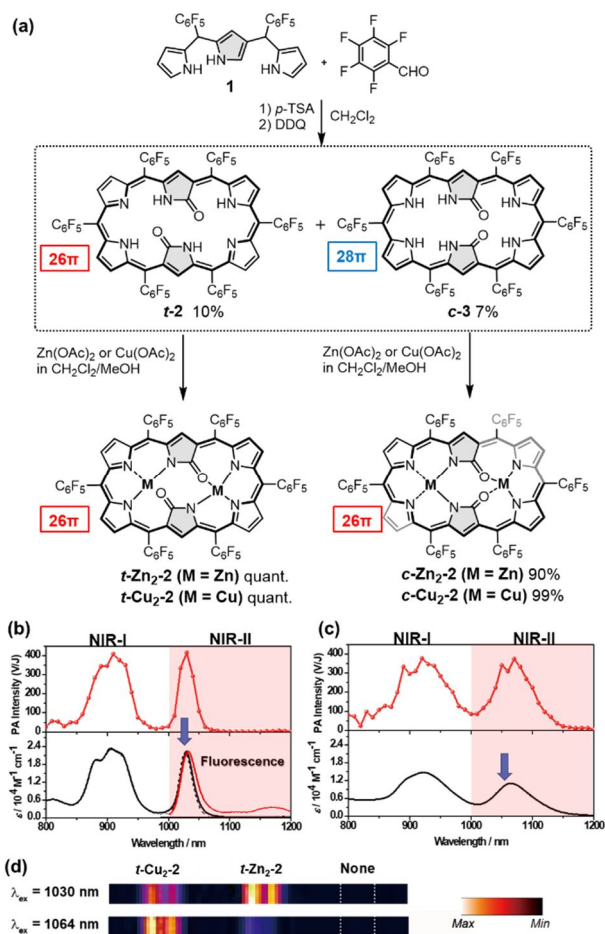
まず、本研究課題の基盤色素である、N-混乱修飾されたヘキサフィリン類縁体 (*t*-2) の NIR-II 励起による蛍光・光音響特性について検討した (H. Furuta *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 878.)。まずヘキサフィリン誘導体の合成条件の精査を行ったところ、N-混乱トリピラン (1) とペンタフルオロベンズアルデヒドとの酸触媒縮合反応、続く 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (DDQ) 酸化により、ジオキソヘキサフィリンはトランス体 *t*-2 のみならずシス体 (*c*-3) の二種の誘導体が単離された。基底 26 電子芳香族化合物であるトランス体 *t*-2 とは異なり、今回得られたシス体 *c*-3 は 28 電子非芳香族化学種であり、柔軟な骨格に基づく溶媒依存的な光学特性を示した。

容易に調製可能な金属錯体 *c*-M<sub>2</sub>-2 の吸収スペクトルは、特徴のないブロードな NIR 吸収帯を示すのに対し、同様の条件で得られるトランス型錯体 *t*-M<sub>2</sub>-2 は、剛直な平面 共役骨格であることから、NIR-I から NIR-II 領域において明確な振動構造をもつ吸収帯を示す (右図 b, c)。前述の通り、亜鉛錯体 *t*-Zn<sub>2</sub>-2 は、NIR-II 領域に蛍光発光 (量子収率  $\phi_f$ ; 0.3%) を示し、非発光性の銅錯体 *t*-Cu<sub>2</sub>-2 は、光音響波強度が比較的高いことが明らかとなった。これらの結果は、用いる金属イオン種に依存して、ヘキサフィリン色素の光励起ダイナミクスが変調したことを示唆している。

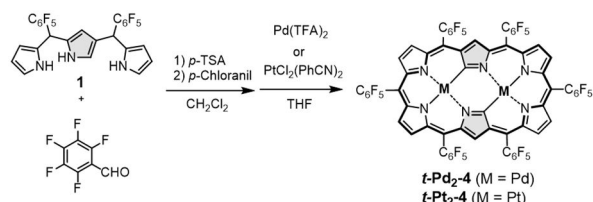
さらにキャピラリー PA イメージからも汎用 Nd:YAG レーザーの特性波長に対応する波長 1064 nm の PA 応答を観測し、これら拡張ポルフィリン誘導体色素が NIR-II 励起による小分子色素 PA 造影剤として初めて機能することを見出した (右図 d) (M. Ishida, D. Kim, H. Furuta *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 4429.)。

さらに、金属ヘキサフィリン類縁体を基盤とした色素の NIR-II 光吸収特性を改善するため、メゾ位を介した異方的な拡張修飾により、NIR-II 光吸収帯の波長シフトとともにモル吸光係数の増大を達成した。この設計において特に a<sub>2u</sub> 軌道のメゾメチン炭素を介して、シリル置換エチニル基で架橋したヘキサフィリン誘導体を合成し、ヨウ化アリール誘導体との脱シリル-菌頭クロスカップリング反応によって比較的高いピアリール基を導入した誘導体 (*t*-Zn<sub>2</sub>-3) を合成した (右図)。得られた誘導体は、各種分光測定によって構造同定を行い、吸収スペクトルにおいて、非修飾型の *t*-Zn<sub>2</sub>-2 と比べて、S<sub>0</sub>-S<sub>1</sub> 吸収帯が 2 倍程度増強されることを見出した。さらにこのモル吸光係数の増強は、NIR-II 蛍光発光強度とともに光音響スペクトル (光音響信号強度を波長に対してプロットしたもの) において相対的に増強されることを明らかにした。またこの高い PA 信号強度が発現する起源として、高い安定性と光熱変換能が比較的高いことを見出した (To be submitted)。

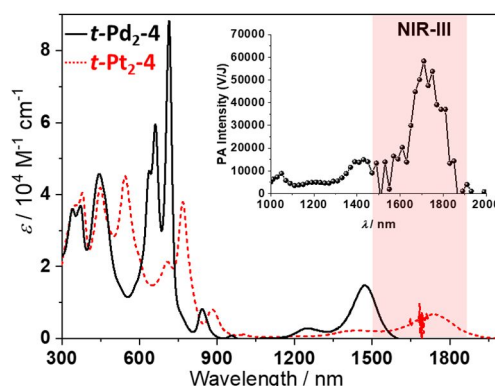
さらに基盤色素である N-混乱型ヘキサフィリンに対して、金属配位に基づく軌道エネルギーのチューニングにより色素の吸収帯ピークを NIR-III 光領域 (波長 1500-1850 nm) まで深色シフトさせることも可能であることを見出した。そのカギとなるが、環内の 位が酸化していない二重 N-混乱ヘキサフィリンの p 軌道と 10 族金属元素 (Pd<sup>II</sup> および Pt<sup>II</sup>) の d 軌道エネルギー



と反結合性および結合性相互作用である。金属配位による HOMO 軌道の不安定化、LUMO 軌道との安定化が生じた結果、上述のジオキソヘキサフィリン *t*-2 と形式的には同じ 26 電子共役骨格でありながら、異常に狭小な HOMO-LUMO ギャップを持つことが示唆された。



共通のトリピラン前駆体 1 とアルデヒドを縮合反応後、よりマイルドな酸化剤である *p*-クロラニルを用いて、非オキソ化誘導体 *t*-4 を中間体として調製した後、直ちに Pd<sup>II</sup> および Pt<sup>II</sup> 塩との錯形成を行い、対応する二核 Pd および Pt ヘキサフィリン錯体 (*t*-Pd<sub>2</sub>-4 および *t*-Pt<sub>2</sub>-4) を得た (右図)。興味深いことに、パラジウム錯体 *t*-Pd<sub>2</sub>-4 は、波長 1500 nm 付近までの大きな深色シフトを示し、さらに軌道の重なり積分が大きな 5d 白金錯体 *t*-Pt<sub>2</sub>-4 においては、1700 nm 以上の NIR-III 領域まで吸収帯がシフトすることを見出した (右図)。この特異な吸収特性を示す *t*-Pt<sub>2</sub>-4 は、NIR-III 領域で光音響信号を示す初の安定 PA 造影剤であることを見出した (M. Ishida, D. Kim, H. Furuta *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 16161)。



以上、本研究では、巨大 共役拡張ポルフィリン類を基盤とした NIR-II 光応答性分子の開発を達成した。光安定性の高い色素は、蛍光プローブや光音響イメージング造影剤として生体適合性のある機能性材料の創製につながるものと期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kaur Ramandeep, Sen Sajal, Larsen Mads Christian, Tavares Luciana, Kjelstrup-Hansen Jakob, Ishida Masatoshi, Zieleniewska Anna, Lynch Vincent M., Bohring Steffen, Guldi Dirk M., Sessler Jonathan L., Jana Atanu	4. 巻 142
2. 論文標題 Semiconducting Supramolecular Organic Frameworks Assembled from a Near-Infrared Fluorescent Macrocyclic Probe and Fullerenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 11497 ~ 11505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c03699	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Wang Yue, Ogasahara Koki, Tomihama Daisuke, Mysliborski Radomir, Ishida Masatoshi, Hong Yongseok, Notsuka Yusuke, Yamaoka Yoshihisa, Murayama Tomotaka, Muranaka Atsuya, Uchiyama Masanobu, Mori Shigeki, Yasutake Yuhshuke, Fukatsu Susumu, Kim Dongho, Furuta Hiroyuki	4. 巻 59
2. 論文標題 Near Infrared III Absorbing and Emitting Dyes: Energy Gap Engineering of Expanded Porphyrinoids via Metallation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 16161-16166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202006026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamasumi Kazuhisa, Notsuka Yusuke, Yamaoka Yoshihisa, Mori Shigeki, Ishida Masatoshi, Furuta Hiroyuki	4. 巻 26
2. 論文標題 Synthesis of Helically Extended N Confused Porphyrin Dimer via meso Bipyrrrole Bridge with Near Infrared II Absorption Capability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 13590 ~ 13594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202002406	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Li Chengjie, Li Qizhao, Shao Jiwei, Tong Zhangfa, Ishida Masatoshi, Baryshnikov Glib, Agren Hans, Furuta Hiroyuki, Xie Yongshu	4. 巻 142
2. 論文標題 Expanded N-Confused Phlorin: A Platform for a Multiply Fused Polycyclic Ring System via Oxidation within the Macrocyclic	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 17195 ~ 17205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c09572	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Jana Atanu, Ishida Masatoshi, Furuta Hiroyuki	4. 巻 27
2. 論文標題 Benzo Tetrathiafulvalene (BTTF ) Annulated Expanded Porphyrins: Potential Next Generation Multielectron Reservoirs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 4466 ~ 4472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202005021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Su Guangxian, Li Qizhao, Ishida Masatoshi, Li Chengjie, Sha Feng, Wu Xin Yan, Wang Lu, Baryshnikov Glib, Li Dawei, Agren Hans, Furuta Hiroyuki, Xie Yongshu	4. 巻 59
2. 論文標題 N Confused Phlorin Prodigiosin Chimera: meso Aryl Oxidation and Extension Triggered by Peripheral Coordination	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 1537 ~ 1541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201913290	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamoto Takaaki, Abraham Jibin Alex, Mori Shigeki, Toganoh Motoki, Shimizu Soji, Ishida Masatoshi, Furuta Hiroyuki	4. 巻 15
2. 論文標題 Tungsten(VI) Complex of N Fused Porphyrin Absorbing Near Infrared Light beyond 1000 nm	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 748-752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202000014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimomura Keito, Kai Hiroto, Nakamura Yuma, Hong Yongseok, Mori Shigeki, Miki Koji, Ohe Kouichi, Notsuka Yusuke, Yamaoka Yoshihisa, Ishida Masatoshi, Kim Dongho, Furuta Hiroyuki	4. 巻 142
2. 論文標題 Bis-Metal Complexes of Doubly N-Confused Dioxohexaphyrins as Potential Near-Infrared-II Photoacoustic Dyes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 4429 ~ 4437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b13475	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Wang Yue, Kai Hiroto, Ishida Masatoshi, Gokulnath Sabapathi, Mori Shigeki, Murayama Tomotaka, Muranaka Atsuya, Uchiyama Masanobu, Yasutake Yuhstake, Fukatsu Susumu, Notsuka Yusuke, Yamaoka Yoshihisa, Hanafusa Mamiko, Yoshizawa Michito, Kim Gakhyun, Kim Dongho, Furuta Hiroyuki	4. 巻 142
2. 論文標題 Synthesis of a Black Dye with Absorption Capabilities Across the Visible-to-Near-Infrared Region: A MO-Mixing Approach via Heterometal Coordination of Expanded Porphyrinoid	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 6807 ~ 6813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c01824	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Li Qizhao, Ishida Masatoshi, Kai Hiroto, Gu Tingting, Li Chengjie, Li Xin, Baryshnikov Glib, Liang Xu, Zhu Weihua, Agren Hans, Furuta Hiroyuki, Xie Yongshu	4. 巻 58
2. 論文標題 Skeletal Rearrangement of Twisted Thia Norhexaphyrin: Multiply Annulated Polypyrrolic Aromatic Macrocycles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 5925 ~ 5929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201900010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Masatoshi Ishida
2. 発表標題 N-Confused Hexaphyrins Serve as Potential Second Near-Infrared Chromophores
3. 学会等名 Virtual Conference on Recent Advances in Bis and Tetra-Pyrrolic Molecular Materials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王越、石田真敏、古田弘幸
2. 発表標題 異種拡張ポルフィリノイドの異核金属錯形成に基づく黒色素の設計と合成
3. 学会等名 第30回記念万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masatoshi Ishida
2. 発表標題 N-Confused Hexaphyrins: Potential Functional Materials for Second Near-Infrared Light Application
3. 学会等名 International E-Conference on Advances in Science and Technology for Betterment of Health, Environment and Energy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石田 真敏
2. 発表標題 「N-混乱修飾法」を鍵とした機能性 共役ポルフィリン色素の創製
3. 学会等名 第10回丸山記念研究奨励賞受賞講演 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yue Wang, Daisuke Tomihama, Masatoshi Ishida, and Hiroyuki Furuta
2. 発表標題 Development of a Novel Blackened Porphyrinoid by N-Confusion Modification and Hetero-Metalation
3. 学会等名 18th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 甲斐 寛人、石田 真敏、古田 弘幸
2. 発表標題 二重N-混乱ジオキソヘキサフィリンを基盤とした短波赤外吸収色素の合成 と光音響分光特性
3. 学会等名 第30回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 石田真敏・王越・古田弘幸
2. 発表標題 N-混乱オキソヘキサフィリンヘテロ金属錯体を基盤とした黒色色素の開発
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 甲斐 寛人、石田 真敏、古田 弘幸
2. 発表標題 二重N-混乱ジオキソヘキサフィリンを基盤とした短波赤外吸収色素の合成 と光音響分光特性
3. 学会等名 第30回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masatoshi Ishida
2. 発表標題 Synthesis of a Blackened Expanded Porphyrinoid by N-Confusion Modification and Hetero-Metalation
3. 学会等名 7TH ASIAN CONFERENCE ON COORDINATION CHEMISTRY (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masatoshi Ishida
2. 発表標題 Doubly N-Confused Dioxohexaphyrins Serve as Potential Second Near- Infrared Photoacoustic Dyes
3. 学会等名 International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines -11 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masatoshi Ishida
2. 発表標題 Bis-metal Complexes of N-Confused Hexaphyrin Analogues as Second Near-Infrared Functional Dyes
3. 学会等名 Internal Conference on Current Trends in Chemical Sciences and their Industrial Applications (招待講演)
4. 発表年 2021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