

令和 3 年 8 月 18 日現在

機関番号：14303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K04634

研究課題名(和文) 化学兵器の使用痕跡を検出するセンサー分子の開発

研究課題名(英文) Development of a sensor molecule for the detection of the hydrolysis product of the chemical weapons

研究代表者

楠川 隆博 (kusakawa, takahiro)

京都工芸繊維大学・分子化学系・准教授

研究者番号：70300720

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：サリン・ソマン・VXなどの有機リン系化学剤は、容易に加水分解によりメチルホスホン酸を生成するため、これら有機リン系化学剤を検出することは、しばしば困難である。我々は、この加水分解により生成したメチルホスホン酸を選択的に検出する蛍光発光センサーの開発を行い、これら化学剤の使用痕跡を検出する方法の開発を検討した。メチルホスホン酸の検出には、蛍光発光性分子に認識部位となるアミノ基を修飾したセンサー分子を開発した。このセンサー分子の溶液にメチルホスホン酸の水溶液を加えることで、青色の蛍光発光を示し、この発光により、メチルホスホン酸の存在を検出できるセンサーの開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サリン・ソマン・VXなどの有機リン系化学剤は、容易に加水分解によりメチルホスホン酸を生成するため、これら有機リン系化学剤を検出することは、しばしば困難である。しかし、これら有機リン系化学剤の加水分解物を検出することで、化学剤の使用が間接的に確認でき、テロなどの被災の際に早期の診断や治療を開始することが可能である。このメチルホスホン酸を大型の分析機器で検出することは可能であるが、テロ現場でも使用可能な簡易検出法の開発が望まれる。我々が開発したセンサー分子は、このようなテロ現場での迅速な診断を可能とする。

研究成果の概要(英文)：Since organophosphorus chemical agents such as sarin, soman, and VX readily produce methylphosphonic acid by hydrolysis, it is often difficult to detect these organophosphorus chemical agents. We developed a fluorescent emission sensor that selectively detects methylphosphonic acid produced by this hydrolysis, and investigated the development of a method to detect traces of the use of these chemical agents. For the detection of methylphosphonic acid, a sensor molecule was developed by modifying a fluorescent-emitting molecule with an amidino group as a recognition site. By adding an aqueous solution of methylphosphonic acid to a solution of this sensor molecule, a blue fluorescence emission is produced, and this emission enables the development of a sensor that can detect the presence of methylphosphonic acid.

研究分野：分子認識化学

キーワード：化学兵器 サリン ソマン メチルホスホン酸 蛍光発光 使用痕跡

1. 研究開始当初の背景

近年、国際情勢は悪化の一途をたどっており、戦争、紛争、テロなどでの化学兵器（化学剤）の使用が増加している。サリン、ソマン、VX などの化学剤は大型の分析機器での検出は可能であるが、被災現場で容易に利用できるポータブル分析機器や試験紙などによる発色（発光）分析法の開発がもとめられている。これまで開発されてきた分析用の発光センサー分子は、有機リン系の化学剤との直接反応により蛍光発光を示すセンサーである (Chem. Rev., 2011, 111, 5345, Chem. Commun., 2007, 3909, Chem. Commun., 2008, 6002, J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 5041)。しかしながら、このような有機リン系化学剤の多くは揮発性が高く、また容易に分解してメチルホスホン酸を生成する。被災者の体内においてもその多くは容易に分解するため、尿、血液などの体液中から検出することが困難である。

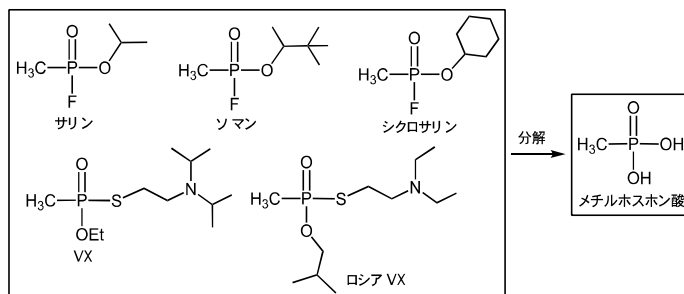


図 1. 化学兵器(化学剤)の加水分解反応

2. 研究の目的

我々は、有機リン系化学剤を直接検出するのではなく、分解物であるメチルホスホン酸を選択的に検出するセンサー分子を開発することで、有機リン系化学剤をセンサー分子で間接的に検出する方法を考案した。携帯型のブラックライトを光源とし、発光色の顕著な変化により、目視によりホスホン酸を検出できるセンサー分子の開発を行うものである。このようにホスホン酸を選択的に検出する携帯型のセンサー分子が開発できれば、テロ現場の土壌や除染水、被災者の唾液・鼻腔粘膜・尿などの体液から、化学剤の使用を特定する事が可能となる。

3. 研究の方法

アミジンやグアニジンはカルボン酸やホスホン酸とアミジニウム-カルボキシレートおよびアミジニウム-ホスホネートを形成することが知られている。蛍光発光性分子をもつ種々のアミジンやグアニジンを合成し、メチルホスホン酸の検出を行った。

4. 研究成果

(1) 蛍光発光性ジアミジンおよびジグアニジンによるメチルホスホン酸の検出

本研究では、化学兵器（化学剤）の使用痕跡を検出するために、メチルホスホン酸を選択的に検出する蛍光発光センサーの開発を行った。我々は、アントラセン骨格を有するジアミジン 1 が、ジカルボン酸とアミジニウム-カルボキシレート結合を形成し、安定な 1:1 会合体の形成による青色の蛍光発光を示すことを見出している (Tetrahedron 2012, 68, 9973)。アミジンはカルボン酸と同様にホスホン酸と、アミジニウム-ホスホネート結合を形成することが知られているため、アミジノ基を修飾した蛍光発光性分子（アミジン）がホスホン酸を検出するセンサー分子として応用が可能であると考えた。

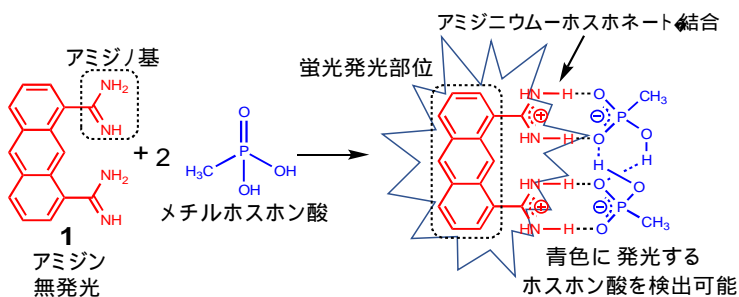


図 2. アミジンとメチルホスホンの会合体の発光

本プロジェクトの開始直前に、すでにジアミン 1 については、メチルホスホン酸や他の脂肪族モノホスホン酸(エチルホスホン酸、プロピルホスホン酸)と、1:2 会合体を形成し、青色の蛍光発光を示すことを見出していたが、本研究では、ジフェニルアントラセン骨格を有するジアミン 2、アントラセン骨格を有するジグアニジン 3、ジフェニルナフタレン骨格を有するジグアニジン 4 を新たに合成し、メチルホスホン酸などのモノホスホン酸の検出を行ったところ、青色の蛍光発光が観測され、モノホスホン酸のセンサーとして利用可能であることが明らかになった。グアニジン 3,4 については、アミン同様にグアニジニウム-ホスホネート結合が形成して安定な 1:2 会合体が形成していることが、各種 NMR 測定、Jobs plot、滴定実験等により明らかになった。これらのセンサー分子に対しては、メチルホスホン酸の水溶液を添加しても検出が可能であることが確認でき、化学剤使用後の土壌からの抽出物、テロ等の被災者の血液・尿からメチルホスホン酸を検出できる可能性が高い。今後、尿等に溶解させたメチルホスホン酸の検出限界について調査する。

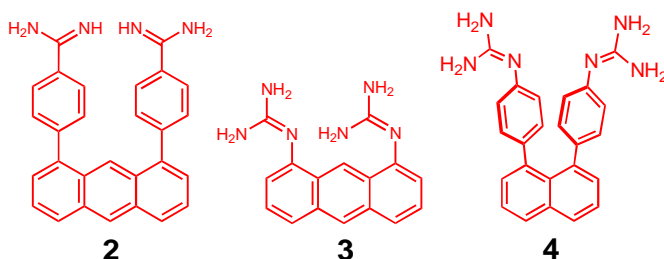


図 3. アミンとグアニジンの構造

(2) 蛍光発光性ジアミンによるカルボン酸の検出

ジアミンやジグアニジンによるメチルホスホン酸の検出に関連して、カルボン酸の検出についても調査し、メチルホスホン酸の検出と比較評価した。ジアミン 2 に生体内に存在する α, ω -ジカルボン酸 5 ($n=4-11$) や剛直なジカルボン酸 6 を添加すると、蛍光発光色が青色から水色へと変化し、目視でも変化が確認できた。この結果から、ジアミン 2 が α, ω -ジカルボン酸 5 およびジカルボン酸 6 と安定な会合体を形成することが明らかになった。この会合体の形成は各種 NMR 測定によっても確認できた。一方で、モノカルボン酸である安息香酸 7 をジアミン 2 の溶液に添加したところ、緑色の蛍光発光が観測され、ジカルボン酸とモノカルボン酸を発光色の違いで判別できることを明らかにした。このような蛍光発光色の変化によるジカルボン酸の検出は、グアニジン誘導体 3 や 4 でも観測され、グアニジン誘導体 3 の場合には、黄色の蛍光発光色が α, ω -ジカルボン酸 5 の添加後には青色に変化することが明らかになり、ジカルボン酸センサーとして利用可能であることが明らかになった。これらセンサー分子はカルボン酸の水溶液の添加によってもセンサーとして機能するため、ジカルボン酸尿症等の医療診断への実用化が期待できる

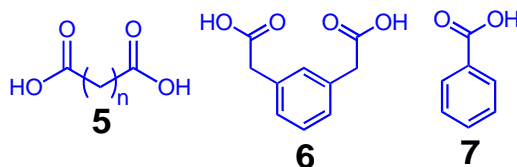


図 4. 種々のカルボン酸の構造

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takahiro Kusukawa, Ryosuke Mura, Yasuhiro Ohtagaki, Masashi Ooe	4. 巻 76
2. 論文標題 Synthesis of an anthracene-based diguanidine and its recognition of carboxylic acids and phosphonic acids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 論文番号131065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131065	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 Kusukawa Takahiro, Aramoto Hiroki, Umeda Takehiro, Kojima Yusuke	4. 巻 75
2. 論文標題 Carboxylic acid recognition of diamidine having a fluorescent 1,8-diphenylanthracene unit and its detection of amidinium-carboxylate and amidinium formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 1293 ~ 1305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.01.040	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 Takahiro Kusukawa, Ryosuke Mura, Masashi Ooe, Ryuki Sumida, Ayaka Nakagawa	4. 巻 77
2. 論文標題 Recognition of carboxylic acids and phosphonic acids using 1,8-diphenyl-naphthalene based diguanidine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131770	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 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大江 真史・武良 亮介・楠川 隆博
2. 発表標題 アントラセン骨格を有するジグアニジンの合成とカルボン酸認識
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 辻本慎也・楠川 隆博
2. 発表標題 9-(ジフェニルメチレン)フルオレン骨格を有するジアミジンのカルボン酸認識
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩永優志・楠川 隆博
2. 発表標題 テトラフェニルエチレン骨格を有するジアミジンのホスホン酸認識
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大江真史・楠川 隆博
2. 発表標題 ジフェニルアントラセン骨格を有するジグアニジンのオキソ酸認識
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中川絢香・楠川 隆博
2. 発表標題 回転障害を有するテトラフェニルエチレンを基本骨格とするジアミジンの合成とカルボン酸認識
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上弘樹・楠川 隆博
2. 発表標題 テトラフェニルエチレン骨格を有する発散型ジアミジンのホスホン酸認識
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 植西亮太・辻本慎也・楠川 隆博
2. 発表標題 9-(ジフェニルメチレン)キサンテン骨格を有するジアミジンの合成
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島茜首・中川絢香・楠川 隆博
2. 発表標題 共役拡張型テトラアリーールエチレンを基本骨格とするジアミジンの合成
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山名一毅・星原佑基・楠川 隆博
2. 発表標題 凝集誘起発光を利用したテトラアミジンのカルボン酸認識
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大江真史・武良亮介・楠川 隆博
2. 発表標題 アントラセン骨格を有するグアニジンの合成とオキソ酸認識
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩永優志・テセマ イヨヴ アシェナフィ・楠川 隆博
2. 発表標題 テトラフェニルエチレン骨格を有するジアミジンのホスホン酸認識
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川絢香・楠川 隆博
2. 発表標題 回転障害を有するテトラフェニルエチレンを基本骨格とするジアミジンの合成
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島茜音・中川絢香・楠川 隆博
2. 発表標題 共役拡張型テトラアリアルエチレンを基本骨格とするジアミジンの合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山名一毅・星原佑基・楠川 隆博
2. 発表標題 凝集誘起発光を利用したテトラアミジンのオキソ酸認識
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口真穂・中川絢香・楠川 隆博
2. 発表標題 回転障害を有するテトラフェニルエチレンを基本骨格とするジアミジンのオキソ酸認識
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
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