

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06978

研究課題名(和文)ライソゾーム病の光化学治療を指向した近赤外光吸収色素の合成と機能開発

研究課題名(英文) Development of NIR-absorbing dye and molecular functions for the photochemical treatment of lysosome disease

研究代表者

神野 伸一郎 (Kamino, Shinichiro)

愛知学院大学・薬学部・教授

研究者番号：20537237

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)：研究代表者は、ライソゾーム病の光化学治療薬・治療法の開発を目指し、NIRを効率的に吸収する新たな有機色素を創製し、生体内の基質を物質変換する分子へ機能化する研究に取り組んできた。本研究を通じて以下の2つの新たな成果を得ることができた。[1] ポリメチン内包型ローダミン系色素 (Polymethine-embedded Rhodamine: PeR) の合成と分子機能開発, [2] 架橋型キサントレン系色素 (Bridged Xanthene: BX) の合成と分子機能開発

研究成果の学術的意義や社会的意義

NIRを利活用できる有機色素の創製の分子機能の開発は、診断と効果的な治療を同時に遂行するセラノスティクス薬剤の開発を進展させる上で学術的意義を有する。また近赤外分子技術を進展させていくことはライソゾーム病、代謝異常症やパーキンソン病など、生体代謝物が蓄積することで全身症状が現れる疾患の光化学治療薬・治療法へ応用可能であり、希少・難治性疾患研究の発展に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：We have been working on the development of Near-Infrared (NIR)-absorbing organic dyes for the application to phototherapy of lysosome disease. Through this project, we have succeeded in obtaining the two new results as shown below. [1] Synthesis of Polymethine-embedded Rhodamine and development of molecular function. [2] Synthesis of Bridged Xanthene and development of molecular function

研究分野：物理有機化学、光化学

キーワード：近赤外光 キサントレン ライソゾーム病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ライソゾーム病は、ライソゾームに局在する分解酵素が遺伝的に欠損や構造異常をきたした結果、分解されるべき古くなった脂質、糖脂質、タンパク質などの老廃物（基質）が蓄積されることで引き起こされる先天性代謝異常の難病である。種々の治療法が存在するが、薬剤の移行性や標的酵素に対する特異性の面から、病型や投薬開始時期で選択できる治療法や効果が限定されており、ひとつで複数の疾患や臨床症状に対して有効性を示す治療薬・治療法がないといった課題となっていた。一方、近赤外光 (Near-Infrared Light: NIR)は、生体組織に対する光損失を大幅に低減できるため、本波長域の光を利活用し、イメージング・治療機能を発現する π 共役分子の開発が期待されている。また NIR を吸収する分子は、超音響イメージングや光線力学療法の両方を行えるため、診断と効果的な治療を同時に遂行する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。

2. 研究の目的

本課題では、ライソゾーム病の光化学治療薬・治療法の開発を目指し、NIR を効率的に吸収する新たな有機色素を創製し、生体内の基質を物質変換する分子へ機能化することを目的とした。

3. 研究の方法

本課題では、新たな近赤外有機色素の創製と光レドックス触媒機能の創出を目指し、以下の2つのテーマについて取り組んだ。

[1] ポリメチン内包型ローダミン系色素 (Polymethine-embedded Rhodamine: PeR) の合成と分子機能開発

[2] 架橋型キサントレン系色素 (Bridged Xanthene: BX) の合成と分子機能開発

4. 研究成果

[1] ポリメチン内包型ローダミン系色素 (Polymethine-embedded Rhodamine: **PeR**) の合成と分子機能開発

ポリメチン内包型ローダミン系色素 (Polymethine-embedded Rhodamine: **PeR**) と命名した有機色素 **2** は、報告者がこれまで扱っているアミノベンゾピラノキサントレン系色素 (**1**)¹ の開発過程で見いだした近赤外有機色素である。即ち、ABPX をアセトン/水酸化ナトリウム水溶液に加えたところ、4 の 9 位に、アセトンエノラートが導入されることを明らかとした。そこで ABPX と MeMgBr との反応性について調べることで、PeR の高収率化を目指した反応条件の確立と、得られた各種誘導体について光物性の解析を行った。ジエチルアミノ基を有する **1** を基質とし、硫酸酸性条件下でエステル化を行いジエステル **1⁺⁺** を得た。**1⁺⁺** に対して室温条件下で MeMgBr 5 当量を作用させたところ、メチル基が導入された **2a** が得られた。**2a** の精製過程でトリフルオロ酢酸 (TFA) を用いたところカウンターアニオンの交換が起こり、**2a** が TFA 塩として単離できた。種々の反応条件を検討した結果、本反応は -78°C においても円滑に進行し、室温条件よりも短時間で精製できることが明らかとなった。そこで **1⁺⁺** を -78°C 、MeMgBr 5 当量の条件に付したところ、95% の収率で **2a** の TFA 塩が得られた (Fig. 1)。また種々のグリニャール試薬との反応性を調べた結果、methyl 基に加え、isopropyl 基、並びに tert-butyl 基が導入された誘導体 (**2a-2c**) が新たに得られ、アルキル基の構造が高くなるに従い、収率が低下することがわかった。

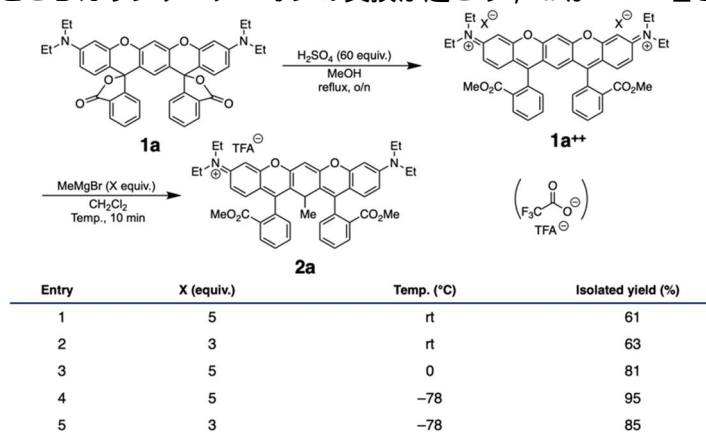


Fig. 1. Synthetic route of PeR.

続いて、**2a** のジクロロメタン中における光学的特性を調べた結果、678 nm に高いモル吸光係数 ($\epsilon = 89000$) を有する吸収が見られた。量子化学計算の結果、この吸収帯はキサントレン環を発色団とする HOMO-LUMO 遷移に由来することが明らかとなった。また **2a** のフロンティア軌道は、ポリメチンを内包した電子構造を有することが分かった。本結果を踏まえ、**2a** は求核試薬との反応によりポリメチン骨格を形成することで、 π 電子系の共役様式が、交差共役から線形共役に変化した結果、NIR 領域に大きく長波長化すると考えられた。

同様に窒素上の置換基が異なる誘導体 **2d-2f** を合成したところ、いずれも中程度以上の収率で目的物が得られた。これらの化合物について光物性の調査を行った。はじめにジクロロメタン中で吸収スペクトルを測定したところ、いずれも 645 nm 以上の波長領域に高いモル吸光係数を持つ吸収を示した。また吸収波長は **2f**, **2d**, **2a**, **2e** の順に長波長化し、アミノ基の電子供与性が大きくなるほど長波長側に吸収を持つことが明らかとなった。また種々溶媒における蛍光スペクトルを測定し、蛍光量子収率 (Φ_{fl}) を算出した。その結果、いずれの置換基を持つ **2** においてもジクロロメタン中の Φ_{fl} が最も高く、特に **2a**, **2e** においては 38% と近赤外蛍光色素の中でも高い Φ_{fl} を示した (Fig. 2)。一方で、高極性溶媒であるメタノール、アセトニトリル中では Φ_{fl} は低下した。

最後に **2a** を光触媒として酸化的 aza-Henry 反応の脱水素型クロスカップリング反応に適用した結果、炭素-炭素結合形成反応が効率よく進行することを見いだした。またカチオン性の本色素は光酸化力が強いことを見いだした。今後は、化合物の誘導化や反応手法の開発を推し進め、リポドシスに関わるトリグリセリドやスフィンゴ脂質、コレステロールなどの生体基質を誘導・分解する近赤外光分子技術の構築に取り組む予定である。

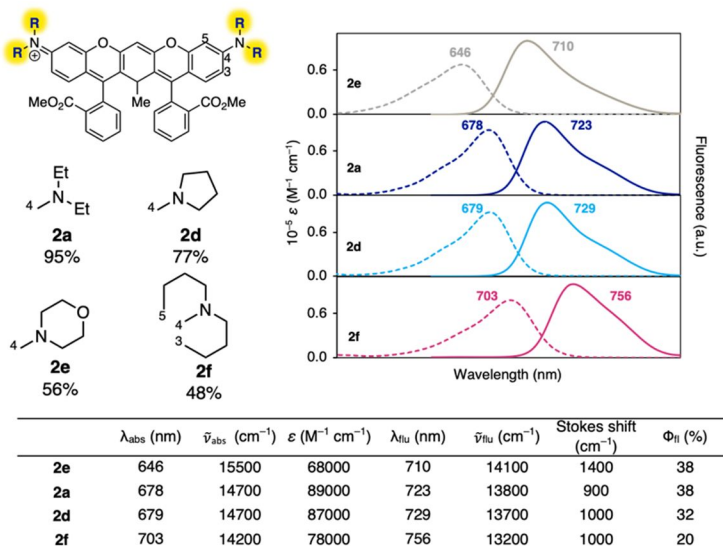


Fig. 2. Chemical structure of PeRs (**2a** and **2e-2g**). Absorption (broken line) and fluorescence emission (solid line) spectra of **2b** and **2e-2g**.

[2] 架橋型キサンテン系色素 (Bridged Xanthene: BX) の合成と分子機能開発

架橋型キサンテン系色素 (Bridged Xanthene: BX) と命名した近赤外吸収色素の合成と光レドックス触媒機能の開発に取り組んだ。その結果、可視光レドックス触媒として汎用されているエオシン Y (**3**) を濃硫酸中で加熱反応させることで、カルボン酸部位が架橋した構造をもつ架橋エオシン Y (Bridged Eosin Y: BEY) (**4**) を合成することに成功した。**4** の吸収スペクトルを測定した結果、**4** は **3** と比較して吸収極大波長が 160 nm 程度、長波長化シフトした近赤外吸収色素であることを見いだした。また分子の平面化によって、BEY では共役系が分子全体に拡張し、LUMO のエネルギーが EY に比べて安定化した結果、吸収波長が長波長化したことが DFT 計算により明らかとなるなど、光吸収性と色素構造の関係を解明した。近赤外光を吸収する **4** を光触媒とした芳香族ジアゾニウム塩のアリール化反応を検討した結果、光照射光源として、521 nm から 830 nm までの可視～近赤外域の光でも反応が効率よく進行することがわかった (Fig. 3)。上記の成果を踏まえ、**4** を光レドックス触媒とした新たな反応開発に引き続き取り組んだ。その結果、本光反応は、フランやピロールなどのヘテロアレン類に加え、ピレンなどの芳香族炭化水素類、特に Rhodamine B や Fluorescein をはじめとした可視域に強い光吸収を有するため、従来の可視光レドックス触媒分子では適用できなかった直接的アリール化を実現するなど、近赤外光を光反応に活用する優位性を示した。²

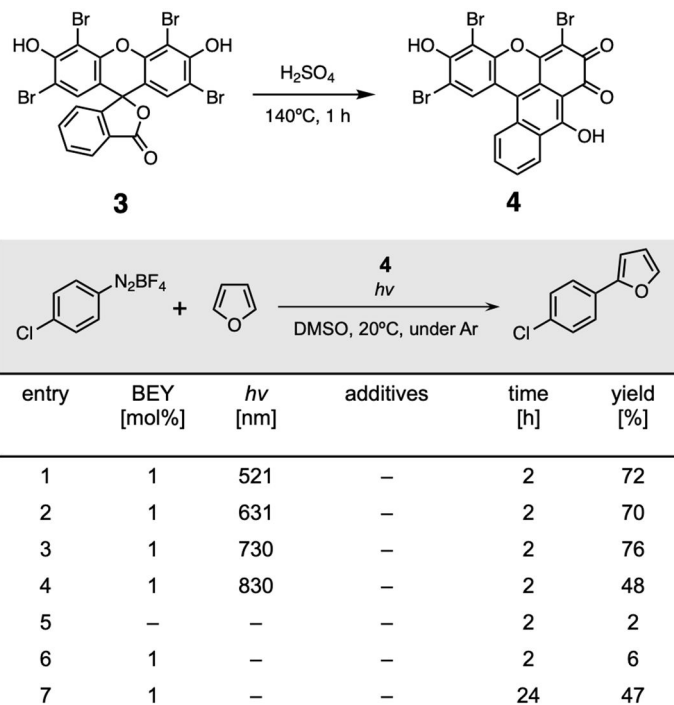


Fig. 3. Investigation of reaction condition in the arylation with aryl diazonium salt.

<引用文献>

1. Shinichiro Kamino, Masanobu Uchiyama, Xanthene-based functional dyes: towards new molecules operating in the near-infrared region, *Org. Biomol. Chem.*, **21**, 2458-2471 (2023).
2. Masaru Tanioka, Ayako Kuromiya, Rina Ueda, Tohru Obata, Atsuya Muranaka, Masanobu Uchiyama, Shinichiro Kamino, Bridged eosin Y: a visible and near-infrared photoredox catalyst, *Chem. Commun.*, **58**, 7825-7828 (2022).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Yamashiro Toshiki, Abe Takumi, Tanioka Masaru, Kamino Shinichiro, Sawada Daisuke	4. 巻 57
2. 論文標題 cis-3-Azido-2-methoxyindolines as safe and stable precursors to overcome the instability of fleeting 3-azidoindoles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 13381 ~ 13384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc06033c	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 Koga Natsumi, Tanioka Masaru, Kamino Shinichiro, Sawada Daisuke	4. 巻 27
2. 論文標題 Morpholine Substituted Rhodamine Analogue with Multi Configurational Switches for Optical Sensing of pH Gradient under Extreme Acidic Environments	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 3761 ~ 3765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202004254	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 Tanioka Masaru, Kuromiya Ayako, Ueda Rina, Obata Tohru, Muranaka Atsuya, Uchiyama Masanobu, Kamino Shinichiro	4. 巻 58
2. 論文標題 Bridged eosin Y: a visible and near-infrared photoredox catalyst	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 7825 ~ 7828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2cc02907c	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 Kamino Shinichiro, Uchiyama Masanobu	4. 巻 21
2. 論文標題 Xanthene-based functional dyes: towards new molecules operating in the near-infrared region	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic and Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2458 ~ 2471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ob02208g	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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森 みのり、谷岡 卓、中村 友香、小幡 徹、神野 伸一郎
2. 発表標題 分子内架橋口ドールの合成と近赤外光物性の解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（オンライン）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村まどか、上田梨奈、中村友香、小幡徹、谷岡卓、神野伸一郎
2. 発表標題 pHを蛍光スイッチとするトリフェニルメタン系色素の合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（オンライン）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 富田実里、谷岡卓、小幡徹、澤田大介、神野伸一郎
2. 発表標題 pH応答性を有する縮合型ローダミン系色素の合成とスピロ環開閉環反応
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（オンライン）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷岡卓、黒宮亜也子、小幡徹、村中厚哉、神野伸一郎
2. 発表標題 エオシン Y を分子内架橋した近赤外光レドックス触媒の合成とアリール化反応への応用
3. 学会等名 第47回 反応と合成の進歩シンポジウム（オンライン）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田 梨奈、谷岡 卓、中村 友香、小幡 徹、神野 伸一郎
2. 発表標題 pH 変化をスイッチとするトリフェニルメタン系色素の分子内環化反応に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会（広島）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田芽生，北村太地，氏木雅義，小幡徹，澤田大介，神野伸一郎
2. 発表標題 縮環型シアニン系蛍光色素の合成と光物性
3. 学会等名 第48回 反応と合成の進歩シンポジウム（千葉）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田梨奈，西村まどか，原田芽生，小幡徹，神野伸一郎
2. 発表標題 トリフェニルメタン系色素の分子内環化反応を利用したpH 応答性分子の開発
3. 学会等名 第48回 反応と合成の進歩シンポジウム（千葉）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田梨奈，西村まどか，中村友香，原田芽生，小幡徹，谷岡卓，神野伸一郎
2. 発表標題 分子内環化を蛍光のON-OFFスイッチとした pH 応答性分子の開発
3. 学会等名 第69回日本薬学会東海支部 総会・大会（名古屋）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田芽生, 上田梨奈, 小幡徹, 澤田大介, 神野 伸一郎
2. 発表標題 新規シアニン系色素の合成と光学的特性
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (札幌)
4. 発表年 2023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