

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月4日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22655033

研究課題名（和文） 逆ストークス蛍光発光を示す単分子色素の開発とその応用

研究課題名（英文） Development of the anti-Stokes fluorophore and its application

研究代表者

中條 善樹 (CHUJO YOSHIKI)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：70144128

研究成果の概要（和文）：アップコンバージョンを光医療へ応用することで、光照射の到達深度の向上が期待できる。この目的を達成するために、アップコンバージョンを行う水溶性発光体の開発を行った。 dendrimer 複合体に 537 nm の可視光を照射すると 380 nm から始まる発光が得られた。さらに、溶液の pH を変化させ、アップコンバージョン発光の強度が変化することも見出された。最後に、色素の濃度を調節することにより白色発光を取り出すことも達成した。これらの成果は、本研究の目標を十二分に満たすものである。

研究成果の概要（英文）：The dendrimer complex which can show triplet-triplet annihilation-supported upconversion from visible light to UV light in aqueous solutions was developed. The Pt complex of octaethylporphyrin as a sensitizer and anthracene as an emitter were accumulated into the water-soluble dendrimers, and triplet-triplet annihilation-supported upconversion can efficiently occur in the dendrimer complexes in water. In addition, the fluorescence intensities of the dendritic complexes showed significant dependency on pH. In addition, the influence on the efficiencies of the upconversion by oxygen under biological condition was investigated with the dendrimer complexes containing sensitizers and fluorophores. The emissions via TTA-supported upconversion were significantly depended on the dissolved oxygen (DO) concentrations. It was found from the evaluation of the quantum yields that the degree of the quenching to the triplet-excited states of the sensitizers and the fluorophore by oxygen was responsible for the upconversion efficiency. These data indicate that the environment-responsive upconversion in water can be realized. From these results, it can be said that the purposes of this project were fully accomplished.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	0	1,400,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	390,000	3,090,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：アップコンバージョン・三重項-三重項消滅・ dendrimer

1. 研究開始当初の背景

光反応は時空間を制御しながら反応を進行させ易い一方で、マトリックスの分解や励起光のエネルギーの減衰が起こる可能性がある。我々は、従来まで光が届かなかった部位で光反応を進行させるために、アップコンバージョンの利用を考えた(図1)。アップコンバージョンとは、長波長光を短波長に変換する技術である。アップコンバージョンを起こす色素を光反応剤と共存させることで、透過度の高い長波長光を励起光として用いることができるため、励起光の減衰を抑制できると考えられる。そして、特にアップコンバージョンを生理環境下で起こすことが可能となれば、低侵襲な光医療への利用につながると期待できる。

三重項-三重項消滅(TTA)を経由すると、連続光でもアップコンバージョンを起こすことが可能である。効率よくアップコンバージョンを起こすための分子を探索したところ、図2に示した増感剤(PtOEP)と発光色素であるアントラセンを用いると、有機溶媒中ではアップコンバージョンを起こすことができた。効率よく発光を得るためには関連する分子の集積が必要である。しかし、これらの分子は疎水性が高く、特に水中では非特異的凝集沈殿を生成してしまう。したがって、現在まで、水中で効果的に分子を配置するこ

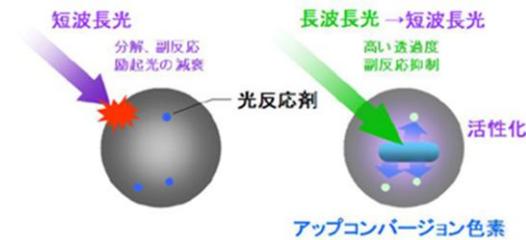


図1. アップコンバージョン色素による生体深部での光駆動薬の活性化。

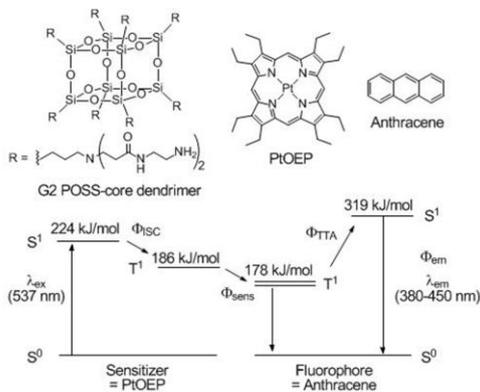


図2. 本研究で見出された三重項-三重項消滅経路のアップコンバージョンを起こす分子の構造とエネルギー準位図。

とは達成されておらず、したがってアップコンバージョンも観測されたことが無かった。

2. 研究の目的

本研究では、まず、長波長光を短波長光に変換するというアップコンバージョン現象を水中で起こすことを目指す。特に、レーザー光を用いずに連続光でアップコンバージョンを起こすことについて検討する。以上の成果をさらに発展させるために、アップコンバージョンの環境依存性や高効率化について知見の収集を行う。また、材料としての利用という観点から、白色発光色素の開発も行う。

3. 研究の方法

pH 7 のリン酸緩衝液中において、増感剤として PtOEP、発光物質としてアントラセンを修飾 dendrimer (G2 POSS 核 dendrimer) に内包化することで複合体を形成させた。そこに 537 nm の可視光を照射すると 380 nm から始まるアントラセン由来の蛍光発光が得られた。(図3) さらに、溶液の pH や溶存酸素量など、周囲の環境に応答したアップコンバージョンを起こすことも分かった。この原因として、pH 変化に伴いポルフィリンの内包量が変化し、三重項の生成効率が増加したことを示す結果を得た。

図4はデモンストレーションとして緑のレーザーポインターの光が高エネルギーの紫外光に変換されている。実際はさらに図3のように、レーザー光を必要とせずにアップコ

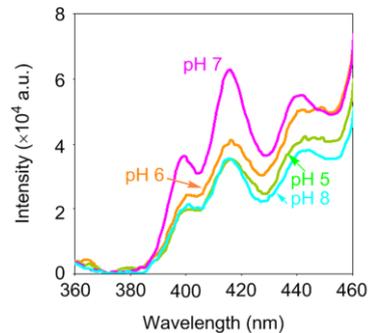


図3. 溶液の pH に応答した 537 nm の励起光からのアップコンバージョン。

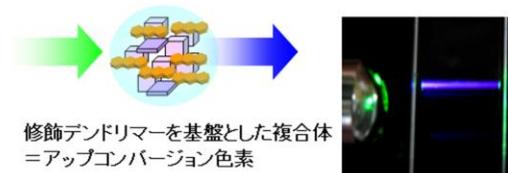


図4. デンドリマー型複合体による可視光の紫外光へのアップコンバージョン。

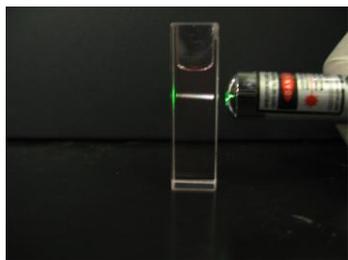


図 5. アップコンバージョンによる白色レーザー。

ンバージョンを達成した。このことから、本研究の基盤技術を確立できたといえる。

次に、溶液の組成を調整することで、白色発光を得ることができた (図 5)。アントラセンの青色と PtOEP の赤色の発光が同時に得られることで、人間の目には白色と感じられる。この結果から、アップコンバージョンを用いた高効率な有機発光素子の開発が期待できる。

アップコンバージョンの入射光と発光色の調節のための実験を行った (図 6)。増感剤としては白金とパラジウムのオクタエチルポルフィリン錯体を用い、発光色素としてアントラセンとペリレンを用い比較検討を行った。まず、アントラセンを用いた場合、青紫色の発光が得られた。一方、ペリレンの場合、青緑色の発光が得られた (図 7)。このことから発光色の調節が可能であることが分かった。次に増感剤について調べたところ、

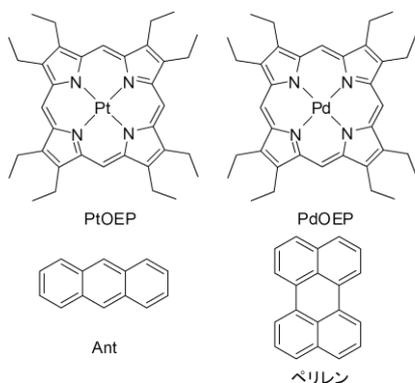


図 6. 発光色素の調節のために用いた分子。

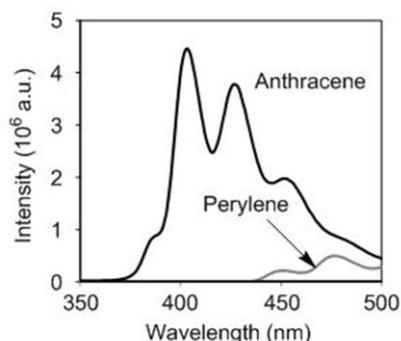


図 7. アップコンバージョンの発光色調整。

パラジウム錯体では 30 nm ほど長波長光による励起が可能であった。このことは励起光の長波長化として有用な知見である。しかし、ポルフィリン錯体は Soret 帯と呼ばれる強い発光を 400 nm 以前に持ち、パラジウム錯体では特にアップコンバージョン発光の再吸収が観られ、結果として大幅な発光効率の低下につながった。

4. 研究成果

PtOEP とアントラセンを用いることで可視光を紫外光までアップコンバージョンを行うことに成功した。また、 dendrimer 内部にこれらの分子を内包化し、効果的に集積することで水中においてアップコンバージョンを起こすことに初めて成功した。さらに、アップコンバージョンの効率は様々な環境因子によって制御可能であることを見出した。また、溶液の濃度を調節することで白色レーザーを得ることができた。これらの結果は本研究目標を十二分に達成できたことを示している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文 (査読有)] (計 18 件)

- ① Synthesis of π -Conjugated Polymers Containing Aminoquinoline-Borafluorene Complexes in the Main-Chain
Tokoro, Y.; Nagai, A.; Tanaka, K.; Chujo, Y.
Macromol. Rapid Commun. in press. DOI: 10.1002/marc.201100773
- ② Advanced Functional Materials Based on Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane (POSS)
Tanaka, K.; Chujo, Y.
J. Mater. Chem. **2012**, *22*, 1733-1746. DOI: 10.1039/c1jm14231c
- ③ Enhancements of Optical Properties of Dyes for Bioprobes by Freezing Effect of Molecular Motion using POSS-core Dendrimers
Tanaka, K.; Jeon, J.-H.; Inafuku, K.; Chujo, Y.
Bioorg. Med. Chem. **2012**, *20*, 915-919. DOI: 10.1039/c1ob06630g
- ④ Heavy Metal-Free ^{19}F NMR Probes for Quantitative Measurements of Glutathione Reductase Activity Using Silica Nanoparticles as a Signal Quencher
Tanaka, K.; Kitamura, N.; Chujo, Y.
Bioorg. Med. Chem. **2012**, *20*, 96-100.

- DOI: 10.1016/j.bmc.2011.11.026
- ⑤ Enhancement of Affinity in Molecular Recognition via Hydrogen Bonds by POSS-Core Dendrimer and Its Application for Selective Complex Formation between Guanosine Triphosphate and 1,8-Naphthyridine Derivatives
Tanaka, K.; Murakami, M.; Jeon, J.-H.; Chujo, Y.
Org. Biomol. Chem. **2012**, *10*, 90-95. DOI: 10.1039/c1ob06630g
- ⑥ Tuning of Interparticle Distances between Imidazolium-Modified Gold Nanoparticles in Dispersive Clusters via Anion Exchange
Miyoshi, E.; Naka, K.; Tanaka, K.; Narita, A.; Chujo, Y.
Colloids Surf., A **2011**, *390*, 126-133. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2011.09.016
- ⑦ Thermodynamic Study of POSS-Based Ionic Liquids with Various Numbers of Ion Pairs
Tanaka, K.; Ishiguro, F.; Chujo, Y.
Polym. J. **2011**, *43*, 708-713. DOI: 10.1038/pj.2011.54
- ⑧ Reductive Glutathione-Responsive Molecular Release Using Water-Soluble POSS Network Polymers
Tanaka, K.; Ohashi, W.; Kitamura, N.; Chujo, Y.
Bull. Chem. Soc. Jpn **2011**, *84*, 612-616. DOI: 10.1246/bcsj.20110032
- ⑨ Conductivity Regulation of the Mixed-Valence Tetrathiafulvalene Nanowire/Poly(methyl methacrylate) Composites Using Heterogeneous Tetrathiafulvalene Derivatives
Tanaka, K.; Matsumoto, T.; Ishiguro, F.; Chujo, Y.
J. Mater. Chem. **2011**, *21*, 9603-9607. DOI: 10.1039/c1jm11161b
- ⑩ Arsonic Acid-Presenting Superparamagnetic Iron Oxide for pH-Responsive Aggregation under Slight Acidic Conditions
Minehara, H.; Naka, K.; Tanaka, K.; Narita, A.; Chujo, Y.
Bioorg. Med. Chem. **2011**, *19*, 2282-2286. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.02.027
- ⑪ Bi-Modal Quantitative Monitoring for Enzymatic Activity with Simultaneous Signal Increases in ¹⁹F NMR and Fluorescence Using Silica Nanoparticle-Based Molecular Probes
Tanaka, K.; Kitamura, N.; Chujo, Y.
Bioconjugate Chem. **2011**, *22*, 1484-1490. DOI: 10.1021/bc100381x
- ⑫ POSS Ionic Liquid
Tanaka, K.; Ishiguro, F.; Chujo, Y.
J. Am. Chem. Soc. **2010**, *132*, 17649-17651. DOI: 10.1021/ja105631j
- ⑬ Side-Chain Effect of Octa-Substituted POSS Fillers on Refraction in Polymer Composites
Tanaka, K.; Adachi, S.; Chujo, Y.
J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. **2010**, *48*, 5712-5717. DOI: 10.1002/pola.24370
- ⑭ Biodegradable Main-Chain Phosphate-Caged Fluorescein Polymers for the Evaluation of Enzymatic Activity
Tanaka, K.; Kitamura, N.; Chujo, Y.
Macromolecules **2010**, *43*, 6180-6184. DOI: 10.1021/ma1009066
- ⑮ Preparation for Highly-Sensitive MRI Contrast Agents Using Core/Shell Type Nanoparticles Consisted of Multiple SPIO Cores with Thin Silica Coating
Tanaka, K.; Narita, A.; Kitamura, N.; Uchiyama, W.; Morita, M.; Inubushi, T.; Chujo, Y.
Langmuir **2010**, *26*, 11759-11762. DOI: 10.1021/la1015077
- ⑯ Environment-Responsive Upconversion Based on Dendrimer-Supported Efficient Triplet-Triplet Annihilation in Aqueous Media
Tanaka, K.; Inafuku, K.; Chujo, Y.
Chem. Commun. **2010**, *46*, 4378-4380. DOI: 10.1039/c0cc00266f
- ⑰ Facile Preparation of Concentration-Gradient Materials with Radical Cation and the Mixed-Valence State of Tetrathiafulvalene in Conventional Polymer Films
Tanaka, K.; Ishiguro, F.; Chujo, Y.
Langmuir **2010**, *26*, 10254-10258. DOI: 10.1021/la100431k
- ⑱ Photo-Induced Radical Generation and Self-Assembly of TTF into the Mixed-Valence State in the Poly(vinyl chloride) Film under UV Irradiation
Tanaka, K.; Ishiguro, F.; Chujo, Y.
Langmuir **2010**, *26*, 1152-1156. DOI: 10.1021/la902246z

[学会発表] (計 7 件)

- ① 2011 年 10 月 18 日
高分子材料を基盤とした定量的 MRI/光学プローブの開発
田中一生・中條善樹、最先端研究開発支

- 援プログラム・"Nano"イメージング・シンポジウム、放射線医学総合研究所
- ② 2011年9月7日
Construction of POSS-based functional materials for monitoring biological events
Kazuo Tanaka, Yoshiki Chujo、第14回アジア化学会議 (14th ACC)、タイ
- ③ 2011年6月10日
高分子材料を基盤とした定量的MRI/光学プローブの分子設計
田中一生・中條善樹、第27回日本DDS学会学術集会、東京大学
- ④ 2011年5月26日
POSSを基盤とした新規機能性光学材料の構築
Development of Functional Optical Materials Based on POSS
田中一生・中條善樹、第60回高分子学会年次大会、大阪
- ⑤ 2011年3月17日
Construction of functional molecular imaging probes for quantitative analysis of biological events
Kazuo Tanaka, Yoshiki Chujo, International Conference on Biomaterials Science 2011 (ICBS2011), 筑波
- ⑥ 2010年12月18日
Construction of MRI contrast agents using nanobuilding blocks, dendrimers, polymers, and nanoparticles, for the quantitative analysis of biological events
Kazuo Tanaka, Yoshiki Chujo, PACIFICHEM2010, Hawaii, USA
- ⑦ 2010年7月16日
ナノビルディングブロックを基盤とした分子イメージング剤の合理的設計
Rational Designing for Molecular Imaging Probes Based on Nanobuilding Blocks
田中一生・中條善樹、第56回高分子研究発表会(神戸)、神戸

[図書] (計1件)

- ① 田中一生・中條善樹、シーエムシー出版、ヘテロ元素の特性を活かした新機能材料、かご型シルセスキオキサンを基盤とした機能性材料、2010、124
http://www.cmcbooks.co.jp/products/detail.php?product_id=3295

[その他]

ホームページ等

<http://chujo.synchem.kyoto-u.ac.jp/index.cgi?page=%C5%C4%C3%E6%B0%EC%CO%B8%BD%>

F5%B6%B5%A4%CE%B6%C8%CO%D3%A5%EA%A5%B9%A5%C8

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中條 善樹 (CHUJO YOSHIKI)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：70144128