

公益財団法人矢崎科学技術振興記念財団
奨励研究助成 成果報告書

公益財団法人矢崎科学技術振興記念財団
理事長 殿

研究助成期間終了にあたり、下記の通り成果を報告します。

2025 年 4 月 28 日

氏名 大石 雄基

所属 富山大学 学術研究部 薬学・和漢系

職位 講師

1. 申請研究の題目

ロタキサン型近赤外吸収色素の創成と応用

2. 研究の目的

近赤外領域（700~2000 nm）の波長は「生体の窓」と呼ばれ、生体分子によって光が遮られないことから、生体での利用に適している。しかし、この領域に吸収を示す色素は広い疎水面を持つ場合が多く、水溶性に問題が生じることが多い。また、近赤外領域のエネルギーは水分子へのエネルギー移動を起こしやすいため、水中で本来の機能を発現させることは難しい。

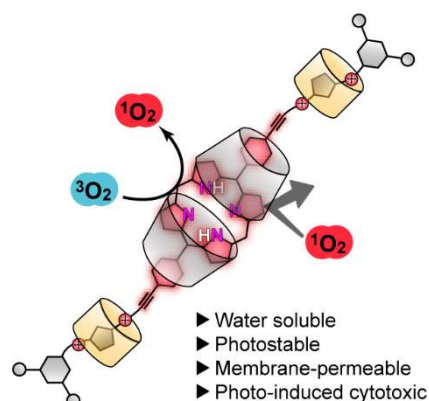
これらの課題を解決する汎用的な戦略を創出することを目指し、本研究では可視光領域に透明なシクロデキストリン（CD）内に近赤外吸収色素を封止するロタキサン化戦略の確立を進めた。CD の封止によって内部の色素骨格と外部環境が遮断されるため、近赤外吸収色素は高い水溶性を示すと期待される。さらに、外部の水分子と内部の色素との距離が離れるため、水分子へのエネルギー移動を抑制できると考えた。これらの仮説に基づき、本研究ではロタキサン型近赤外吸収色素を実際に開発し、その有用性の実証を目指した。

3. 研究の内容

・ポルフィリン系色素封止ロタキサン型光増感剤の開発

ポルフィリン系色素は光励起によって活性酸素を発生させる増感剤として機能することが知られており、がんの光治療へと応用されている。既存の光治療に利用される増感剤レザフィリンは、高い水溶性と近赤外領域の吸収を持つものの、安定性や細胞膜透過性に課題が残っていた。

今回、既存薬の抱えるこれらの問題点を解決すべく、ポルフィリン系色素を封止したロタキサン型光増感剤を開発した。協調的捕捉戦略により、二成分のシクロデキストリンで封止したロタキサンを高収率で合成できた。合成したロタキサンは高い水溶性を示し、既存薬と同程度の高い活性酸素発生効率を示した。さらに、封止前と比較して安定性が顕著に向上していた。本ロタキサンの薬効を HeLa 細胞を用いて評価したところ、既存薬の 50 分の 1 の量で細胞死を誘導できた。これらの結果から、ロタキサン化戦略が光治療薬の創製に貢献できることが示された。

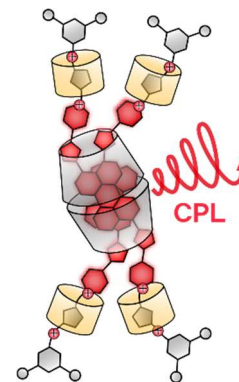


・二成分のドナー・アクセプター型色素を封止したロタキサン型円偏光発光色素の開発

円偏光発光 (CPL) とは、左右の円偏光の発光強度に差が生じる発光現象であり、CPL を示す物質は次代のキラル光学材料への応用が期待される。近年、有機 CPL 色素の開発研究は隆盛を極めており、緻密な分子設計を基に設計されたキラルな発光色素が高い円偏光異方性を示すことが明らかとなってきた。しかし、その多くの合成では、キラルカラムによる光学分割を必須としており、優れた CPL 色素を簡便

に合成する手法は確立されていない。そこで本研究では、ロタキサン化戦略が簡便に CPL 色素を創製する手法となり得るのではないかと考えた。キラルな CD の内孔に色素を二成分封止することで、色素どうしがキラルにねじれた形で近接し、高い異方性の CPL を放射すると期待した。

長波長領域に吸収帯を持つドナー・アクセプター型の色素と空孔の大きな γ -CD を用いてロタキサン化を行ったところ、収率良く二成分の色素を封止したロタキサンを合成できた。本ロタキサンは、近赤外領域に CPL を放射し、その異方性は既存の近赤外 CPL 色素の中でも非常に高かった。さらに、封止前の色素と比較して高い発光効率と安定性を示すことも確認された。これらの結果から、ロタキサン化戦略が CPL 色素の開発にも貢献できることが示された。



4. 研究の成果と結論、今後の課題

本研究では、二種の近赤外領域に吸収を有するロタキサン型色素の開発に成功した。ポルフィリン系色素を封止したロタキサンは水中で高い水溶性・活性酸素発生効率・安定性を示し、がんの光治療用薬剤としての有効性が示された。二成分の色素を封止したロタキサン型色素は極めて高い異方性の近赤外円偏光発光を示し、次世代発光材料やイメージングへの応用が期待される。以上の結果から、色素のロタキサン化戦略は近赤外吸収色素の有効な活用法を開拓できることを明らかにできた。今後は、内部の色素やシクロデキストリンの改良を進め、ロタキサン型近赤外吸収色素の実用を目指していきたい。

5. 成果の価値

5-1. 学術的価値

近赤外吸収色素の開発研究では、溶解性の改善や波長の長波長化など改良すべき課題が多く残っているが、その合成や精製が難しいためにまだ解決できていなかった。本研究で開拓したロタキサン化戦略がこれらの課題を解決するブレークスルーとなる可能性を秘めており、有機合成化学・超分子化学・光化学分野が融合した新しい学術の芽生えが期待される。また、創製されるロタキサン型近赤外吸収色素は、これまでに難しかった生体深部の治療やイメージングを可能にし、医学・生理学分野の研究の発展に貢献できる。

5-2. 社会的価値

近赤外吸収色素は生体への応用だけではなく、近赤外光の高い透過性を活かしたリソグラフィ技術や、肉眼では感知できない性質を利用したセキュリティインク、近赤外光を有効活用するための太陽光発電など、様々な光学分野への応用が期待されている。本研究で開拓したロタキサン化戦略は近赤外吸収色素誘導化の汎用的な手法として利用でき、幅広い分野での材料開発に貢献できる。さらに、ロタキサン型色素は有機分子のみから構成されるため、レアメタルを必要とせず、循環型社会を支える次代の材料として期待される。

6. 研究成果

・「研究論文(原著)」

Ohishi, Y.; Ichikawa, T.; Yokoyama, S.; Yamashita, J.; Iwamura, M.; Nozaki, K.; Zhou, Y.; Chiba, J.; Inouye, M. Water-soluble rotaxane-type porphyrin dyes as a highly membrane-permeable and durable photosensitizer suitable for photodynamic therapy. *ACS Appl. Bio Mater.*, 7, 6656-6664 (2024).

以上