近赤外光で駆動する超分子光増感剤の開発とセラノスティクスへの展開

重　光　　孟*

Development of Supramolecular Photosensitizers Driven by Near-infrared Light and Their Application to Theranostics

Hajime SHIGEMITSU*

Photodynamic therapy (PDT) is a minimally invasive cancer treatment that uses light-activated photosensitizers to generate reactive oxygen species and selectively destroy tumor tissues. However, conventional PDT is limited to superficial lesions due to the poor tissue penetration of visible light. To overcome this, near-infrared (NIR) photosensitizers have been developed, but further improvement in light absorption and photosensitization efficiency is required for deep-tissue applications. In this study, we developed a supramolecular NIR photosensitizer based on an amphiphilic phosphorhodamine derivative, PR-Et-C18, which self-assembles in water to form J-aggregates with enhanced optical properties. Comparative analysis with a non-assembling analog, PR-Et-C2, revealed that PR-Et-C18 exhibits red-shifted absorption and quenched fluorescence in water, indicating supramolecular assembly formation. The assembled PR-Et-C18 demonstrated over 1000-fold higher photosensitization activity compared to PR-Et-C2, as confirmed by ABDA degradation experiments. Mechanistic studies using ESR spectroscopy revealed that the enhanced activity originates from charge-separated states within the assemblies, leading to superoxide generation without singlet oxygen formation. Furthermore, PDT experiments using melanoma-derived cells showed effective therapeutic outcomes. Our results highlight the potential of supramolecular assembly-based design to overcome current limitations of PDT and offer a promising strategy toward deep-tissue phototherapy and theranostic applications.

1．研究背景・本研究の戦略

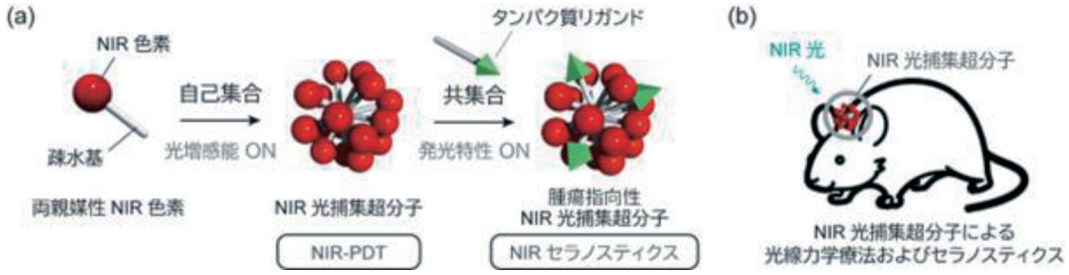

図 1　本研究概要：(a) NIR 色素の自己集合による光増感能を有する光捕集超分子の創製とセラノスティクスへの展開および (b) 脳などの生体深部における PDT・セラノスティクス．

最先端の診断や高度な治療法が数多く創出されているにも関わらず，癌は依然として日本人の死因トップである．癌治療においては，外科的治療や抗癌剤が主流であるが，いずれも患者への負担は大きく，低侵襲な治療法が求められている．光線力学療法（PDT: Photodynamic therapy）は，光を特定の化合物に照射することで発生する活性酸素を利用して病巣を破壊する治療法である．PDT は，外科的手術を必要とせず，光増感剤と光照射による病巣の選択的かつ低侵襲な治療が可能であるため，大きな注目を集めている．これまでに，PDT は皮膚癌などの治療に利用され，良好な効果を示してきたが，生体透過性が低い可視光を利用しているため，その適応は生体表層の疾病に限定されている．そのため，生体深部における PDT の実現を目指し，『生体の窓』と呼ばれる生体透過性の高い近赤外領域（700–1000 nm（NIR: Near-Infrared））の光を効率よく吸収できる光増感剤の開発が活発に行われている．しかしながら，依然として光利用効率や標的破壊能が低く，生体表層での疾病治療に限定されている．このような背景から，脳内部などの生体深部における PDT を実現するた

2025 年 2 月 21 日　受理
* 豊田理研スカラー
大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻

めには『光吸収特性』や『光増感能』などの更なる機能向上が必須である．しかしながら，PDT特性を示すNIR化合物の設計・開発は成熟しつつあり，『分子修飾以外の新規アプローチ』を開拓する必要がある．本研究では『近赤する超分子光増感剤の開発とセラノスティクスへの展開』を目的とした．水溶性有機色素を自己集合させることでNIR光を高効率で捕集可能なナノマテリアルを創出し，高感度な光医療を実現して，脳などの生体深部における疾病の治療法確立を目指す．この超分子を利用して，脳などの生体深部におけるPDTを実現する（図１）．さらに超分子の光学特性を理解・制御し，光増感能および発光性を同時に発現させ，診断と治療を同時に可能な『セラノスティクス』への展開を目指した．

２．ホスファローダミンを基盤とする超分子集合体の創製と光物性

これまでに当研究室では，ローダミンやシアニンといったイオン性の色素を用いた超分子光触媒を見出している[1)]．この超分子触媒は，色素分子が水中で集合体を形成することで光触媒活性を獲得する．ローダミンは一般的な親水性有機色素であり，高いモル吸光係数や量子収率，光安定性を示し，優れた光学特性を有し，キサンテン骨格を母骨格とし，化学修飾によって吸収波長や蛍光波長などが変化させることが可能であることからこれまでに様々なローダミン分子が合成されている．

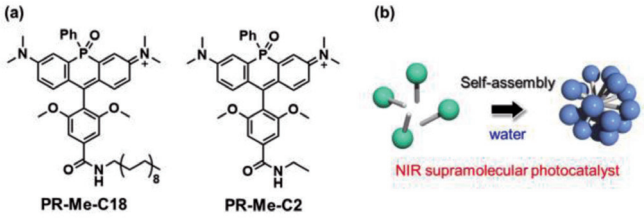

図２（a）NIR色素の化学構造および（b）超分子光増感剤の模式図．

本研究では，NIR光吸収色素としてPRを選択し，オクタデシル基を修飾した両親媒性のPR-Et-C18（図2）を設計・合成した．ホスファキサンテン環のπ^*-σ^*軌道間相互作用やホスフィンオキシドの電子求引性がLUMO準位を低下させ，HOMO/LUMOギャップを狭めることでNIR光を吸収可能にする．また，メトキシ基は電荷分離後にキサンテン環の9位に局在するラジカル種を立体的に保護し，安定性を向上させる．さらに，オクタデシル基の疎水性相互作用によって水中での超分子集合体形成が期待できる．比較化合物として炭素鎖が短く，超分子集合体を形成しないと考えられるPR-Et-C2を用いた．

良溶媒であるDMSO中ではPR-Et-C2とPR-Et-C18はそれぞれ713 nmと712 nmに極大吸収波長をもつ類似した吸収スペクトルを示した．また，730 nm付近にピークトップをもつ蛍光スペクトルを示し，概形がよく一致していた．このことから，2つの色素が単分子状態で類似した光物性を有し，会合・非会合状態の比較に適した分子ペアであることが分かった．一方で水中では，PR-Et-C2ではDMSO中とほぼ同様の吸収および蛍光スペクトルが見られたに対し，PR-Et-C18では極大吸収波長が712から716 nmへレッドシフトし，スペクトルがブロードニングした．また，蛍光強度が減少した．これらの結果はPR-Et-C18が水中で会合し，遷移双極子モーメントがhead-to-tail型に配列したJ会合体を形成していることが示唆された．

３．ホスファローダミンを基盤とする超分子集合体の光増感特性およびPDT評価

PR-Et-C18が会合体を形成することで光増感特性の向上を期待した．触媒活性評価にはアントラセン誘導体であるABDAを用いた．測定の結果，PR-Et-C2ではABDA由来の蛍光がほとんど減少しなかったのに対し，PR-Et-C18では顕著な減少が見られた．430 nmにおける消光から反応速度定数を算出した結果，PR-Et-C2では2.8×10^{-3} min^{-1}であったのに対し，PR-Me-C18では3.0 min^{-1}となり，反応速度が1078倍向上していることが分かった．このことから，超分子集合体形成によって光触媒活性を獲得したことが示された．さらに，光触媒活性の発現機構の解明に着手した．その結果，分子集合による光触媒機構は，PR-Et-C18と同様に電荷分離状態を形成していると考えられたる．そこで，本項では電子スピン共鳴（ESR）測定やタンパク質を用いた吸収スペクトル測定によって反応機構の解明を行った．まずは，一重項酸素トラップ剤である4-hydroxy-2,2,6,6,-tetramethylpiperidine（4-OH-TEMP）およびスーパーオキシドトラップ剤である3-carboxy-2,2,5,5-tetramethylpyrrolin-1-hydroxide（CPH）を用いたESR測定によって反応機構の解明を行った結果，4-OH-TEMPとPR-Et-C18を混合させた溶液では，ESRシグナルが観測されなかった一方，CPHとPR-Et-C18を混合させた溶液では明確なシグナルが検出された．この結果から，PR-Et-C18が集合体を形成することで電荷分離状態が生じ，スーパーオキシドを生成していると考えられる．また，他のエネルギー状態を経ることなく電荷分離状態を形成することが明らかになった．これらを用いて，メラノーマ由来の細胞でのPDTを検討した結果，良好なPDT効果を示すことも明らかにした．現在，モデルマウスを用いた生体レベルでの実験を実施している．

REFERENCE

1)　H. Shigemitsu, K. Ohkubo, K. Sato, A. Bunno, T. Mori, Y. Osakada, M. Fujitsuka, T. Kida, *JACS Au*, **2** (2022) 1472.