

# コア・シェル型超分子光増感剤による次世代低侵襲フォトメディシンの開拓

重光 孟<sup>\*1,2</sup> 佐藤 和秀<sup>\*3</sup>

## Development of Next-generation Minimally Invasive Photomedicine Based on Core-shell Supramolecular Photosensitizers

Hajime SHIGEMITSU<sup>\*1,2</sup> and Kazuhide SATO<sup>\*3</sup>

Photodynamic therapy offers a minimally invasive strategy for disease treatment; however, conventional photosensitizers often suffer from limited stability and insufficient activity in complex biological environments. In this study, we report the development of a core-shell type supramolecular photosensitizer designed to achieve enhanced photodynamic performance and improved biological compatibility. The system is constructed through spontaneous molecular assembly, forming a hierarchical structure that integrates photophysical functionality with structural robustness. This supramolecular architecture enables efficient light harvesting, promoted charge separation, and sustained reactive species generation under physiological conditions. Furthermore, the core-shell configuration enhances stability in aqueous media and facilitates effective interaction with biological targets. As a result, the developed system demonstrates improved photodynamic activity and potential for low-invasive therapeutic applications. This work provides a new design strategy for next-generation photomedicine based on supramolecular organization and offers a promising platform for future biomedical and therapeutic developments.

### 1. 研究背景と目的

光線力学療法 (PDT) は、腫瘍などの疾患部位に光増感剤 (PS) を投与し、光照射によって活性酸素種 (ROS) を発生させることで疾患要因を破壊する治療法である。PDTは、選択的かつ低侵襲な治療法として近年大きな注目を集めている。しかしながら、腫瘍周辺部は低酸素環境であることが多く、ROSの生成効率が低下するため、PDTの治療効果は著しく制限される。これは、有機低分子PSの多くが、エネルギー移動によって酸素のみを活性化する Type II 機構に基づいていることに起因する。

一方、電子移動によって活性ラジカル種を生成する Type I PS は、低酸素環境下においても有効に機能することが報告されており、近年注目を集めている。<sup>1,2</sup> しかしながら、Type I PS で生成されるラジカル種は一般に不安定であり、その光増感効果が一過性にとどまる点が課題となっている。これまでに当研究室では、ローダミンやフルオレセインなどのイオン性有機色素を自己集合させ、光照射によって誘起される電荷分離状態を利用し、Type I 超分子光増感剤 (SPS) を開発してきた<sup>3,4</sup>。しかし、これらの SPS も十分なラジカル安定性を有しておらず、持続的な光増感活性を示すには至らなかった。

そこで本研究では、高いラジカル安定性と可逆的なレドックス特性を有するカルベニウム色素であるジメトキシキノクリジン ( $\text{DMQA}^+$ ) に着目し、持続的な光レドックス反応が可能な SPS の開発を目的とした (図1)。 $\text{DMQA}^+$  は自己集合することで長寿命の電荷分離状態を形成し、がん細胞内部において酸素に依存しない持続的なラジカル生成を介し

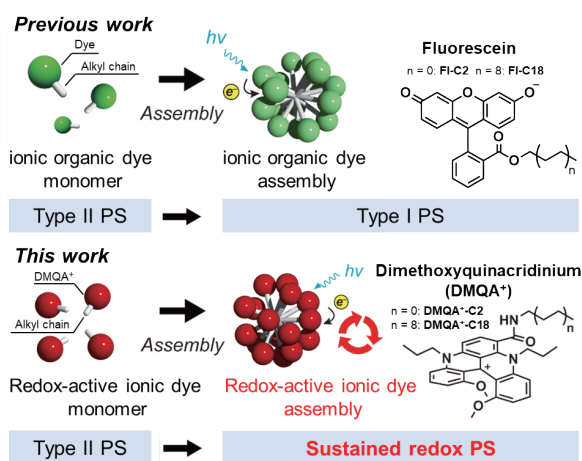


図1  $\text{DMQA}^+\text{-C2}$  および  $\text{DMQA}^+\text{-C18}$  の化学構造と、自己集合誘起電荷分離により Type I 光増感および持続型レドックス PDT を実現する超分子光増感戦略の模式図。

2026年2月27日 受理

豊田理研スカラー共同研究 Phase1

\*1 物質・材料研究機構高分子・バイオ材料研究センター

\*2 大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻

\*3 名古屋大学医学系研究科・高等研究院

た、『人工的レドックスサイクル』を構築できることから、酸化還元恒常性の破壊によって細胞死を誘導することが期待される。本研究では、**DMQA<sup>+</sup>**にオクタデシル基を修飾した両親媒性分子**DMQA<sup>+</sup>-C18**が水中で超分子集合体を形成し、Type I PSとしての持続的なPDT効果を示すことを見出した。また、単分子状態で存在する親水性**DMQA<sup>+</sup>-C2**と比較してPDT効果が劇的に向上することを実証した。<sup>5</sup>

## 2. 研究成果

水中での会合挙動を評価するために、**DMQA<sup>+</sup>-C2** および **DMQA<sup>+</sup>-C18** の光吸収および蛍光スペクトル測定を行った。**DMQA<sup>+</sup>-C2** と比較して、**DMQA<sup>+</sup>-C18** では吸光度が低下し、また、**DMQA<sup>+</sup>-C2** で観測された 663 nm の発光が **DMQA<sup>+</sup>-C18** では大きく減少しており、**DMQA<sup>+</sup>-C18** の自己集合が示唆された (図 2a, b)。TEM (透過型電子顕微鏡) 観察および DLS (動的光散乱法) 測定により、**DMQA<sup>+</sup>-C18** は直径約 5 nm の球状会合体を形成していることが明らかとなった (図 2c)。

また、会合体形成が光増感機構に与える影響を ESR (電子スピン共鳴) 測定で評価した結果、**DMQA<sup>+</sup>-C2** は光照射により一重項酸素のみを生成したのに対し、**DMQA<sup>+</sup>-C18** は一重項酸素に加えスーパーオキシドを発生し、Type I の機構が発現することが明らかとなった。過渡吸収スペクトル測定から、**DMQA<sup>+</sup>-C18** は自己集合によりミリ秒オーダーの長寿命なラジカル種 (**DMQA<sup>+</sup>·/DMQA<sup>2+</sup>·**) を生成し、持続的なレドックス活性を有することが示唆された。実際、細胞内還元剤の NADH (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) 存在下で光照射を行うと NADH を効率的に枯渇させた (図 2d)。この際、**DMQA<sup>+</sup>-C2** 自身の吸光度 ( $\lambda_{\text{abs}}$ : 460 nm) は維持されており、光レドックスサイクルによって自身は分解されことなく触媒的に反応が進行することが実証された。

PC9 細胞 (ヒト腺がん細胞) に対する **DMQA<sup>+</sup>-C2** と **DMQA<sup>+</sup>-C18** の PDT 効果を評価したところ、低酸素環境下 (3% O<sub>2</sub>) で **DMQA<sup>+</sup>-C2** はほとんど細胞毒性を示さなかった (細胞生存率 99%) のに対して、**DMQA<sup>+</sup>-C18** は高い光毒性 (細胞生存率 30%) を示した (図 2e)。さらに、担がんマウスへの局所投与実験を行った結果、**DMQA<sup>+</sup>-C18** を投与した腫瘍部位において 168 時間 (7 日間) 以上の長期滞留性が確認され、繰り返し光照射によって、腫瘍体積を初期サイズの 75% まで抑制することに成功した (図 2f)。

## 3. 学術的・社会的意義

本研究は、超分子構造により光増感機構そのものを制御する新しい分子設計概念を提示するものである。特に、分子集合により光励起ダイナミクスを変化させ、従来の酸素依存型 PDT から持続型ラジカル光治療へと転換できることを示した点は学術的に重要である。

また、低酸素腫瘍に対しても有効な低侵襲光治療の実現は、難治性がん治療における新しい選択肢となる可能性を有する。本研究で確立した超分子光機能設計は、光医療のみならず光触媒、バイオイメージング、エネルギー変換など広範な分野への展開が期待される。

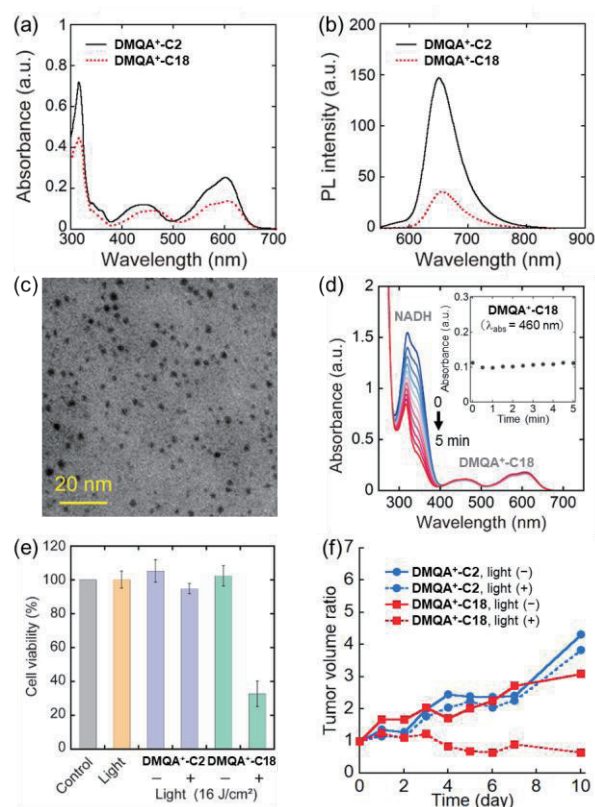


図2 (a) 0.1 M PBS (pH 7.4) 中における **DMQA<sup>+</sup>-C2** および **DMQA<sup>+</sup>-C18** の UV-vis スペクトル, (b) PL スペクトル. [**DMQA<sup>+</sup>-C2**] = [**DMQA<sup>+</sup>-C18**] = 30  $\mu$ M, 室温. (c) **DMQA<sup>+</sup>-C18** が形成する超分子集合体の TEM 像. (d) NADH 存在下における光照射中の **DMQA<sup>+</sup>-C18** の吸収スペクトルの時間変化. 挿入図: 光安定性評価のため 460 nm における吸光度変化. (e) 低酸素条件 (3% O<sub>2</sub>) 下における PC9 細胞の生存率. (f) PC9 腫瘍担持マウスにおける腫瘍成長曲線.

#### 4. 今後の展開

今後は、超分子光増感剤の分子設計をさらに高度化し、より高効率かつ安定な光機能を発現する分子骨格の最適化を進める。特に、生体深部への適用を見据えた近赤外光応答型分子や、分子自己集合により光励起電荷分離を長寿命化できるレドックス活性分子の設計を推進し、従来の可視光依存型光線力学療法を超える

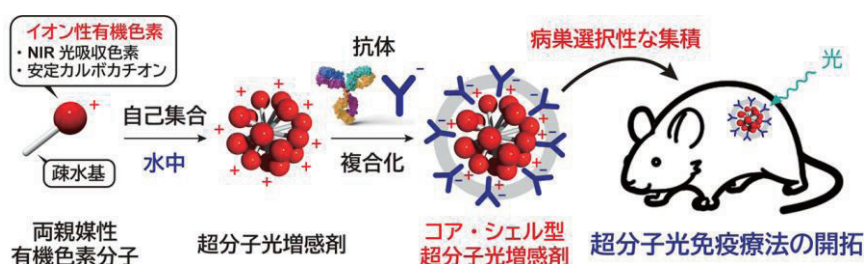


図3 コア・シェル型超分子光増感剤による次世代低侵襲フォトメディシンの開拓。

新しい光医療基盤の確立を目指す。また、超分子光増感剤の表面特性を制御することで、抗体やペプチドなどの標的指向性分子との複合化を可能とし、病変部位選択性を有するコア・シェル型光増感システムへの展開を図る。これにより、従来の光線力学療法および光免疫療法を統合した新しい低侵襲治療概念の創出を目指す (図3)。

さらに、細胞および動物モデルを用いた多角的評価を通じて、超分子光増感剤の細胞内動態、標的指向性、細胞死誘導機構、低酸素環境下での有効性などを詳細に解析し、生体内での作用機序の体系的理解を進める。これらの知見を基盤として、生体内における薬剤分布や代謝経路、長期安全性評価を含めた臨床応用に向けた検討を段階的に推進する予定である。特に、医工連携体制のもと、医学系研究科との共同研究により動物腫瘍モデルを用いた *in vivo* 評価を継続し、薬剤設計と生体応答の相関を明確化することで、実用化を見据えた分子設計指針の確立を目指す。

加えて、本研究で得られた持続的光レドックス反応という新しい概念を基盤として、単回投与後に繰り返し光活性化が可能な「持続型光治療」プラットフォームの確立を目指す。この概念は、従来の一過的な活性酸素生成に依存した治療とは本質的に異なり、低酸素腫瘍や難治性疾患に対する新しい低侵襲治療法としての展開が期待される。さらに、近年開発が進む体内深部への照射技術やイメージング技術と融合させることで、体内深部腫瘍への適用や画像下治療との統合など、新しい医療技術への発展も視野に入れる。

将来的には、本研究で確立する超分子光増感剤設計および持続型光レドックス反応の概念を、がん治療のみならず細菌・ウイルス感染症、難治性炎症、さらには脳神経疾患などへの応用へと展開することを目指す。また、これらの光レドックス機能はエネルギー変換や物質変換などの光触媒分野とも高い親和性を有しており、医療とエネルギー・環境分野を横断する新しい光機能材料科学の創出へと発展させる予定である。本研究を通じて、分子設計、超分子化学、医学評価を統合した学際的研究基盤を確立し、次世代低侵襲フォトメディシンの実現と社会実装に向けた研究を継続的に推進していく。

#### REFERENCES

- 1) K.-X. Teng, Li.-Y. Niu, J. Li, Q.-Z. Yang, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **64** (2025) e202509416.
- 2) J. N. Liu, W. Bu and J. Shi, *Chem. Rev.*, **117** (2017) 6160.
- 3) H. Shigemitsu, K. Ohkubo, K. Sato, A. Bunno, T. Kida, *et al.*, *JACS Au*, **2** (2022) 1472.
- 4) H. Shigemitsu, K. Sato, T. Kida, *et al.*, *ACS Appl. Nano Mater.*, **5** (2022) 14954.
- 5) Y. Imuro, K. Sato, H. Shigemitsu, *et al.*, *ChemRxiv.*, 2026, *Preprint*. DOI: <https://chemrxiv.org/doi/full/10.26434/chemrxiv.10002016/v1>