

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	光線力学治療を指向したスピン軌道電荷移動型光増感剤の開発
Title(English)	
著者(和文)	津賀雄輝
Author(English)	Yuki Tsuga
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11397号, 授与年月日:2020年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:湯浅 英哉,中村 浩之,小倉 俊一郎,清尾 康志,大窪 章寛
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11397号, Conferred date:2020/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	生命理工学 生命理工学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(理学)
学生氏名： Student's Name	津賀雄輝		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main)	湯浅英哉 教授	
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub)	大窪章寛 准教授	

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本博士論文は、「光線力学治療を指向したスピン軌道電荷移動型光増感剤の開発」と題し、光線力学治療 (PDT) に関連した次の 2 つを目的とし、ビフェニル誘導体を用いてこれらを達成した過程について述べ、以下に挙げる五章から構成される。目的 1 : グルコース輸送体 (GLUT) を通過できる小さい光増感剤の開発とその光増感機構の検証。目的 2 : 組織深達性の高い近赤外光による一重項酸素 (1O_2) 生成法の開発。

第一章「序論」では本研究の概要、背景、目的について述べた。PDT の概要と既存の光増感剤について解説を行った。また、光増感剤開発において禁制遷移である項間交差をどう効率良く起こさせるかが重要であることを述べた。その項間交差を促進する機構を列挙した。次に、本研究が解決を目指す光増感剤の課題として、1) 分子サイズが大きく癌細胞に過剰発現するチャンネルタンパク質の通過が困難な点と、2) 組織深達性の高い近赤外光で光増感できない点に言及した。1) に対して、電荷移動 (CT) を経る項間交差機構 (RP 機構) を小さい光増感剤の分子設計指針とした。さらに癌細胞に過剰発現する GLUT を通過できるような、グルコース修飾光増感剤の開発について述べた。2) に対しては二光子励起を用いて光増感剤を近赤外光励起して 1O_2 生成させる戦略を述べた。

第二章では「ビフェニル光増感剤の合成と光物性評価」について述べた。CT を光増感剤設計指針として、ビフェニル骨格に種々の電子供与性基と電子吸引性基を導入した CT 化合物の合成について述べた。また、CT 吸収測定と分子軌道計算の結果から、電子供与性基と電子吸引性基の導入によりビフェニルが CT 性を持つようになることを述べた。続いて、 1O_2 生成能評価を行い、顕著な CT 吸収を示したビフェニル誘導体が効率的な 1O_2 生成能を示し、CT の 1O_2 生成能への影響が示唆されたことを述べた。全誘導体の中で 4-メトキシ-4'-ニトロビフェニル (MNB) が最も高い 1O_2 生成量子収率 ($\Phi_A = 0.93$) を示したことを述べた。また、MNB は生体環境に近い水中でも 1O_2 を生成した。次に、ビフェニル誘導体の蛍光特性を述べた。MNB は比較的大きい Stokes シフトを示し、CT 励起による基底状態 (S_0) \rightarrow 平面型分子内電荷移動状態 (PICT) \rightarrow ねじれ型分子内電荷移動状態 (TICT) のプロセスが示唆されたことを述べた。続いて、MNB と Ph-Ph 結合を平面固定した誘導体 (PMNB) が励起三重項 (T_1) を生成するかを確かめるため過渡吸収測定を行い、 T_1 生成が確認されたことを述べた。MNB と PMNB の過渡吸収スペクトルの違いから T_1 の三次元構造が化合物間で異なることが示唆されたことを述べた。MNB は Ph-Ph 結合が回転できるのに対し、PMNB では Ph-Ph 結合が回転できないため、Ph-NO₂ 結合が回転すると予想され、この回転軸の違いが T_1 の三次元構造の違いを生じていることを議論した。また、MNB が組織深達性の高い近赤外光フェムト秒レーザーによって二光子励起で 1O_2 を生成できることを述べ

た。

第三章では「ビフェニル光増感剤の光増感機構の検討」について述べた。緒言にて、ビフェニル光増感剤の TICT→T₁機構として RP 機構または SOCT が推定されることを論じた。続いて、**MNB** と **PMNB** の TICT→T₁機構が RP 機構であるかを検証するために外部磁場効果実験を行い、光物性に対する外部磁場効果は観察されず、項間交差が RP 機構によらないことが示唆されたことを述べた。そこで、ここまでの検討結果と DFT 計算による結合回転エネルギーから、項間交差を含む全体の T₁生成機構として、結合の回転を伴う SOCT 機構を提唱した。光物性に対する粘度効果実験から、**MNB** と **PMNB** の T₁生成効率が結合の回転に依存することが示され、提唱した機構が支持されたことを述べた。

第四章では「糖修飾ビフェニル光増感剤による光線力学治療を指向した細胞実験」について述べた。グルコース修飾ビフェニル光増感剤 (**GlcBP**) の設計・合成・光物性について述べ、ビフェニル光増感剤に糖を修飾しても光増感剤としての機能は保たれることを述べた。次に、癌細胞の共焦点顕微鏡観察について述べ、**GlcBP** が前立腺癌細胞に取り込まれたことを述べた。さらに、GLUT 阻害剤により **GlcBP** の細胞取り込みが阻害され、**GlcBP** が GLUT を通過できる結果を示した。最後に、**GlcBP** が前立腺癌細胞に対して PDT 効果を持つことを明らかにした。

第五章「総括」では本論文のまとめと今後の展開を述べた。本博士論文で述べた研究のさらなる展望として、**GlcBP** は GLUT を介した癌選択的デリバリーと近赤外光励起による ¹O₂生成で、生体深部の癌を選択的に治療できるような PDT への応用が期待される。さらに **GlcBP** は分子量が 500 以下であることから経口投与が可能で、かつ迅速な体外排泄による光線過敏症を引き起こさない PDT への応用が期待される。本研究の小さい光増感剤は、従来の大きい光増感剤よりも低侵襲な PDT 実現の可能性を秘めている。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	生命工学 生命工学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(理学)
学生氏名： Student's Name	津賀雄輝		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main)	湯浅英哉 教授	
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub)	大窪章寛 准教授	

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

Photodynamic therapy (PDT) for cancer has been used practically since 1979. In PDT, photosensitizers (PSs) play an important role in generating singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) that kills cancer. Conventional PSs, which are generally large in molecular size, have several problems. One of them is a difficulty to pass through cancer-specific narrow channels like that of a glucose transporter (GLUT) overexpressed on some cancer cells, which complicates a selective delivery of PSs. Another problem is a requirement to be excited by poorly tissue-penetrative UV-Vis light. To address these problems, we initiated a study of developing small PSs. Previously, we found that isophthalic acid crystals exhibit room-temperature phosphorescence and suggested that the radical pair (RP) of a charge transfer excited state facilitated intersystem crossing via an RP mechanism. In this study, we examined whether this RP mechanism generating excited triplet state can be applied for the development of small PSs. We focused on biphenyl (BP) derivatives, which have electron-donating and -withdrawing groups to facilitate charge transfer transition, as a candidate of small PSs via the RP mechanism.

We synthesized various BP derivatives and evaluated their photophysical properties such as photosensitizability, transient absorption, two-photon excitation and so on. Furthermore, we aimed for a cancer-selective PDT using a small biphenyl photosensitizer (**BPPS**) which may pass through GLUT. Consequently, we found a small **BPPS** that has a high $^1\text{O}_2$ quantum yield (0.93) and proposed a unique photosensitizing mechanism through a twist-assisted spin-orbit charge transfer. **BPPS**, which has a width of 0.5 nm, is slim enough to pass through GLUT that has a pore diameter of 0.4-0.8 nm. An accordingly synthesized glucose-**BPPS** conjugate was found to pass through GLUT and show a significant PDT effect on prostate cancer cells. Furthermore, **BPPS** generated $^1\text{O}_2$ when excited by a near infrared laser through two-photon excitation.

From these results, we achieved the development of a small **BPPS** that can pass through GLUT and generate $^1\text{O}_2$ with a tissue-penetrative near infrared light. The small **BPPS** developed in this work has a potential to realize a cancer-selective PDT for deep tissues.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).