

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	津賀雄輝	
		氏名	職名		
論文審査 審査員	主査	湯浅英哉	教授	審査員	清尾康志
	審査員	大窪章寛	准教授		
		中村浩之	教授		
		小倉俊一郎	准教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「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られ、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、目的について述べられている。PDT の概要と既存の光増感剤について解説し、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が論じられている。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ている。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すること、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ている。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 生成させる戦略が述べられている。

第二章では「ビフェニル光増感剤の合成と光物性評価」について述べている。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ている。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が論じられている。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ている。全誘導体の中で 4-メトキシ-4'-ニトロビフェニル (MNB) がアセトニトリル中で最も高い 1O_2 生成量子収率 ($\Phi_A = 0.93$) を示したこと、また、MNB が生体環境に近い水中でも 1O_2 を生成することを報告している。次に、ビフェニル誘導体の蛍光特性を述べている。MNB は比較的大きな 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論じている。続いて、MNB とその 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ている。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を議論している。**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 T₁ の三次元構造の違いを生じていることを論じている。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 ¹O₂ を生成できることを明らかにしている。

第三章では「ビフェニル光増感剤の光増感機構の検討」について述べている。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ている。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ている。そして、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 機構が提唱されている。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ている。

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」について述べている。まず、グルコース修飾ビフェニル光増感剤 (**GlcBP**) の設計・合成・光物性が説明され、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ている。次に、癌細胞の共焦点顕微鏡観察を行い、**GlcBP** が前立腺癌細胞に取り込まれることを明らかにしている。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ている。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ている。

第五章「総括」では本論文のまとめと今後の展開を述べている。

以上を要するに、本論文はグルコース輸送体 (GLUT) を通過できる小さい光増感剤の開発とその回転を伴う光増感機構の提唱、および組織深達性の高い近赤外光による ¹O₂ 生成法の開発を達成したものであり、小さい光増感剤は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。これらの成果は理學上貢献するところが大きい。よって本論文は博士 (理学) の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意: 「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(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。