

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	生体環境で機能する感圧化学センサーの創製
Title(English)	
著者(和文)	木下智和
Author(English)	Tomokazu Kinoshita
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第214号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:福原 学,火原 彰秀,豊田 真司,河野 正規,澤田 知久
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第214号, Conferred date:2025/3/26, 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

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	化学 化学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： 博士 Academic Degree Requested Doctor of	(理学)
学生氏名： Student's Name	木下智和		審査員主査： Chief Examiner	福原学

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

近年のメカノバイオロジー分野においては、力学刺激としての圧力が細胞の形状や分化能の変化などの生命力学現象との間に密接な関連が示唆されていた。したがって、従来の力の計測手法に加えて瞬間圧力応答の計測を実現することで生命力学現象の起源を捉えることが可能であると考えられているものの、計測手法の確立が長年の課題となっているのが現状であった。こうした背景を基に、本博士論文では、生体環境で瞬時的かつ局所的な圧力変化の可視化・定量化が可能な感圧化学センサーの作動機構の開拓を通して、生体環境での瞬時的な圧シグナル計測の実現を目指した。また、開拓した作動機構を利用した圧力を外部刺激とするセラノスティクスへの展開も行った。作動機構の開拓を探索にあたっては感圧化学センサーの満たすべきパラメーターとして数 MPa の圧力スケール、サブマイクロメートルの空間スケール、ナノ秒の時間スケールの 3 つのパラメーターを設定し、これらの条件を満たす頂点領域付近での探索を行い (第 1 章～第 6 章)、得られた作動機構を基に第 7 章のセラノスティクスへの展開、第 8 章の生体環境での圧シグナル計測へと展開した。以下に各章の概要を示す。

第 1 章ではキララ側鎖を導入したペリレンビスイミドの会合体に着目し、モノマーユニットおよび会合体の静水圧効果が明らかにした。第 2 章ではより強い分子間相互作用を示す分子の検討として、ギア型のフタロシアニンダイマーに着目し、溶媒和がエントロピー変化の主因子として作用し、温度と圧力の 2 つの外部刺激によって二量化過程を制御できることが明らかになった。第 3 章ではアントラセン縮環ヘリセンに着目し、静水圧によって誘起された分子内 π スタックと続く分子内 [4+4] 光環化二量化反応の進行に伴ってレシオメトリックな蛍光シグナルを発する感圧化学センサーとなり得ることを示した。第 4 章ではらせん不斉によって 3 種のコンフォメーションを示す擬ヘリセン型分子を用いて静水圧下で溶媒効果の検討を行った結果、各コンフォメーションの相対エネルギー、体積の差に基づいて静水圧によって 3 元的なシグナル変化を示す感圧化学センサーとなり得ることを明らかにした。第 5 章ではペンタセンダイマーの分子内一重項分裂の過程に着目し、三重項励起子を生成する過程 (速度定数、量子収率) に静水圧で変化する溶媒和によって、制御されることを実証した。第 6 章では溶媒とコンフォメーション変化によってダイナミックなシグナル変化を示す系のさらなる探索として、フォルダマー骨格に着目した。溶媒効果の検討を通して、高極性の溶媒環境で 2 種類のコンフォマーが存在し、静水圧印加によってこれらの割合を基底・励起両状態での制御が可能であることを明らかにし、生体環境と同じく高極性の溶媒環境に適した作動機構であることを示した。この実験事実に基づき以降の章での研究展開を行った。

第 7 章では疎溶媒効果と静水圧効果で駆動する作動機構を利用したセラノスティクスの実証を目的とし、コンフォメーション変化によって蛍光シグナルが変化するイメージング診断とドラッグデリバリーシステム (DDS) による治療が可能な感圧化学センサーを構想し、実測・計算結果に基づいた分子設計を行った。この分子設計によって、モノマーユニットのコンフォメーションが制御されることで、溶媒極性に比例した turn-on 型の蛍光シグナル変化と静水圧刺激で誘起される薬剤放出過程を実現することが可能であり、圧力を外部刺激とするセラノスティクスを初めて実証することができた。

第 8 章では親水基を導入した感圧化学センサーによる生体環境での圧シグナル計測への展開を目指した。感圧化学センサーとしては親水基を導入したフォルダマー骨格を有する分子設計を行い、静水圧下での光学特性を明らかにした。これに加えて、共焦点レーザー蛍光顕微鏡と高圧セルを組みあわせることで、静水圧を印加した状態で蛍光イメージングが取得可能な光学系の構築を行い、感圧化学センサーで染色した細胞を対象に観測を行ったことで、蛍光プロファイルを介して細胞の圧シグナル応答性をイメージングでき得る計測法として初めて実証した。

以上要するに本博士論文は、分子の配座や溶媒和に基づく感圧化学センサーの新規の作動機構を体系的に明らかにしたことで、生体環境にも適用可能な瞬時的・局所的な圧力変化の可視化・定量化の分析手法として提示することができた。また、圧力駆動型 DDS モデルの系を初めて実証したことで、圧力を外部刺激とする革新的なセラノスティクスを提示した。本成果により、超分子からメカノバイオロジー、医療診断・治療までを統一的に繋ぐ概念として広範な学術的波及効果が望める。

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 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東京科学大学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 Science Tokyo 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	化学 化学	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	木下智和		審査員主査： Chief Examiner	福原学	

要旨（英文 300 語程度）

Thesis Summary (approx.300 English Words)

In recent years, it has been suggested that pressure as a mechanical stimulus is closely related to biomechanical phenomena such as changes in cell shape and differentiation in mechanobiology. Therefore, it is believed that it is possible to capture the origin of biomechanical phenomena by measuring instantaneous pressure responses. However, the realization of a method for measuring instantaneous pressure has been a bottleneck. Based on this background, in this doctoral thesis, I aimed to develop the operating mechanism of a pressure-sensitive chemical sensor that can visualize and quantify instantaneous and localized pressure changes in a biological environment, and to realize theranostics, which uses pressure as an external stimulus and instantaneous pressure signal measurement in a biological environment. In exploring the development of the operating mechanism, I set three parameters for pressure-sensitive chemical sensors: pressure scale of several MPa, spatial scale of submicrometers, and time scale of nanoseconds. I searched for a region near the apex that satisfies these conditions (Chapters 1 to 6), and based on the obtained operating mechanism, I developed it into theranostics in Chapter 7 and pressure signal measurement in a biological environment in Chapter 8.

In conclusion, by systematically clarifying the novel operating mechanism of pressure-sensitive chemical sensors based on molecular conformation and solvation, we were able to present an analytical method for visualizing and quantifying instantaneous and local pressure changes that can be applied to biological environments. In addition, by demonstrating the pressure-driven DDS model system for the first time, we presented an innovative theranostics method using pressure as an external stimulus. This result is expected to have a wide academic ripple effect as a concept that unifies supramolecules, mechanobiology, and medical diagnosis and treatment.

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、東京科学大学リサーチポジトリ(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。

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