

山梨県若手研究者奨励事業 研究成果概要書

所属機関名

山梨大学

職名・氏名

助教 ・ 山本 結生 ㊞

1 研究テーマ

「プロトン化による共役系編集」を軸とした分子設計による pH 応答水溶性緑色発光色素の精密設計法の開発

2 研究の目的

本研究では、有機触媒を用いたアミン類の酸化的カップリングおよび遷移金属触媒によるクロスカップリング反応を駆使して、含窒素ヘテロ環構造の近傍にプロトン捕捉が可能なアミノ基を有する芳香族骨格を導入した分子を合成し、pH 変化に鋭敏に応答することで優れた発光性を発現する新規分子指示薬の精密設計法を開発する。分子構造の違いによる発光挙動の pH 応答性の変化や発光色の関係性を解き明かすとともに、がん細胞がグルコースなどの糖類を通常細胞に比べてより多く取り込む特性 (Warburg 効果) に基づき、開発した色素前駆体骨格に糖鎖ユニットを連結させたがん診断薬の合成を目的とした。

3 研究の方法

弱酸性～強酸性の水溶液に溶解して初めて強く発光するアミノ基と含窒素芳香環を含んだ機能性色素を有機触媒や遷移金属触媒を用いた有機合成により合成し、がん診断への応用に向けて pH 応答性や発光メカニズムの基礎研究を進めた。また、他の含窒素ヘテロ環類に酸応答性部位を導入した物質を合成し、本研究の標的骨格との酸応答性挙動の違いについても詳細に検討を行った。

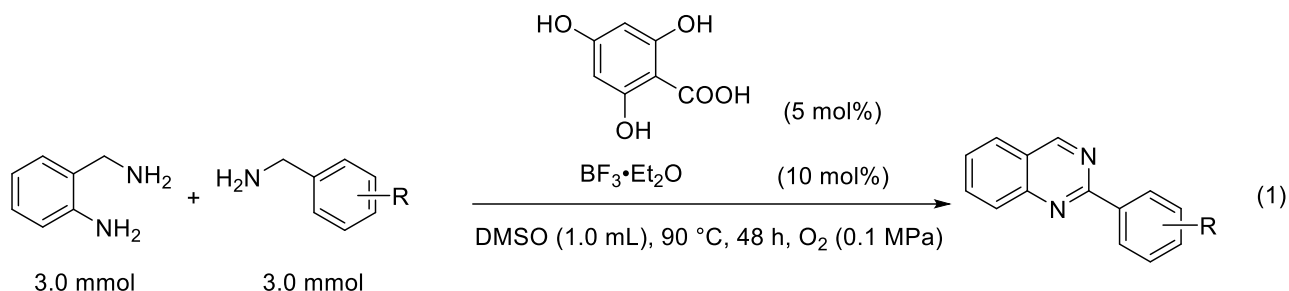
4 研究の成果

本研究では母骨格としてキナゾリン骨格に注目した。キナゾリン誘導体は優れた電子アクセプター能を有する含窒素ヘテロ環の一つであるが、従来合成されてきたほとんどの誘導体は Brønsted 酸により発光特性が著しく低下し消光してしまうということが知られていた。しかし、官能基導入による酸応答性の挙動変化については詳細な検討は皆無であった。そこで、まず本研究では多種多様な官能基を導入したキナゾリン誘導体を合成し、それぞれの酸応答性を比較することで、「酸に応答して消光しない」かつ「鋭敏に応答して発光性が増大する」分子骨格の探索から実施した。合成には本申請者らがこれまでの研究で独自に開発を進めてきたサリチル酸誘導体を有機触媒とするアミン類の常圧酸素酸化によるイミン形成を鍵とする分子構築法を適用した (式 1)。

留意事項

① 3 枚程度で作成してください。

② 特許の出願中等の理由により、一定期間公表を見合わせる必要がある箇所がある場合であっても、所定の期日までに公表可能な範囲で作成・提出してください。当該箇所については、後日公表可能となった際に追記して再提出してください。



本手法により 21 種類の多種多様なキノゾリン誘導体、および類似骨格を有するキノゾリノン誘導体などを合成し、アセトンに溶解させたサンプルについて 10%塩酸を添加し、酸応答性を比較した。その結果、いくつかの誘導体が酸と特異的に反応して発光強度を増大した。そこで測定条件を統一してそれぞれの応答性を比較したところ、特定位置にアミノ基を有する誘導体のみが著しく発光強度を増し鮮やかな緑色発光を示した (図 1)。

発光挙動に対する母骨格である含窒素ヘテロ環の構造の寄与を確認するため、窒素の位置が異なるキノキサリン誘導体や窒素が 1 つであるキノリン誘導体を鈴木・宮浦クロスカップリングにより合成した。これらについても酸応答性を検討したが、いずれもほとんど発光しない、または完全に消光されてしまった。この結果から、本研究で見出したアミノ基導入による発光特性の変化は基盤であるキノゾリン骨格もまた重要な役割を果たしていると推察された。

さらに、酸の強さ (pH) や溶媒効果と発光特性についても検討したところ、本発光特性は強酸性の酸存在下およびプロトン性極性溶媒 (とりわけ H₂O) 中で極めて円滑に発現することを見出した (図 2)。さらに、酸添加後に発光した状態に弱塩基

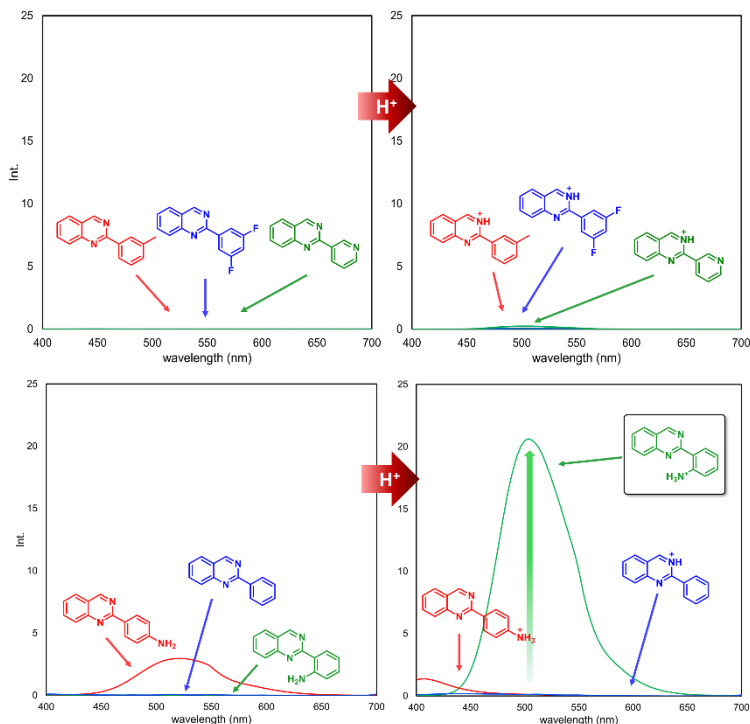


図 1. 0.1 M HCl aq. 添加による蛍光発光挙動の変化 ($\lambda_{\text{ex}} = 350 \text{ nm}$, $5 \times 10^{-4} \text{ M}$)

留意事項

- ① 3 枚程度で作成してください。
- ② 特許の出願中等の理由により、一定期間公表を見合わせる必要がある箇所がある場合であっても、所定の期日までに公表可能な範囲で作成・提出してください。当該箇所については、後日公表可能となった際に追記して再提出してください。

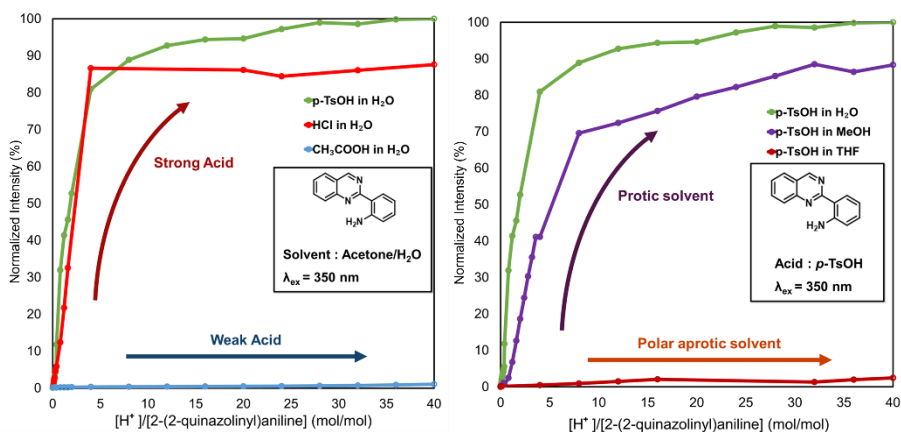


図2. アミノ基導入キノゾリン誘導体の酸応答性評価 (酸の種類・溶媒効果)

を加えると蛍光発光はほぼ完全に消え、続けて酸を添加すると発光性が回復するといった、発光の ON/OFF の繰り返し性についても確認することができた (図 3)。

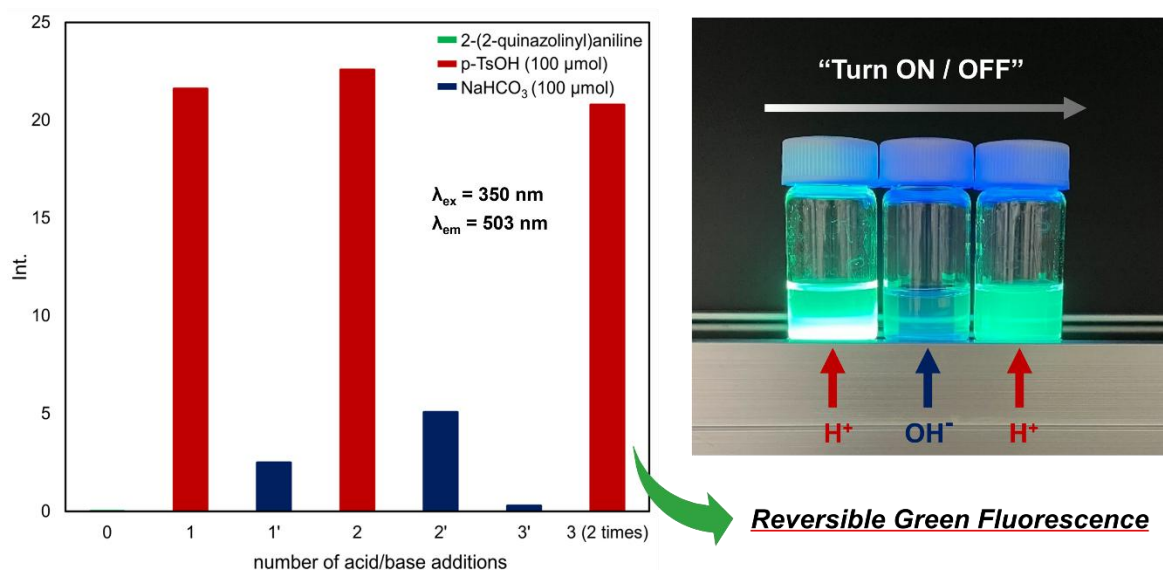


図3. アミノ基導入キナゾリン誘導体の酸応答蛍光スイッチング

また、がん細胞の生体プローブとして本研究で見出した蛍光スイッチング骨格を組み込んだ新規キナゾリン誘導体の合成を進めるために、キナゾリン骨格にハロゲン基が導入された分子を合成し、各種クロスカップリング反応に対する反応性を検討した。トリメチルシリルアセチレンを用いた菌頭カップリング反応や電子ドナー性の官能基を有するボロン酸を用いた鈴木・宮浦クロスカップリング反応について本基質は適用可能であり、対応するクロスカップリング体の生成を NMR 測定および精密質量分析により確認した。

5 今後の展望

今後は本研究で明らかとなった酸応答蛍光スイッチング分子の pH 応答性をさらに高め、生体内での利用に向けてより弱酸条件での応答性を向上できるような分子設計を進める予定である。また、がん細胞の *in vivo* 分析に向けた糖連結センシング分子について菌頭カップリング反応で合成した分子を起点として検討を継続し、実用化を目指す。一方、本研究で見出した蛍光スイッチング分子であるアミノ基修飾キナゾリンに対して π 共役系をさらに組み込むことで、酸応答による発光色の自在な調整を可能とすることを目指していく。

6 研究成果の発信方法（予定を含む）

学会発表：

1. 小中澤 優貴, 山本結生, 「Brønsted 酸添加により可逆的に緑色発光するアミノ基修飾キナゾリン誘導体の合成と光学特性評価」 日本化学会第 105 回春季年会 (2025), ポスター発表, [PB]-2vn-39, 2025 年 3 月

現在、本研究により得られた成果を国際学術誌の学術論文として投稿準備中である。

留意事項

- ① 3 枚程度で作成してください。
- ② 特許の出願中等の理由により、一定期間公表を見合わせる必要がある箇所がある場合であっても、所定の期日までに公表可能な範囲で作成・提出してください。当該箇所については、後日公表可能となった際に追記して再提出してください。