

独創的原理に基づく革新的光科学技術の創成  
2019 年度採択研究代表者

|                  |
|------------------|
| 2021 年度<br>年次報告書 |
|------------------|

小川美香子

北海道大学 大学院薬学研究院  
教授

光を用いたヒト生体深部での分子制御

## § 1. 研究成果の概要

ライフサイエンス研究において、光によって化学構造が変化し、リガンドをレセプター付近に放出したり、細胞増殖を制御したりすることができる化合物(ケージド化合物)が利用されている。しかし、これらの技術に利用されている光は、ヒトの体の奥深くには届かず、主に細胞やマウスを用いた基礎研究での利用に限られている。

そこで、本研究では、光の適用範囲を拡大し、ヒト生体深部においても化合物の化学構造を変え機能を発現させることができる技術開発を行っている。すなわち、外部からエネルギーを与えることにより生体内で化合物の化学構造を変換し、物性を変化あるいは薬剤を放出させることで機能発現を可能とする技術開発を目指す。

2021年度は、2020年度までに見出したX線に反応する化合物について、ラジカル連鎖反応の反応機構を解明することに成功した。元化合物より反応性の高い化合物の開発にも成功している。また、X線に反応する化合物について、反応する化学構造をいくつか見出している。今後、メカニズム解明を含めさらなる検討を行う。チェレンコフ光の利用については、理論的に反応性が高い構造を持つ化合物を用いて検討したが、現在のところ化合物の活性化には至っていない。音を感知する薬剤については、2021年度に合成が進んだため、来年度以降これを用いたシステムを構築する。

## § 2. 研究実施体制

### (1) 化合物・薬剤開発グループ(研究機関別)

① 研究代表者:小川 美香子 (北海道大学 大学院薬学研究院 教授)

#### ② 研究項目

1. ラジカル反応を利用した X 線による生体深部での化合物活性化
  - ・ フタロシアンを基盤とした X 線に反応する化合物の開発
  - ・ イミダゾール化合物等への展開
2. 内殻励起を利用した X 線による生体深部での化合物の活性化
  - ・ モデル化合物を用いた実験による検証
  - ・ 特異的に活性化される化合物の開発
3. チェレンコフ光を利用した生体深部での化合物の活性化
  - ・ フタロシアン化合物と  $^{68}\text{Ga}$  の組み合わせによる検討
  - ・ ロダミン化合物への展開による反応の多様化
4. 生体深部で光を生み出す感音物質
  - ・ sLED の合成と最適化

### (2) 計算化学グループ(研究機関別)

① 主たる共同研究者:武次 徹也 (北海道大学 大学院理学研究院 教授)

#### ② 研究項目

1. ラジカル反応を利用した X 線による生体深部での化合物活性化
  - ・ 理論計算に基づくラジカル過程の解明と化合物の提案
3. チェレンコフ光を利用した生体深部での化合物の活性化
  - ・ 励起状態計算を用いた反応の最適化

### (3) X 線の物理グループ(研究機関別)

① 主たる共同研究者:横谷 明德 (量子科学技術研究開発機構 量子生命科学領域 首席研究員)

#### ② 研究項目

2. 内殻励起を利用した X 線による生体深部での化合物の活性化
  - ・ X 線分光法による内殻励起の効率評価
  - ・ モンテカルロシミュレーションによる内殻励起分子からの二次放射線のシミュレーション
  - ・ 内殻励起による分子分解・イオン脱離

### (4) 音の物理グループ(研究機関別)

① 主たる共同研究者:中川 桂一 (東京大学 大学院工学研究科 講師)

#### ② 研究項目

4. 生体深部で光を生み出す感音物質
  - ・ sLED における音-光変換の解析

・音の最適化と sLED の生体応用の検討

【代表的な原著論文情報】

1. Takakura H, Matsuhiro S, Kobayashi M, Goto Y, Harada M, Taketsugu T, Ogawa M. Axial-ligand-cleavable silicon phthalocyanines triggered by near-infrared light toward design of photosensitizers for photoimmunotherapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 426(1), 113749 (2022).
2. Takakura H, Goto Y, Kitamura A, Yoshihara T, Tobita S, Kinjyo M, Ogawa M. Analysis of the triplet-state kinetics of a photosensitizer for photoimmunotherapy by fluorescence correlation spectroscopy. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 408(113094 (2021).
3. Inanami O, Hiraoka W, Goto Y, Takakura H, Ogawa M. EPR Characterisation of Phthalocyanine Radical Anions in Near-Infrared Photocleavage of the Hydrophilic Axial Ligand of a Photoimmunotherapeutic Reagent, IR700. *Chem Photo Chem* 6(1), e202100172 (2021).