

# 博士論文要旨

## 生体利用を目的とした含ビスマスローダミン類の開発

向峯 あかり

ビスマス ( $^{209}\text{Bi}$ ) は周期表第 15 族、第 6 周期に位置する典型重元素である。ヒ素やアンチモン、鉛、水銀など、重金属は一般的に毒性が高い傾向にあるが、ビスマスは毒性が低いことが知られている。しかし、ルイス酸やアリール化剤など反応試薬としての研究は活発に行われているものの、生体利用を目的としたビスマス化合物は少なく、低毒性な典型重元素というビスマス特有の性質が活かしきれていない。そこで、本研究では、ビスマス化合物の新たな可能性を探索すべく、生体利用を目的とした含ビスマス蛍光分子の開発を行なった。

### 1. 新規蛍光分子ビスマスローダミンの開発

ローダミン骨格 10 位の酸素原子を他の元素に置き換えることにより、吸収・蛍光波長の調節や光増感能の付与が可能である。実際に、ケイ素やリンに置き換えたものは吸収・蛍光波長が長波長化し、セレンやテルルに置き換えたものは重原子効果による光増感能を有する。この知見を基に、吸収・蛍光波長の長波長化および光増感作用を期待し、テトラメチルローダミン骨格の 10 位にフェニルビスムチノ基を導入したビスマスローダミン (BiR) を設計・合成した。得られた BiR は単結晶 X 線構造解析により、ローダミン骨格の 10 位にビスマスが組み込まれていることを確認した。BiR は緩衝液中 (pH 7.4) において極大吸収波長 635 nm、極大蛍光波長 658 nm、絶対蛍光量子収率 0.039 を示し、赤色蛍光分子として機能することがわかった。さらに、赤色光励起により効率よく一重項酸素を生成することがわかった。生細胞に対する毒性を評価したところ、BiR は赤色光照射を行なった場合のみ細胞死を引き起こした。以上の結果より、ビスマスローダミンが赤色蛍光性光増感剤として有用であることが示された。

## 2. 選択的活性化型ビスマスローダミンの開発

ビスマスローダミンの応用性を拡張すべく、選択的活性化機能の付与について検討した。今回、ローダミン類の *N*-アシル化による光学特性の変化に着目した。まず、モデル化合物として、BiR における 2 つのジメチルアミノ基のうち片方をアミノ基とした BiRNH およびアセトアミド基とした BiRAc をそれぞれ合成し、両者の光学特性を比較した。その結果、BiRNH は BiR と同様に赤色光励起により蛍光・光増感作用の両方を示した。一方で、BiRAc は吸収波長が短波長シフトし、赤色光励起による蛍光・光増感作用は見られなかった。

以上より、*N*-アシル化・脱アシル化をトリガーとした光学特性の off/on が可能だと考えた。そこで、種々のがん細胞で高発現している  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチターゼ (GGT) により、蛍光と光増感作用が活性化されることを期待し、BiRAc のアセチル基を  $\gamma$ -グルタミル基に置き換えた BiRGlu を設計・合成した。BiRGlu は BiRAc と同等の光学特性を示し、赤色光励起による蛍光および光増感作用は観察されなかった。一方、GGT 存在下では、時間経過とともに  $\gamma$ -グルタミル基が切断され BiRNH が生成し、615 nm 付近の吸収および 635 nm 付近の蛍光増強が認められた。次に、GGT 活性の高い A549 細胞を用いて活性評価を行なった。BiRGlu 処理後、経時的に赤色蛍光が増強し、さらに赤色光照射依存的な細胞死が認められた。赤色蛍光と赤色光照射による細胞死は GGT 活性の低い SKOV3ip1 細胞では観測されず、BiRGlu は GGT 活性の高い細胞でのみ赤色蛍光と光増感作用を発揮することが示された。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	向峯 あかり ( 神奈川県 )
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 1 9 1 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	生体利用を目的とした含ビスマスローダミン類の開発
論文審査委員	(主査) 伊藤 彰近
	(副査) 澤間 善成
	(副査) 山本 拓平

申請者は低毒性典型重元素であるビスマスの生体利用を目的とし、ローダミン骨格の 10 位にビスマスを導入した各種ビスマスローダミン (BiR) を設計・合成し、その機能評価を行った。まず、フェニルビスマスを導入した BiR は、赤色蛍光分子として機能し、かつ赤色光励起により一重項酸素を生成する蛍光性光増感剤として有用であることを見出した。さらに、BiR の *N*-アシル化・脱アシル化をトリガーとした光学特性の活性制御が有効であることを実証すると共に、アシル基としてγ-グルタミル基を導入した BiRGlu を設計・合成し、生細胞中での機能評価を行った。その結果、BiRGlu はγ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) 存在下でのみ赤色光励起による蛍光と光増感能を示し、A549 細胞のような GGT 高発現細胞株において赤色光照射により細胞死が引き起こされることを見出した。このような検出可能レベルの赤色蛍光と光増感能を併せ持つ分子はこれまでに報告されておらず、BiR 類は従来の代表的なポルフィリン系光増感剤とは異なった光線力学療法への応用が期待される。さらに、これまで余り注目されてこなかった有機ビスマス化合物の汎用性を拡大する有用な指針としても期待できることから、本論文を博士（薬学）として価値あるものと認める。