

ポルフィリン骨格を封止したロタキサン型光増感剤の光増感作用と細胞内移行性

○市川大貴・大石雄基・千葉順哉・井上将彦（富山大院薬）

Cellular uptake and photosensitizing activities of rotaxane-type photosensitizer encapsulating a porphyrin molecule. (Graduate School of Pharmaceutical Science, University of Toyama) Taiki Ichikawa, Yuki Ohishi, Junya Chiba, Masahiko Inouye

【背景・目的】近年、がん治療の一種として光増感剤を用いた光線力学療法 (PDT) が注目されている。本手法は、光増感剤を光照射した際に生じる一重項酸素などの活性酸素種の細胞障害性を利用する。光増感剤には高い一重項酸素発生効率、長波長領域での高い吸光度、安定性が高く水溶性などが要求される。ポルフィリン骨格は高い一重項酸素発生効率を持つことから光増感剤として臨床でも利用されているが、その広いπ平面のために凝集体を形成しやすく水溶性が低い。これまでに、ポルフィリン骨格に様々な水溶性置換基を導入することで凝集を抑制し、水溶性を向上する取り組みが行われている。例えば、TPPS (tetraphenyl-porphyrin-tetrasulfonic acid) はスルホ基の導入により凝集が抑制され水中でも高い一重項酸素発生効率 ($\Phi_{\Delta}=0.63$ in PBS) を持つ。しかし、スルホ基の影響により細胞内移行性が低いことが知られている。

当研究室ではシクロデキストリン (CD) 誘導体に蛍光色素を封止した水溶性ロタキサン型蛍光色素の開発を行っている^[1]。この色素は封止した色素が外部環境から遮断されることで高い光安定性を示す。今回、我々は CD とジフェニルポルフィリンが安定な包接錯体を形成することに着目し、ポルフィリン骨格を封止したロタキサン型光増感剤を合成した。本ロタキサンは CD による高い水溶性と 4 つのアモニウムカチオン部位による高い細胞内移行性が期待される。

【合成】空孔の大きさが異なる 2 種類の CD 誘導体を用い“CB6 を用いた高収率ロタキサン合成法”を利用することで^[2]、[5]ロタキサン **1a** (2,3-DM-β-CD) と **1b** (2,3-DM-γ-CD) を良好な収率で合成した(Figure 1a)。ロタキサン化前の軸分子は非水溶性だが、**1a** と **1b** は高い水溶性を示した。

【実験・結果】**1a, 1b** の一重項酸素発生効率を調査したところ TPPS と同程度の一重項酸素発生効率を示すことが明らかとなった。また、Hela 細胞に対して TPPS と **1b** それぞれを 24 h インキュベートした後にフローサイトメトリーにより細胞内移行性を調査した(Figure 1b)。その結果、TPPS よりも細胞内の蛍光強度が大きかったことから TPPS と比較して **1b** の細胞内移行性が高いことが明らかとなった。

[1] Inouye, M. et al. Org. Lett. 2016, 18, 1960. [2] Y. Ohishi, M. Inouye et al. submitted

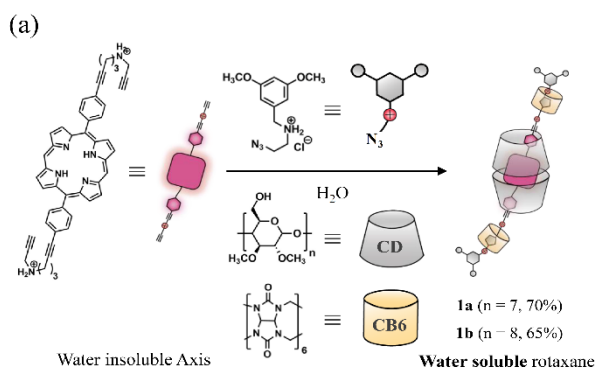


Figure 1a. synthesis of rotaxane

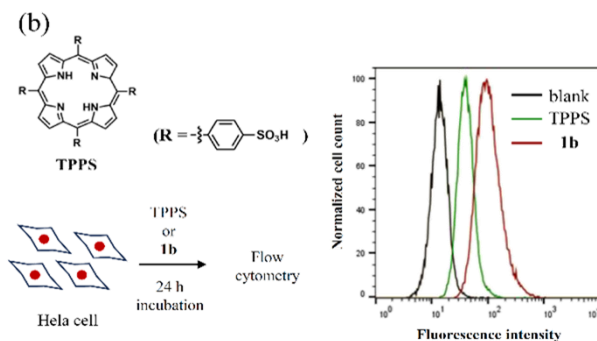


Figure 1b. flow cytometry

Condition: [TPPS] = [**1b**] = 5.0×10^{-6} M, λ_{ex} = 488 nm, λ_{em} = 700 ± 30 nm