

## 良好な水溶性・脂溶性を併せ持つ Ph-BODIPY 類縁体の創製

神保大地<sup>1</sup>・○友重秀介<sup>1</sup>・佐藤伸一<sup>1,2</sup>・宮本和範<sup>3</sup>・松本洋太郎<sup>4</sup>・花岡健二郎<sup>5</sup>・石川稔<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>東北大院生命、<sup>2</sup>東北大学際研、<sup>3</sup>東大院薬、<sup>4</sup>東北大院薬、<sup>5</sup>慶応大薬)

**Discovery of Ph-BODIPY scaffolds with both good aqueous solubility and lipophilicity** (Graduate School of Life Sciences, Tohoku University<sup>1</sup>, FRIS, Tohoku University<sup>2</sup>, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo<sup>3</sup>, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University<sup>4</sup>, Faculty of Pharmacy, Keio University) JIMBO, Daichi<sup>1</sup>; TOMOSHIGE, Shusuke<sup>1</sup>; SATO, Shinichi<sup>1,2</sup>; MIYAMOTO, Kazunori<sup>3</sup>; MATSUMOTO, Yotaro<sup>4</sup>; HANAOKA, Kenjiro<sup>5</sup>; ISHIKAWA, Minoru<sup>1</sup>

8-Phenyl-BODIPY (Ph-BODIPY、図左下) は中性分子であり 8 位フェニル基の機能化が可能であることから、NO 検出プローブや pH センサープローブなど様々な蛍光プローブの母核として、特に生命科学研究において広く利用されている<sup>1</sup>。一方、Ph-BODIPY 骨格は水溶性が低いことが問題となっており、これを改善するためにこれまでスルホ基やカルボキシ基などの親水性置換基による水溶性向上がなされてきた<sup>2</sup>。しかし、こうした親水性置換基の導入は脂溶性を低下させ、膜透過性を損なってしまい細胞を用いた実験への利用を制限してしまう。そこで本研究では、水溶性だけでなく、良好な膜透過性も併せ持つ新規 Ph-BODIPY 骨格の創製を目指した。

溶質の水溶性は親水性（水和されやすさ）だけでなく分子間相互作用（解離しやすさ）にも依存することに着目し（図上）、我々のグループではこれまで分子間相互作用を低下させる構造展開によって脂溶性を維持しながら水溶性を向上させる方法論を複数見出してきた<sup>3</sup>。本研究ではまず、この方法論に基づいて Ph-BODIPY 骨格の対称性を崩す方針でベンゼン環 *ortho* 位、1、2、3、4 位に置換基を導入し、構造-物性相関の取得を行った。その結果、2 位または 4 位にエーテル性の置換基を導入すると  $\log P$  は大幅に変化しないにもかかわらず水溶性が 5~25 倍向上した。さらに、この構造-物性相関をもとに設計した 2、4 位の二置換誘導体は  $\log P$  を維持したまま 100 倍以上水溶性が向上した。

上記検討で見出した化合物の一部を細胞に処理して蛍顕微鏡観察を行ったところ、置換基の物性に依りて膜透過性に違いが認められた。また、最も水溶性が向上した二置換誘導体は洗浄操作によって細胞内から除去できるようになっていた（図右下）。Ph-BODIPY は一般的に非特異的吸着が多くバックグラウンドが高い傾向にあることが知られ、実際に Ph-BODIPY は洗浄操作による細胞内から除去できない。 $\log P$  を維持した水溶性の向上が細胞内での非特異的吸着を抑制し洗浄を可能にしたと考えている。本成果により洗浄が可能になったことで S/N 比の低減が期待できるほか、細胞内での生体直交性反応を介した選択的蛍光標識など、Ph-BODIPY 利用法の開拓につながりうる。

本発表では上記に加え、水溶性向上についての考察や、より詳細な構造物性相関および細胞膜透過性についても報告・議論する。

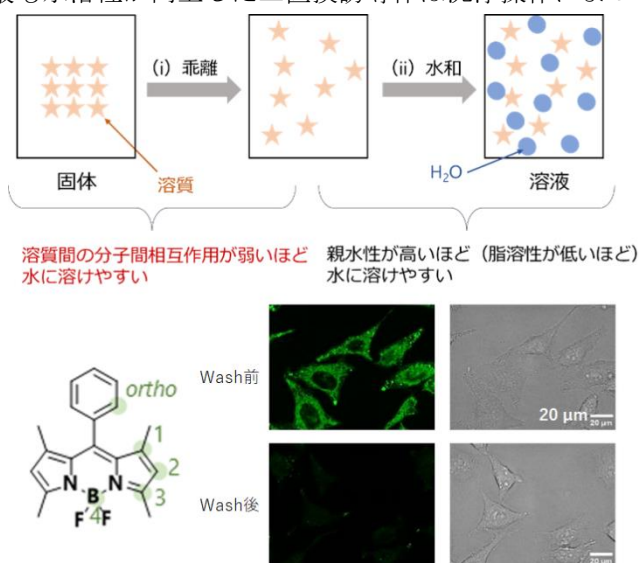


図. 研究コンセプトならびに顕微鏡観察結果。

[1] Gabe, Y. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3357; Gareis, T. et. al. *Chem. Commun.* **1997**, *1*, 1717.

[2] Ishikawa, M.; Hashimoto, Y. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1539; Hiramatsu, M. et. al. *Chem. an Asian J.* **2016**, *11*, 2210; Morimoto, J. et. al. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 12697; Ichikawa, Y. et. al. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 446.