

1 低侵襲「光」ドラッグデリバリー研究

安倍 学

【目的】 生物活性物質の活性部位を光解離性保護基 (PPG) で保護 (ケーシング) し、一時的に生物不活性となった化合物はケージド化合物と呼ばれる。ケージド化合物は中性・無試薬条件下で生物活性物質を時空間的に制御することができ、光照射による脱保護 (アンケーシング) によってその活性を再生できる。神経伝達物質などをケーシングすることで、生物活性物質の機能発現のメカニズムの解明や、ドラッグデリバリー、神経科学、薬理学などの医療分野での応用が期待されている。本研究では新規ケージド化合物 **1** と **2** の合成、光反応性と水溶性の調査することにした。

【方法】 7-hydroxy-4-methylcoumarin を出発物として、目的化合物となる **1** と **2** の合成に取り組んだ。目的化合物 **1** は 7 ステップ・全収率 20% で合成を達成した。また、目的化合物 **2** は 10 ステップ・全収率 1.7% で合成を達成した。合成した化合物 **1** および **2** が光照射により安息香酸を放出するか否かの光反応性を ^1H NMR スペクトルにより追跡した。その結果、化合物 **1** および **2** が CD_3OD および DMSO-d_6 中でケージド化合物として機能することを確認した。水溶液中において発色団 **1** および **2** がプロトン化する際に、本研究で新たに導入したピペラジン部位の 2 つの窒素原子のうち、どちらの窒素に優先的にプロトン化するかを pH 効果の評価により決定した。まず、対照実験として窒素原子を一つしか保持していない DEACM で測定を行ったところ、1M HCl 溶液を加えた酸性条件下で溶液中のプロトン数が多くなるにつれ、吸収が明らかに減衰していき短波長シフトが確認された。その後、1 M NaOH 溶液を加え塩基性条件とすると吸光度が復元され、中性条件下の吸光度と同等の吸収が見られた。発色団 **1** および **2** のサンプルで同様の実験を行ったところ、DEACM に比べ pH の影響をほとんど受けず吸収を保ったままであった。なお、DEACM、発色団 **1** および **2** は pH の値により可逆的に変化した。強酸性または強塩基性条件下では数時間で吸収が減衰し分解している様子が確認できた。各発色団の電子供与性置換基のアミノ基がプロトン化された状態の量子化学計算を行い、プロトン化されたピペラジンおよびジエチルアミノ基の電子供与性を調査した。DEACM はアミノ基がプロトン化されるとクマリン骨格に対してほぼ直角となる様子が算出された。また、プロトン化された発色団では HOMO-LUMO における電子遷移がほとんど見られなかった。これにより窒素原子のプロトン化による電子供与性の喪失が示唆された。一方で発色団 **1** および **2** は末端のアミノ基がプロトン化された後もピペラジン基とクマリン骨格の傾きは大きく変化せず、電子供与性が保たれている様子が示唆され、HOMO-LUMO における電子遷移の様子も確認された。分子末端ではなくクマリン骨格側のアミノ基がプロトン化された場合、DEACM と同様にピペラジン基がクマリン骨格に対してほぼ垂直となるような構造となり、電子供与性の喪失が示唆された。

【結果】 本研究ではクマリン型光解離性保護基に新たにピペラジン基を導入し光反応性と水溶性の両立を目指して、新規ケージド化合物 **1** および **2** の設計・合成・物性調査に取り組んだ。ケージド化合物 **1** および **2** は 365 nm の光照射により安息香酸の効率的かつ効果的なアンケーシング反応を示した一方で、生理学実験に十分に应用可能な水溶性も有ることが分かった。今後の展望として、ケージド化合物 **1** および **2** の二光子アンケーシング反応を行い、二光子吸収特性を評価する。

光解離性保護基を用いるケーシングとアンケーシングによる光ドラッグデリバリー概念図と本研究の結果

