④

藤森科学技術振興財団
研究実施概要報告書

（西暦） 2026 年 5 月 1 日

公益財団法人藤森科学技術振興財団
理事長 藤森 行彦 殿

藤森科学技術振興財団の助成金による研究が終了しましたので、下記のとおり報告をいたします。

所属機関 大阪大学

職 名 講師

氏 名 重光 孟 印

【提出書類】

(1)研究実施概要報告書(本紙)
添付書類(A4 版 3 枚以内):研究状況を示す写真等の資料

(2)収支報告書
添付書類:助成金を充当した経費の領収書
領収書を添付しない場合:支払一覧表と支払部門担当者記名捺印

④

(1)テーマ　　※スペースが足りない場合は、枠を追加いただいて構いません。

光エネルギー駆動型超分子触媒による次世代物質変換の開拓

(2)本研究の期間

(西暦)　2025 年 4 月 ～　2026 年 3 月

(3)本研究の目的

本研究では、光機能を担う「イオン性有機色素」と、自己集合を駆動する「疎水性置換基」を備えた両親媒性分子の集合体を、水中における光電変換および機能統合場として捉え、光エネルギーを利用した新たな機能性ソフトマテリアルを創出することを目的とした。特に、イオン性有機色素が自己集合することで生じる分子間相互作用に着目し、単分子状態では得られない光誘起電荷分離、長寿命ラジカル生成、光レドックス反応性などの創発的光機能を引き出すことを目指した。さらに、得られた光電変換超分子を、多様な触媒、反応基質、生体内分子などと非共有結合的に相互作用させることで、光エネルギーを駆動力とする物質変換および生体機能制御へと展開する基盤技術の確立を目指した。

本研究は、申請者がこれまで推進してきたイオン性有機色素集合体による光機能発現の研究を基盤とし、光電変換超分子の分子設計、集合構造、励起状態ダイナミクス、電荷分離挙動、およびラジカル生成能を体系的に解明するものである。従来の光増感剤や光触媒では、光吸収、励起状態生成、電荷分離、電子移動、反応進行といった複数の過程を単一分子または単一材料内で同時に最適化する必要があり、機能向上には限界があった。これに対し、本研究では、柔軟で動的な超分子集合体を「光反応場」として利用し、分子集合によって励起状態の緩和経路や電子移動過程を制御することで、従来型分子では実現困難な持続的光レドックス機能の創出を狙った。

当初は、水中で機能する光電変換超分子を触媒と融合し、「光をエネルギー源、水を電子源」とした小分子変換反応、例えば H_2 発生反応、CO_2 還元反応、H_2O 完全分解反応などへの展開を見据えて研究を開始した。一方で、研究を進める過程で、安定カルボカチオン骨格を有するジメトキシキナクリジニウム(DMQA)誘導体の自己集合体が、光励起により効率的な分子間電荷分離を起こし、長寿命かつ安定なラジカル種を生成することが明らかとなった。この特性は、一般的な光触媒反応のみならず、低酸素環境下での光線力学療法において重要となる Type Ⅰ型ラジカル生成にも極めて有効であると考えられた。

そこで本研究では、光電変換超分子の応用展開として、DMQA 集合体を用いた持続的ラジカル生成型光線力学療法の実現も目的に加えた。従来の光線力学療法は、酸素分子から一重項酸素を生成する Type Ⅱ 機構に大きく依存しているため、腫瘍内部のような低酸素環境では治療効果が低下するという課題がある。これに対し、DMQA 集合体では、自己集合により誘起される対称性の破れを伴う電荷分離状態を利用することで、酸素濃度に依存しにくいラジカル生成と持続的な光レドックス反応を駆動できる可能性がある。本研究では、このような超分子集合体特有の長寿命電荷分離状態を活用し、従来の一過的な活性酸素生成に依存する光治療から、持続的な細胞内レドックス撹乱に基づく次世代光治療へと展開することを目指した。

以上のように、本研究の核心は、水中で自発的に形成されるイオン性有機色素集合体を、単なる分子集合体ではなく、光エネルギーを電荷分離状態やラジカル種へと変換する「機能統合型光反応場」として再定義する点にある。超分子集合体の柔軟性、動的特性、ナノ空間効果を最大限に活かし、光誘起電荷分離とラジカル生成を制御することで、エネルギー変換、物質変換、生体応用にまたがる新たな光機能材料の設計指針を確立する。本研究によって、複雑系超分子化学に基づく光エネルギー利用の新たな学理を開拓するとともに、持続可能な未来社会および革新的医療技術に資する次世代光ソフトマテリアルの創出に挑戦した。

(4)本研究の概要

本研究では、イオン性有機色素と疎水性置換基からなる両親媒性分子集合体を、水中で機能する光電変換超分子として開発し、光エネルギーを利用した新たな機能性ソフトマテリアルを創出することを目的とした。特に、分子集合により単分子状態とは異なる励起状態ダイナミクス、光誘起電荷分離、ラジカル生成能が発現する点に着目し、超分子集合体を単なる分子集積体ではなく、光エネルギーを化学反応性へと変換する「光反応場」として活用することを目指した。

当初計画では、近赤外光吸収色素や安定カルボカチオン色素を基盤とする高機能光電変換超分子を開発し、触媒との融合により水素発生反応、二酸化炭素還元反応、水分解反応などの光物質変換へ展開することを想定していた。助成期間中は、候補分子群の中でも、安定カルボカチオン骨格を有するジメトキシキナクリジニウム(DMQA)に着目し、短鎖アルキル基を有するDMQA-C2および長鎖アルキル基を有する両親媒性 DMQA-C18 を設計・合成した。DMQA-C2 は水中で主に単分子状態として存在したのに対し、DMQA-C18は疎水性相互作用によりナノサイズの自己集合体を形成した。

光物性評価、電子スピン共鳴測定、過渡吸収分光測定、電気化学測定を組み合わせて解析した結果、DMQA-C18 集合体では、光励起に伴い分子間対称性の破れを伴う電荷分離が進行し、長寿命のラジカル種が形成されることが明らかとなった。単分子型 DMQA-C2 が主に一重項酸素を生成する Type Ⅱ 型光増感剤として振る舞うのに対し、自己集合型 DMQA-C18 では Type Ⅰ型ラジカル生成が顕著に促進された。さらに、DMQA-C18 集合体は光照射下において高い安定性を示し、NADH、アスコルビン酸、グルタチオンなどの生体内還元剤存在下でも繰り返し光レドックス反応を駆動できることが確認された。

これらの結果から、DMQA-C18 集合体が示す長寿命電荷分離、持続的ラジカル生成、生体内還元環境下での高い安定性は、低酸素環境下で有効な光線力学療法(photodynamic therapy, PDT)に極めて適していると考えられた。そこで本研究では、当初の光物質変換への展開に加え、DMQA 集合体を用いた持続的ラジカル生成型 PDT への応用を進めた。従来の PDT は酸素分子から一重項酸素を生成する Type Ⅱ 機構に大きく依存するため、腫瘍内部のような低酸素環境では治療効果が低下する。一方、本研究で開発した DMQA-C18 集合体は、自己集合誘起電荷分離に基づく Type Ⅰ型ラジカル生成を利用することで、低酸素条件下でも光治療効果を発揮できる可能性を有する。

実際に、PC-9 肺腺癌細胞を用いた細胞実験では、DMQA-C18 は DMQA-C2 と比較して顕著に高い光細胞毒性を示し、590 nm 光照射により細胞生存率を大きく低下させた。また、3%酸素の低酸素条件下においても有意なPDT効果を維持した。細胞内ROS検出およびスーパーオキシド検出実験から、DMQA-C18 が細胞内でも光照射に応答してラジカル種を生成することが示された。さらに、担癌マウスを用いた in vivo 評価では、DMQA-C18 は腫瘍部位に長時間滞留し、単回投与後の繰り返し光照射により腫瘍増殖を有意に抑制した。一方、単分子型 DMQA-C2 では同様の腫瘍滞留性および治療効果は認められなかった。また、血液生化学検査において明確な急性毒性は確認されず、DMQA-C18 集合体の有効性と安全性が示唆された。

以上の成果により、イオン性有機色素の自己集合が、光誘起電荷分離状態と持続的ラジカル光化学を生み出す有効な分子設計戦略であることを明らかにした。本研究は、申請時に掲げた「水中で機能する光電変換超分子の創出」という目的に基づき、その応用先を低酸素 PDT へと発展させたものである。得られた知見は、従来の一過的な活性酸素生成に依存する光治療から、持続的な光レドックス反応に基づく次世代光治療へ展開するための新たな設計指針を与えるものであり、光エネルギー利用型超分子材料の新しい可能性を示す成果である。

(5)本研究の内容及び成果

本研究では、イオン性有機色素の自己集合により、水中で光誘起電荷分離およびラジカル生成を実現する光電変換超分子の開発を行った。申請時には、近赤外光吸収色素および安定カルボカチオン色素を基盤とする両親媒性分子を設計し、これらを水中で自己集合させることで、高機能な光電変換超分子を創出することを計画した。特に、安定ラジカル種を生成し得るカルボカチオン骨格としてジメトキシキナクリジニウム(DMQA)に着目し、その自己集合が光物性、励起状態ダイナミクス、光レドックス反応性に与える影響を詳細に検討した。

まず、DMQA 骨格に短鎖アルキル基を導入した DMQA-C2、および長鎖アルキル基を導入した両親媒性 DMQA-C18 を設計・合成した。DMQA-C2 は水中で主に単分子状態として存在する参照化合物として用い、DMQA-C18 は疎水性相互作用により自己集合する分子として設計した。紫外可視吸収スペクトルおよび蛍光スペクトル測定の結果、メタノール中では両者は類似した光物性を示した。一方、水中では DMQA-C18 において吸収スペクトルの変化および蛍光量子収率の低下が観測され、DMQA 色素間の相互作用を伴う自己集合体形成が示唆された。さらに、透過型電子顕微鏡観察および動的光散乱測定により、DMQA-C18 が水中でナノサイズの球状集合体を形成することを確認した。

次に、DMQA 集合体の光増感能および光レドックス反応性を評価した。酸化応答性プローブである HITCI を用いた光酸化反応では、DMQA-C18 が DMQA-C2 と比較して顕著に高い光酸化活性を示した。また、DMQA-C18 は繰り返し光照射下でも吸収スペクトルをほとんど変化させず、高い光安定性を示した。これにより、DMQA-C18 集合体は単なる一過的な光増感剤ではなく、繰り返し光レドックス反応を駆動可能な安定な超分子光反応場として機能することが明らかとなった。

さらに、電子スピン共鳴測定により、DMQA-C2 と DMQA-C18 の光増感機構の違いを解析した。DMQA-C2 では一重項酸素生成に対応するシグナルが主に観測され、従来型の Type Ⅱ 光増感剤として振る舞うことが分かった。一方、DMQA-C18 ではスーパーオキシド生成に対応するシグナルが明瞭に観測され、自己集合により Type Ⅰ 型ラジカル生成が促進されることが示された。低温 ESR 測定では、DMQA-C18 において光照射により長寿命ラジカル種に由来するシグナルが観測され、自己集合体内部で安定なラジカル状態が形成されることが確認された。

過渡吸収分光測定では、DMQA-C2 が主に酸素により消光される三重項励起状態を形成するのに対し、DMQA-C18 ではミリ秒スケールで持続する吸収成分が観測された。この長寿命成分は、DMQA 中性ラジカルおよびラジカルジカチオンからなる電荷分離状態に由来すると考えられた。電気化学測定および分光電気化学測定の結果もこの帰属を支持しており、DMQA-C18 集合体では光励起により分子間対称性の破れを伴う電荷分離が進行し、自己集合構造により電荷再結合が抑制されることが明らかとなった。

また、生体内還元環境を模倣するため、NADH、アスコルビン酸、グルタチオン存在下で DMQA-C18 の光反応性と安定性を調べた。その結果、DMQA-C18 は NADH を光酸化し、グルタチオン存在下では二次的なラジカル反応を促進する一方で、DMQA-C18 自身の吸収スペクトルはほとんど変化しなかった。すなわち、DMQA-C18 集合体は生体内還元剤と相互作用しながらも、分解することなく持続的に光レドックスサイクルを駆動できることが示された。

以上の基礎的知見に基づき、DMQA-C18 集合体を用いた光線力学療法への応用を検討した。PC-9 肺腺癌細胞を用いた細胞実験では、DMQA-C18 は DMQA-C2 と比較して顕著に高い光細胞毒性を示し、590 nm 光照射により細胞生存率を大きく低下させた。さらに、3%酸素の低酸素条件下においても DMQA-C18 は有意な PDT 効果を維持した。細胞内 ROS 検出プローブおよびスーパーオキシド検出プローブを用いた解析により、DMQA-C18 が細胞内でも光照射に応答してラジカル種を生成することが明らかとなった。また、共焦点レーザー顕微鏡観察により、DMQA-C18 は細胞内のミトコンドリアおよびリソソーム近傍に分布し、光照射下で高い蛍光安定性を示すことも確認された。

さらに、担癌マウスを用いた in vivo 評価では、DMQA-C18 は腫瘍部位に長時間滞留し、単回投与後の繰り返し光照射により腫瘍増殖を有意に抑制した。一方、単分子型 DMQA-C2 では腫瘍部位から速やかに消失し、明確な治療効果は認められなかった。また、血液生化学検査において肝機能および腎機能に関わる指標に顕著な異常は見られず、少なくとも評価期間内では明確な急性毒性は確認されなかった。以上の成果により、DMQA-C18 の自己集合が、光誘起電荷分離、長寿命ラジカル形成、持続的光レドックス反応、および低酸素環境下での PDT 効果を同時に実現することを明らかにした。

(6)本研究の考察

本研究により、イオン性有機色素の自己集合が、単なる分子集積や光物性変化にとどまらず、光誘起電荷分離、長寿命ラジカル形成、持続的光レドックス反応を誘起する有効な分子設計戦略であることが明らかとなった。特に、DMQA-C18 集合体では、単分子型 DMQA-C2 とは大きく異なる光励起状態ダイナミクスが発現し、自己集合により光増感機構が従来型の Type Ⅱ 機構から Type Ⅰ 型ラジカル生成を含む機構へと変化した。この結果は、分子集合体が励起状態の緩和経路を制御し、単分子では到達できない光反応性を創発できることを示している。

本研究の重要な点は、DMQA-C18 集合体が長寿命電荷分離状態を形成し、それを持続的なラジカル生成へと結び付けた点にある。従来の光増感剤では、光照射により一過的に活性酸素種が生成されるものの、生成したラジカル種は速やかに失活し、光増感剤自身も分解を受けやすい。そのため、低酸素環境や還元的な生体環境においては十分な治療効果を維持することが難しい。一方、DMQA-C18 集合体では、自己集合構造により電荷再結合が抑制され、DMQA 中性ラジカルおよびラジカルジカチオンからなる電荷分離状態が長寿命化した。この長寿命化により、生体内還元剤との相互作用を伴いながらも、繰り返し光レドックス反応を駆動できることが示された。

この成果は、申請時に掲げた「水中で機能する光電変換超分子の創出」という目的に直接対応するものである。当初計画では、光電変換超分子と触媒を融合し、水素発生反応、二酸化炭素還元反応、水分解反応などの光物質変換へ展開することを想定していた。その中で、安定カルボカチオン骨格を有する DMQA は、高機能光電変換超分子を構築する候補分子として位置付けていた。実際の研究では、DMQA-C18 集合体が想定以上に優れた光誘起電荷分離能、ラジカル安定性、光安定性を示し、さらに生体内還元環境下で持続的な光レドックス反応を駆動できることが明らかとなった。このため、本研究ではその特性を最大限に活かせる応用先として、低酸素環境下での光線力学療法へと展開した。

従来の光線力学療法は、酸素分子から一重項酸素を生成する Type Ⅱ 機構に大きく依存している。そのため、固形腫瘍内部のような低酸素環境では治療効果が低下することが大きな課題であった。これに対し、本研究で開発した DMQA-C18 集合体は、自己集合誘起電荷分離に基づき Type Ⅰ 型ラジカル生成を促進するため、酸素濃度が低い条件下でも一定の光治療効果を維持できた。3%酸素条件下の細胞実験においても DMQA-C18 が有意な PDT 効果を示したことは、この設計戦略の有効性を強く支持している。

また、DMQA-C18 は細胞内でミトコンドリアおよびリソソーム近傍に分布し、光照射により細胞内酸化ストレスを誘導した。これらの細胞内小器官は酸化ストレスに対して脆弱であり、細胞死誘導に深く関与することから、DMQA-C18 の細胞内局在は PDT 効果を高める上で有利に働いたと考えられる。さらに、DMQA-C18 は蛍光性を保持しており、細胞内および腫瘍内での分布を可視化できる点も重要である。すなわち、本材料は治療機能とイメージング機能を併せ持つ単一成分型超分子光増感剤として機能する可能性を有している。

in vivo 評価において、DMQA-C18 が腫瘍部位に長時間滞留し、単回投与後の繰り返し光照射により腫瘍増殖を抑制したことも重要な成果である。これは、自己集合体形成が単に光反応性を向上させるだけでなく、生体内での滞留性や繰り返し光活性化能にも寄与することを示している。一方で、単分子型 DMQA-C2 では腫瘍部位から速やかに消失し、治療効果もほとんど認められなかった。この比較から、DMQA-C18 の治療効果は DMQA 骨格そのものだけでなく、自己集合により形成される超分子構造に由来することが明確となった。

以上を踏まえると、本研究は、光電変換超分子を用いた物質変換研究から出発し、その中で見出された DMQA 集合体の持続的ラジカル光化学を、低酸素耐性型 PDT へと発展させた研究であると位置付けられる。得られた成果は、従来の一過的な活性酸素生成に依存する光線力学療法とは異なり、自己集合誘起電荷分離に基づく持続的な細胞内レドックス撹乱を利用する新しい光治療概念を提示するものである。今後は、全身投与に向けた分子設計、腫瘍集積性の向上、細胞内レドックス消費過程の定量化、ならびに他のイオン性有機色素への展開を進めることで、光エネルギー利用型超分子材料のさらなる発展が期待される。

④

(7)共同研究者(所属機関名、役職、氏名)

名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学／名古屋大学高等研究院
特任講師 佐藤 和秀

(8)本研究の成果の公表先

(1) Sustained Redox Photodynamic Therapy via Supramolecular Charge Separation of a Redox-active Dye
Yuya Imuro, Kazuhide Sato, Ryu Okada, Rebecca Mucci, Stéphane Grass, Jérôme Lacour, Saya Hirama, Tetsuya Kambe, Shigeyuki Masaoka, Kei Ohkubo, Yasuko Osakada, Mamoru Fujitsuka, Yuuya Nagata, Toshiyuki Kida, Hajime Shigemitsu
ChemRxiv, 2026, Preprint.
https://doi.org/10.26434/chemrxiv.10002016/v1

[注]この報告書を当財団のホームページ等に掲載します。予めご了承ください。