

論文内容要旨（和文）

平成 24 年度入学 大学院博士後期課程

バイオ工学 専攻 バイオ化学 分野

氏 名 別部 輝生



論文題目

ビス(アリールスルホニル)アニリン類縁体による新規蛍光性骨格の構築とその機能

[第1章：緒論]

有機蛍光発色団は細胞イメージングへ応用が可能なことから、これまでに様々な蛍光性化合物が研究されてきた。しかしながら、蛍光性発現には堅固かつ平面性の高い π 共役系が有利であり、有用な蛍光性母骨格は極めて限られている。特に、結晶状態および凝集状態における発光は、スイッチング特性に成り得る要素であるにも関わらず、一般的な蛍光色素は拡張された π 共役系に由来する分子間相互作用により消光することが知られている。

以上の背景から、溶液、固体の両状態において優れた蛍光性を示す分子の創成には既存の概念とは異なる分子設計が重要となる。そこで、本研究では、新規蛍光性骨格の構築とその機能開発を研究目的とし、分子設計の基盤として2-アリール(アルキル)スルホニルアニリンに着目した。本骨格は、ペプチドミメティックな共鳴構造によるpush-pull系の成立、分子内水素結合によるアミノ基の回転運動抑制、および、スルホニル基に起因する折れ曲がり骨格によるスタッキング抑制という3つの特徴を併せ持つ。本コンセプトは既存の蛍光性骨格とは異なり、蛍光性のみならず π 共役系を用いる構造有機化学において新たな分子設計指針として有用となる。

[第2章：2,6-ビス(アリールスルホニル)アニリン類縁体の合成、構造、および蛍光特性]

アニリンの2,6-位にアリールスルホニル基を導入した2,6-ビス(アリールスルホニル)アニリン類縁体(2,6-BArSA)を合成し、その構造および光学特性を調査した。その結果、本骨格は、溶液、固体の両状態において高い蛍光量子効率を示した。この際、push-pull系の成立、分子内水素結合によるアミノ基の回転運動抑制、およびスルホニル基の折れ曲がり構造によるスタッキング抑制を確認し、溶液、固体の両状態における蛍光性発現に重要であることを明らかにした。さらに、スルホニル基を介した折れ曲がり構造において、共役が分子全体に延伸することを見出した。

[第3章：2,6-ビス(2-アミノフェニルスルホニル)アニリンによる Turn-on 型蛍光プローブの開発]

蛍光プローブにおいて、外部刺激によってOffからOnへの変化を示すTurn-on型蛍光プローブは最も高度な蛍光プロファイル変化として知られている。本章では、2,6-BArSAの固体発光特性を応用したTurn-on型蛍光プローブについて研究を行った。側鎖に2-アミノフェニル基を導入した2,6-BASAは、自由回転可能なアミノ基の存在により、溶液中でTICT(ねじれ型分子内電荷移動)状態を発現し、消光した。一方、結晶性粉末及び凝集状態では蛍光性が発現し、

氏名 別部 輝生

AIE(Aggregation-induced emission)特性を示すことを見出した。実際にウシ卵母細胞に対する細胞イメージングを行ったところ、高いS/N比で細胞核が検出されることを明らかにした。

[第4章: 2,5-ビス(アリールスルホニル)-1,4-ジアミノベンゼン類縁体の合成、構造、および蛍光特性]

蛍光プローブを指向する際、細胞に対する光毒性の低減および自家蛍光の抑制には励起波長の長波長化が重要となる。そこで、本章では吸収波長の長波長化を指向して、中心骨格をアニリンから1,4-ジアミノベンゼンに変更した。加えて、スルホニル基をより共役に有利な2,5-位に配置した2,5-ビス(アリールスルホニル)-1,4-ジアミノベンゼン類縁体(2,5-BArS-*p*-A)を設計した。側鎖にフェニル基を有する2,5-BPS-*p*-Aの吸収波長は2,6-BPSAと比較して75 nmの長波長化を示した。加えて、2,6-BArSA同様、結晶性粉末中でも蛍光性を発現し、溶液、固体ともに蛍光性骨格であることを明らかにした。

[第5章: 2-メチルスルホニルアニリンを基本骨格とする水溶性小分子の合成、構造、およびその蛍光特性]

蛍光プローブの水溶性は生細胞の染色において必要不可欠である。本章では、水溶性発現を目的として、側鎖をメチル基とした2,6-BMeSAおよび2,5-BMeS-*p*-Aを設計した。両化合物は水溶性を発現し、水溶液および結晶性粉末中において優れた蛍光性を示した。また、2,6-BMeSAが、第3章における2,6-BASAと同様に細胞核選択性を持つことを見出した。

一方、2,5-BMeS-*p*-Aは緑色蛍光を示すとともに、140 nmの非常に大きなストークスシフトを示した。この特異的な蛍光特性について量子化学計算より考察したところ、励起状態における構造変化が、基底状態と比較してより蛍光性発現に有利であることが示唆された。

このベンゼン環一つからなる小分子蛍光色素の緑色蛍光とその発現メカニズムに対する合理的な説明は、新規蛍光性化合物の分子設計だけではなく、π共役系化学全体での大きな知見となり得る。

[第6章: 総括]

第2章から第5章までの総括を行った。

学位論文の審査及び最終試験の結果の要旨

平成27年2月10日

理工学研究科長 殿

課程博士論文審査委員会

主査 片桐 洋史

副査 大場 好弘

副査 伊藤 和明

副査 森 秀晴

副査 _____

片桐
大場
伊藤
森
印

印

学位論文の審査及び最終試験の結果を下記のとおり報告します。

記

論文申請者	バイオ工学専攻 バイオ化学分野 氏名 別部 輝生		
論文題目	ビス(アリールスルホニル)アニリン類縁体による新規蛍光性骨格の構築とその機能		
学位論文審査結果	合格	論文審査年月日	平成27年 2月 2日～ 平成27年 2月 9日
論文公聴会	平成27年 2月 9日	場所	工学部3号館3-2307教室
最終試験結果	合格	最終試験年月日	平成27年 2月 9日

学位論文の審査結果の要旨

有機蛍光発色団は細胞イメージングへ応用が可能なことからこれまでに様々な蛍光性化合物が研究されてきた。しかしながら、有用な蛍光性母骨格は極めて限られている。特に、結晶状態および凝集状態における発光がスイッチング特性に成り得る要素であるにも関わらず、一般的な蛍光色素は強い分子間相互作用により消光することが知られている。以上の背景から、著者は本論文において、溶液と固体の両状態で優れた蛍光性を示す分子の創成には既存の概念とは異なる分子設計が重要であるとし、分子設計の基盤として2-アリールスルホニルアニリン骨格に着目している。

第1章では、研究背景と目的について蛍光性とその利用を中心に述べている。特に、これまでの研究と問題点、ならびに今後の展望について詳しく述べている。第2章では、2-アリールスルホニルアニリン骨格を活用した2,6-ビス(アリールスルホニル)アニリン類縁体について述べている。本骨格は溶液と固体の両状態で青色発光を示す骨格であることを見出している。また、その構造特性に関する考察も論理的に行っている。第3章では、2,6-ビス(2-アミノフェニルスルホニル)アニリンが溶液中で消光し、固体・凝集状態で発光することを見出し、Turn-on型蛍光プローブに展開している。さらに、細胞イメージングについても検討を行っており、高いコントラストで細胞核を検出することを見出している。第4章では、高いコントラストと細胞への光毒性低減を目指して緑色蛍光性骨格構築を検討している。中心骨格に1,4ジアミノベンゼンを用いることにより、吸収波長の長波長化に成功している。第5章では、生細胞染色において必須の要素である水溶性について検討を行っている。これまで主流であったイオン性置換基の導入ではなく、分子内での極性官能基の割合を変化させることによって水溶性を獲得することに成功している。また、非イオン性であることによって低いpH依存性を実現している。第6章では、本研究を総括し、2-(アリールスルホニル)アニリン骨格の有用性をまとめた上で、今後のπ共役系を用いた機能性材料における分子設計指針に有用であると結論づけている。

本研究の成果は、1報の学術論文(英文)に掲載され、また、国際会議発表2件によって公表されており、当該専攻の審査基準を満たしている。以上を総合的に判断し、研究成果および論文内容ともに工学的貢献が十分に認められるこから、合格と判定した。

最終試験の結果の要旨

本学の規定に従い、主査および副査の3名が同席した学位論文に関する40分の口頭発表、ならびに30分の質疑応答を最終試験とした。発表内容は分かりやすく整理されており、実験結果の考察も論理的になされていた。発表後には、研究背景から各章の専門的な内容まで多くの質疑がなされ、全てにおいて明確な回答を得ることができた。以上のことから、博士(工学)として必要とされる専門知識および研究能力を十分に備えているものと判断し、最終試験を合格と判定した。