

電子ドナーおよび疎水性置換基をもつ P(V)ポルフィリン光増感剤の pH による活性制御

(静岡大院総合¹・静岡大創造院²・浜松医大光先端医学教育研究セ³) ○平川 和貴^{1,2}・山岡 慎弥¹・岡崎 茂俊³

Activity Control of P(V)porphyrin Photosensitizers by the pH-responsive Electron Donating Moieties and Hydrophobic Substituents (¹Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University, ²Graduate School of Science and Technology, Shizuoka University, ³Preeminent Medical Photonics Education and Research Center, Hamamatsu University School of Medicine) ○Kazutaka Hirakawa,^{1,2} Shinya Yamaoka,¹ Shigetoshi Okazaki³

Photoinduced electron transfer is an important mechanism of cancer photodynamic therapy. The electron transfer can be controlled by pH, and cancer tissues are slightly acidic than normal tissues. Furthermore, the self-association of photosensitizer is also used for a target-selective cancer therapy. In this study, P(V)porphyrins connecting the pH-sensitive electron donors and hydrophobic substituents were synthesized. Photoexcited states of these porphyrins were effectively quenched via intramolecular electron transfer and a self-association under a neutral condition. The quantum yields of fluorescence and singlet oxygen generation of these porphyrins and the protein photodamaging activities could be controlled by pH of the surroundings and an interaction with protein.

Keywords : Phosphorus(V) Porphyrin; Photodynamic Therapy; Electron Transfer; Singlet Oxygen; Self-association

光誘起電子移動による生体分子の酸化損傷は、低酸素状態のがん光線治療で重要なメカニズムとなり得る。光増感剤の活性は、自己会合¹⁾や pH²⁾によって制御できる。ターゲット認識による脱会合や、がんおよび正常組織の pH の差をがん選択的治療に応用する目的で、本研究では、pH 応答性電子ドナーと疎水基をもつ P(V)ポルフィリン光増感剤を合成し、タンパク質の光酸化損傷作用を解析した。

電子ドナーとしてキノリン誘導体を中心リン原子の配位子とし、疎水性置換基をもつフェニル基をポルフィリン環メソ位に結合した P(V)ポルフィリン 4 種類を合成した。今回の P(V)ポルフィリンに結合したキノリン部位の pK_a は、4.2~5.3 であり、pH 7.6 のリン酸緩衝液中では蛍光が観測されず、分子内電子移動による励起状態の失活が示された。比較的水溶性が高い P(V)ポルフィリンでは、pH 3.2 のリン酸緩衝液中で蛍光強度が回復した。一方、疎水性が高いアルコキシ基をもつと pH だけでは自己会合のため励起状態の失活は抑制されないが、ヒト血清アルブミン (HSA) との相互作用で脱会合し、蛍光強度の回復を観測した。また、可視光照射により HSA のトリプトファン残基の酸化損傷が確認された。以上から、電子ドナーのキノリン誘導体と疎水性置換基をもつ P(V)ポルフィリンは、周囲の pH とターゲット認識の二重のスイッチにより、光増感剤としての活性を制御できることが示された。

1) K. Hirakawa, M. Yoshida, T. Hirano, J. Nakazaki, H. Segawa, *Photochem. Photobiol.* **2022**, 98, 434.

2) S. Yamaoka, S. Okazaki, K. Hirakawa, *Chem. Phys. Lett.* **2022**, 788, 139285.