

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)	氏名	ジャカンプディ サティス JAKKAMPUDI SATISH
学位授与の要件	学位規則第4条第①・②項該当		
論文題目			
Design and Synthesis of Two-photon Absorption Chromophore with EGTA (Calcium Chelator) Unit for Ca²⁺ Uncaging Reaction Ca ²⁺ アンケーシング反応を志向した EGTA ユニットを有する二光子吸収発色団の設計と合成			
論文審査担当者			
主 査 教 授 安倍 学 審査委員 教 授 灰野 岳晴 審査委員 教 授 山本 陽介			
〔論文審査の要旨〕			
<p>ヒトの運動機能など神経伝達を担う生理活性物質としてグルタミン酸やカルシウムイオンがあげられる。これらの生理活性物質の活性を時空間制御することができれば、生体内で生理活性物質がどのように機能するのか詳細に解明することができる。生理活性物質の活性部位を光解離性保護で一時的に不活性にした「ケージド化合物」は、中性・無試薬条件下において光照射のみで活性を再現(アンケーシング)することができる。医療分野においてはガン細胞の蛍光イメージングにも用いられている。これまでに、一光子、すなわち紫外光(<400nm)を用いて活性物質をアンケーシングさせた例が多く報告されている。紫外光は細胞毒性があり、また、生体試料の深部への光浸透性(細胞透過性)が低いなどの問題がある。これらの問題に対処するためには細胞毒性が低く、細胞透過性の高い近赤外領域の長波長の光(680-1050nm)を用いる必要があるが、その一光子エネルギーは低く(例えば 800nm の光は 35kcal/mol)、結合開裂(アンケーシング)を引き起こすことは出来ない。</p>			

この問題の解決は、二光子吸収と呼ばれる現象によって可能となる。二光子吸収過程では、分子が一光子の二倍の波長の光を2個同時に吸収して、一光子励起で生じる励起状態になることができる。また、二光子励起効率は光強度の二乗に比例するため、集光レンズの焦点部分でのみ電子励起することが可能である。したがって、光による細胞や組織の損傷を避け、組織の深部で、励起種の発生を時空間的制御することができる。しかしながら、すべての分子が二光子吸収をもつものではなく、特に、近赤外領域に高い二光子吸収能をもつ分子骨格を開発することができれば、生命現象の解明に大きく貢献できる。所望の機能を持つ分子を設計し、創り出すことができる化学者が最も活躍できる研究分野である。

JAKKAMPUDI SATISH 氏は、博士課程後期に在籍した三年間において、カルシウムイオン(Ca^{2+})を近赤外領域の二光子で効率的にアンケーシングするエチレンジアミンテトラカルボン酸(EGTA)ユニットを持つ二光子吸収光アンテナ部位の設計、合成、ならびに、*in vitro* での Ca^{2+} アンケーシングを実施し、以下に示す研究業績をあげた。

(1) EGTA 基を持つ二光子吸収光アンテナ部位のプラットフォームの合成

鈴木・宮浦カップリング反応で、様々な二光子吸収光アンテナ部位に容易に誘導できる新規な 5-ブロモ-2-ニトロベンジル EGTA 誘導体 **1** を設計し、その合成を市販されている 3-ブロモアセトフェノンから 8 段階全収率 4 % で達成した。

(2) ビフェニル骨格を持つ EGTA-二光子吸収光アンテナ部位の合成とその光反応性

独自に合成した **1** と 4-ジメチルアミノフェニルボロン酸との鈴木・宮浦カップリングを実施し、ドナーアクセプター型の二光子吸収性を持つビフェニル誘導体 **2** の合成に成功した。化合物 **2** は、403 nm に一光子最大吸収波長を持ち、モル吸光係数は 8790 であった。

まず、400 nm の一光子励起反応を実施したところ、量子収率 0.05 にて、EGTA 部位の分解が観測され、化合物 **2** が Ca^{2+} アンケーシング反応に用いることができることが判明した。フェムト秒短パルスレーザー (~700 mW) を光源とした 780-820 nm での **2** の光分解反応を実施したところ、近赤外領域の二光子反応でも Ca^{2+} アンケーシング反応が可能であることを明らかにした。そのアクションスペクトルより、ビフェニル骨格を持つ **2** は、800 nm に ~160 GM の二光子断面積を持つことがわかった。

(3) ニトロベンゾフラン (NPBF) 骨格を持つ EGTA-二光子吸収光アンテナ部位の合成とその光反応性

次に、当研究室高い二光子断面積を持つことがわかっている、NPBF 骨格に着目し、ブロマイド **1** とベンゾフラン 2-ボロン酸との鈴木・宮浦カップリング反応を実施し、EGTA ユニットを持つ NPBF 誘導体 **3** の合成に成功した。光照射による EGTA ユニットの分解量子収率は 0.3 と高く、720 nm における 2 光子分解効率は極めて高い 18 GM であることを見出した。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（理学）の学位を授与される十分な資格があるものと認める。

公表論文

1. Design and synthesis of a new chromophore, 2-(4-nitrophenyl)benzofuran, for twophoton uncaging using near-IR light

Naomitsu Komori, Satish Jakkampudi, Ryusei Motoishi, Manabu Abe,* Kenji Kamada,* Ko Furukawa, Claudine Katan,* Wakako Sawada, Noriko Takahashi, Haruo Kasai, Bing Xue, and Takayoshi Kobayashi.

Chem. Commun. **2016**, *52*, 331–334.

2. Design and Synthesis of A 4-Nitrobromobenzene Derivative bearing Ethylene Glycol Tetraacid (EGTA) Unit for the New Generation of Caged Calcium (Ca^{2+}) Compounds with Two-photon Absorption (TPA) Property in the Near IR Region, and Their Applications to in vivo Study

Satish Jakkampudi, Manabu Abe,* Naomitsu Komori, Ryukichi Takagi, Ko Furukawa, Claudine Katan,* Wakako Sawada, Noriko Takahashi, and Haruo Kasai*

ACS Omega **2016**, *1*, 193-201.

参考論文

Design and Synthesis of Two-Photon Responsive Chromophores for Near-Infrared Light Induced Uncaging Reactions

Manabu Abe,* Youhei Chitose, Satish Jakkampudi, Pham Thi Thu Thuy, Qianghua Lin, Bui Thi Van, Ayato Yamada, Claudine Katan*

Synthesis, **2017**, 49(15), 3337-3346. Mini-Review