

3. 蛍光と MRI の同時イメージングを可能にするラジカル発光材料の創製

九州大学先導物質化学研究所 准教授 アルブレヒト 建

概要

本研究は、蛍光イメージングと MRI の同時測定を可能にする発光ラジカル材料の開発を目的とした。従来の有機発光材料は閉殻分子であるのに対し、ラジカルは開殻構造に基づく独自の発光機構を有する点に特徴がある。特にラジカルが得意とする近赤外発光は生体透過性の観点で重要であり、発光ラジカルは長波長発光を得やすい利点がある。本研究では、カルバゾール-TTM ラジカルにポリエチレングリコール (PEG) 鎖を導入し、水溶性を付与した新規分子を設計・合成した。得られたラジカルは近赤外領域で発光を示したが、水中では発光量子収率が大きく低下した。これは溶媒効果や凝集による消光が原因と考えられる。一方で、PEG 修飾により光安定性は大幅に向上した。さらに、水中でのプロトン緩和時間測定から MRI 造影能を有することが確認された。これにより、発光と MRI のデュアルイメージングが可能であることを初めて実証した。現状では性能は実用レベルに達していないが、凝集抑制などにより性能向上が見込まれる。今後は生体内センシングなどへの応用展開が期待される。

背景および目的

一般的な有機発光材料は閉殻分子であり、基底一重項状態と励起一重項・三重項状態に基づく蛍光やリン光、ならびに遅延蛍光を示す。これらの発光現象は、有機 EL をはじめとするエレクトロニクス分野や、蛍光イメージングなどの分野で広く利用されている。近年では、基底二重項を有する開殻分子（ラジカル）においても発光を示す系が報告されており、従来の閉殻分子とは異なる発光機構に基づく新しい発光材料として関心が高まっている。

バイオイメージングにおいては、生体透過性の観点から近赤外領域の光が重要であり、この領域で励起・発光可能な材料の開発が求められている。しかしながら、エネルギーギャップ則により長波長化に伴って発光量子収率が低下する傾向があり、高効率な近赤外発光材料の開発は依然として課題である。また、蛍光イメージングでは一定強度の励起光が必要であり、測定の積算を行う上で材料の耐光性も重要な要素となる。

MRI(核磁気共鳴イメージング)は深部組織の観察に適した非侵襲的手法であり、一般には造影剤として常磁性金属錯体が利用されている。これに対し、生体適合性の観点から有機ラジカルを用いたプローブの検討も進められている。

ラジカルは一般に発光を消光する存在とみなされてきたが、TTM(Tris (2, 4, 6-trichlorophenyl) methyl)ラジカルに代表されるように発光を示す例も知られている。¹さらに、カルバゾールなどの電子供与性ユニットを導入したラジカルでは、発光効率や光安定性が向上することが報告されている。これらの発光は HOMO-SOMO 遷移に由来し、SOMO が HOMO と LUMO の間に位置することから、比較的小さな分子骨格でも赤色から近赤外領域の発光が可能となる点に特徴がある。²

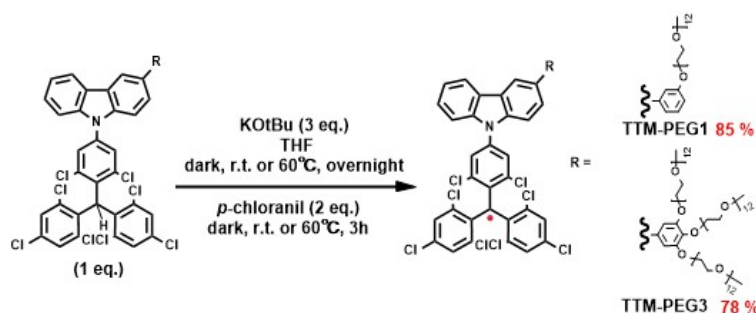
発光ラジカルを蛍光イメージングや MRI のいずれかに適用した例はこれまでにあるが2つを同時に達成した例はない。³⁻⁵ 本研究では、水溶性を有する発光ラジカルの設計・合成を行い、蛍光イメージングと MRI を同時に計測可能なバイオイメージングプローブとして実証することを目的とした。

方法

疎水性であるカルバゾール-TTM ラジカルを基盤とし、水溶性置換基を導入する。具体的にはポリエチレングリコール鎖を1本もしくは3本結合した新規ラジカルを設計した。合成はラジカルの前駆体にメトキシベンゼンを導入し、脱保護することで水酸基に誘導した後に PEG 鎖を導入するルートとした。最後に得られた前駆体について既報を参考に塩基によるアニオン化と酸化剤による1電子酸化を経てラジカル化する。この分子設計により水中環境下での安定性、耐光性および発光特性の両立を図る。吸収・発光や MRI における造影能の指標となる水溶液の水の¹H 核の緩和時間などの物性情報を収集することで光学イメージングと MRI の双方に応用可能な分子設計指針を得る。

結果および考察

発光ラジカル分子の合成はラジカル前駆体である HTTM に3-ブロモカルバゾールを修飾した分子から開始し、臭素のボリル化と続く鈴木カップリングによりメトキシベンゼンもしくはトリメトキシベンゼンを導入した。メトキシベンゼンを BBr₃ により水酸基に変換し、PEG トシラートと反応させることで鎖長12のPEGを導入した。最後に KOtBu によるアニオン化と *p*-クロラニルによる1電子酸化を行うことで目的のラジカルを得た (TTM-PEG1 及び TTM-PEG3)。中間体の同定は¹H 及び ¹³C NMR、MS、元素分析によって行い、ラジカルについては ESR、MS、元素分析によって同定した (Scheme1)。



Scheme 1. PEG 修飾新規発光ラジカルの合成ルート

得られた PEG 修飾発光ラジカルの UV-vis 及び PL スペクトルをトルエン中で測定したところ、カルバゾールから TTM への電荷移動 (CT) 遷移に基づく吸収及び発光が観測された。発光波長は 735 (PEG1) 及び 731 nm (PEG3) であり、発光量子収率は 3.4 (PEG1) 及び 0.2% (PEG3) と算出された。PEG 鎖で修飾していないメトキシ基終端分子と比較すると低下しており無輻射失活速度定数の増加が主な原因であった。

PEG1 及び PEG3 を水に溶かして発光スペクトル測定を試みたところ PEG3 のみが水に溶解し、近赤外の 777 nm で発光量子収率 0.006% を示すことが明らかとなった。有機溶媒中と比較して発光量子収率が大きく下がった要因として、溶媒極性の増加による長波長シフトが励起状態と基底状態のエネルギー差を低下させて無輻射失活速度を増大させたことが一因である。また、動的光散乱 (DLS) 測定を行ったところ、100 nm 以上の凝集体が形成されていることも明らかとなったため、凝集による濃度消光も原因として考えられる。

発光ラジカルは光安定性が比較的低いことが知られているが、蛍光イメージングに使用するためには高い光安定性が求められる。発光ラジカルの溶液に対して励起光のレーザーを照射し続け、発光強度をモニターする手法で光安定性を評価した。トルエン中では発光ラジカル骨格である TTM 単体では半減期が 33 秒と極めて光安定

性が低いのに対して、PEG1 は 2.8×10^4 秒と 3 桁程度長くなり、PEG3 では 1 時間のレーザー照射では全く減少が観測されなかった。新しく合成した水溶性発光ラジカルが優れた光安定性を有していることが明らかとなった。

一般的にラジカルなどの常磁性化学種が水などの ^1H 核の近傍に位置すると緩和時間が短縮される常磁性緩和効果 (Paramagnetic Relaxation Enhancement: PRE) が知られている。MRI の造影剤はこの効果を使うことで画像にコントラストを出している。MRI 造影剤としての性能を明らかにするために PEG3 の各種濃度の水溶液を調製し、水の ^1H 核の縦緩和時間を測定した。濃度に対して直線的に ^1H 核の縦緩和時間が短縮する様子が観測された。このプロットの近似直線の傾きから縦緩和度 $0.02 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ が得られ、PEG3 が MRI 造影剤としての能力を持つことが明らかとなった。

本研究では二重項基底状態を持つ、発光ラジカルを基盤とした蛍光と磁気共鳴のデュアルイメージングプローブが開発可能であることを初めて実証した(図 1)。現状は発光量子収率、造影能共に実用レベルではないが、発光量子収率については低下の原因と考えられる凝集を抑制する新たな分子構造を開発中である。今後はラジカルの特性を活かした、生体内の常磁性化学種のセンシングなど新たなイメージング手法へと展開することも期待される。

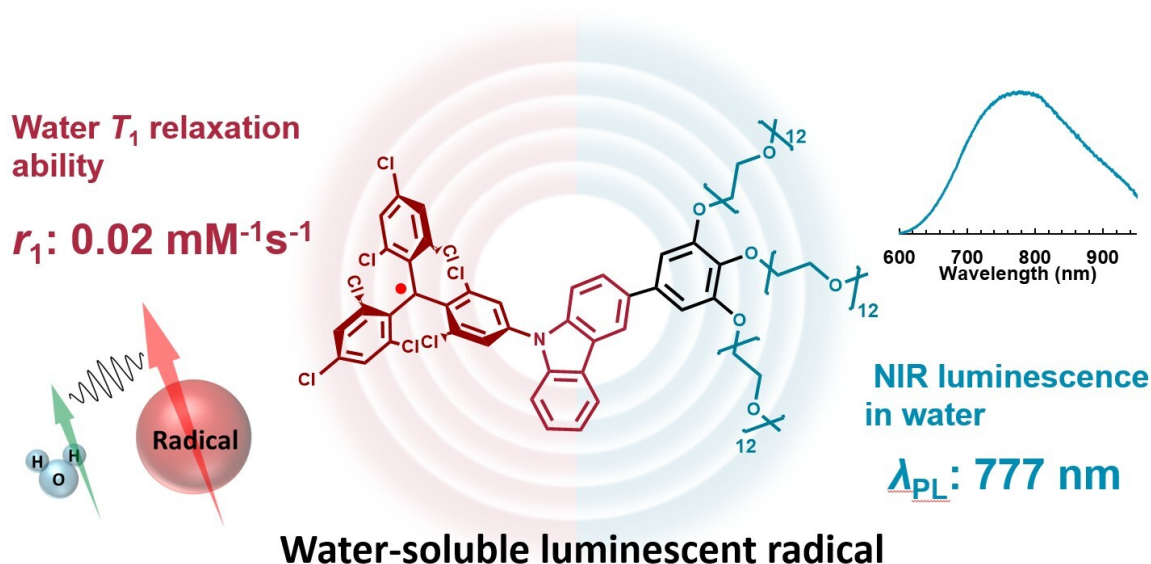


図 1. 本研究で合成した PEG 修飾発光ラジカルの構造と特性。発表論文 *J. Mater. Chem. B*, 2024, 12, 6840 から Royal Society of Chemistry の許可を得て転載。

(完)

発表論文

- 1) Water-soluble luminescent tris(2,4,6-trichlorophenyl)methyl radical-carbazole dyad
Kosuke Anraku, Kenshiro Matsuda, Satoshi Miyata, Hikaru Ishii, Takuya Hosokai*, Satoshi Okada, Kazuhiro Nakamura, Kohei Nakao, Ken Albrecht*
J. Mater. Chem. B, **2024**, 12, 6840-6846.

引用文献

- 1) O. Armet, J. Veciana, C. Rovira, J. Riera, J. Castaner, E. Molins, J. Rius, C. Miravittles, S. Olivella, J. Brichfeus, “Inert carbon free radicals. 8. Polychlorotriphenylmethyl radicals: synthesis, structure, and spin-density distribution” *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 5608.
- 2) A. Abdurahman, T. J. H. Hele, Q. Gu, J. Zhang, Q. Peng, M. Zhang, R. H. Friend, F. Li, E. W. Evans, “Understanding the luminescent nature of organic oradicals for efficient doublet emitters and pure-red light-emitting diodes” *Nat. Mater.* **2020**, *19*, 1224.
- 3) X. Bai, W. Tan, A. Abdurahman, X. Li, F. Li, “Stable red nanoparticles loaded neutral luminescent radicals for fluorescence imaging” *Dyes Pigm.* **2022**, *202*, 110260.
- 4) Y. Xu, C. Teng, H. Dang, D. Yin, L. Yan, “Highly bright stable organic radicals encapsulated by amphiphilic polypeptide for efficient near-infrared phototheranostics” *Talanta* **2024**, *266*, 124948.
- 5) W. Tan, X. Li, J. Zhu, Y. Zhao, W. Wang, F. Li, “Triphenylmethyl-based carbon biradical nanoparticles for magnetic resonance imaging” *Analytica Chimica Acta* **2025**, *1352*, 343897.