

# 博士論文要旨

## 研究題目

A fluorescent turn-on probe for  $\text{Hg}^{2+}$  with a high contrast designed by manipulating functional groups tethered to naphthalimide

ナフタルイミドにぶら下げた官能基の化学構造制御による高コントラスト蛍光回復型水銀(II)イオンプローブの開発

兵庫医療大学大学院薬学研究科 医療薬学専攻

分子イメージング科学 (可視化計測学) (指導教員 前田初男 教授)

氏名 篠原悠夏

・**研究目的** 水銀は高い毒性を有する重金属であるため、世界中で生活・産業活動により環境中に排出される水銀の管理は、厳しく規制されている。一方、生体に対する水銀の毒性発現メカニズムの詳細はすべて明らかになっているわけではない。そのため、環境中および生体中の水銀イオンを高感度、高選択的かつ簡便に可視化する技術が必要とされている。そのツールの一つとして、水銀(II)イオン ( $\text{Hg}^{2+}$ ) 蛍光プローブが有用であり、これまでに様々なものが開発されているが、実用的なものは数少ない。このことから筆者は、実用性を考慮して、低いバックグラウンドシグナルと高い蛍光増大率を示す、つまり、高コントラストを実現する蛍光回復型の  $\text{Hg}^{2+}$  プローブの開発を目指し、本研究に着手した。

・**研究方法** 当研究室で既に開発している蛍光回復型カドミウムイオンプローブ **3** をベースとして、末端の 2 つの carbamoylmethyl 基を、 $\text{Hg}^{2+}$  と親和性が高い硫黄原子を含む 2-(ethylthio)ethyl 基に変更した化合物 **1** を新規  $\text{Hg}^{2+}$  蛍光プローブとして設計・合成した。また **1** における carbamoylmethylamino 基の役割を明らかにするため、それら官能基を取り除いた化合物 **2** も合成し、それらの蛍光特性を比較検討した。

・**研究結果** 化合物 **1** は pH 7.2 のリン酸緩衝液中ではほぼ無蛍光であったが、 $\text{Hg}^{2+}$  を作用させると **1** の蛍光は回復し、その蛍光増大率は約 200 倍であった。一方、**2** は pH 7.2 のリン酸緩衝液中で弱いながらも蛍光性を示しただけなく、 $\text{Hg}^{2+}$  の添加による蛍光増大率は約 5 倍に留まった。また、 $\text{Hg}^{2+}$  に対する検出限界は 2.8 nM であり、**1** が  $\text{Hg}^{2+}$  を高感度に検出できることが明らかになった。また、 $\text{Hg}^{2+}$  以外の主要な金属イオンには応答せず、高い選択性を持つことも確認された。これらのプローブ特性を示す **1** を用いることにより、モデルサンプルとして調製した  $\text{Hg}^{2+}$  汚染水道水・河川水についても、前処理をすることなく再現性良く  $\text{Hg}^{2+}$  を定量分析できた。

・**考察** 化合物 **1** は望み通り、極めて低いバックグラウンドシグナルと高い蛍光増大率を示す、高感度かつ高選択的な  $\text{Hg}^{2+}$  蛍光プローブとして機能することを示すことができた。また、**1** と **2** の蛍光特性の比較により、1) carbamoylmethylamino 基は、ナフタルイミドに対して光誘起電子移動 (PET) による蛍光消光効果を有しており、**1** の蛍光をベースラインレベルまで消光する役割を担っていること、2)  $\text{Hg}^{2+}$  が **1** の carbamoylmethylamino 基へ配位することにより、PET による蛍光消光が無効化されること、3) bis-[2-(ethylthio)ethyl]amino 基は  $\text{Hg}^{2+}$  の配位子であり蛍光消光能を有しているものの、ナフタルイミドの蛍光を十分に消光させるほどの能力はないことが示唆された。今後、これらの知見は、他の金属イオンプローブの設計開発に展開されると期待している。

