

環境系・生体系物質計測への展開を目指した新しい化学分析モチーフの開発

Development of Chemical Motifs for Environmental and Biochemical Analysis



教授 壹岐 伸彦
Professor
Nobuhiko Iki



助教 鈴木 敦子
Assistant Professor
Atsuko Masuya-Suzuki



助教 唐島田 龍之介
Assistant Professor
Ryunosuke Karashimada



Group Photo

当研究室では、環境や医療分野における課題を解決することを目指し、分子認識に基づく新しい分析手法の開発を行っている。分子認識化学に基づき新しい化学モチーフを開発し、実際の分析手法に応用していくことは、分析技術の飛躍的な発展につながると考えている。今年度は、1. 白金(II)-ジラジカル錯体、2. ランタニド-チアカリックスアレーン錯体に関する成果を得た。

The aim and goal of this division is to develop analytical methods based on molecular recognition, which provides solutions for environmental problems and tasks in medicine. We believe that breakthroughs in analytical technology will be facilitated through the development and application of chemical motifs capable of recognizing materials and through the establishment of methodology for separation/preconcentration and detection/determination methods for materials of environmental and biological importance. Among such chemical motifs that we studied this year, two examples will be described: 1. Photothermal Effect and Cellular Uptake of Near-Infrared Absorbing Diradical-Platinum(II) Complex and 2. Selective Synthesis of Heteronuclear Lanthanide Cluster Complex.

近赤外光を吸収するジラジカル白金(II)錯体の光熱効果の検討と細胞への導入

光熱療法は、近赤外(NIR)光を吸収し熱に変換する治療薬を用いて、がん細胞を局所的に加熱して殺傷する手法であり、がんの低侵襲な治療法として注目されている。当研究室では、プロモ基を有するジラジカル白金(II)錯体(PtL₂, Fig.1)が疎水性環境でモル吸光係数が約10⁵ M⁻¹cm⁻¹のNIR吸収を示すことを見出している。本研究では、PtL₂が細胞表面の膜やオルガネラの膜に局在し、その光熱効果でがん細胞を殺傷できる可能性があることに着目し、PtL₂の光熱療法薬としての特性を検討した。はじめに、PtL₂をウシ血清アルブミン(BSA)存在下でPBSに可溶化した。この溶液は740 nmに吸収極大を示すことが分かった。さらに、この溶液にNIR光を照射すると溶液の温度が上昇することを見出した(Fig.1)。また、BSAで可溶化したPtL₂をヒト乳癌細胞株MCF-7に導入し、ハイパースペクトル画像を取得した(Fig.2)。その結果、細胞内にPtL₂由来のNIR吸収を示す領域があることが分かった。PtL₂はオルガネラの膜構造に局在していると考えられる。以上、PtL₂が有効な光熱療法薬となりうることを示した。現在、PtL₂の光熱効果による細胞殺傷能を調査している(第43回錯体化学国際会議(ICCC2018), Applied Sciences Poster Award)。

Photothermal Effect and Cellular Uptake of Near-Infrared Absorbing Diradical-Platinum(II) Complex

Photothermal therapy, which utilizes agents to convert near-infrared(NIR) light energy into heat and kill cancer cells by local heating, has attracted much attention as a minimally invasive therapy. Our group previously revealed that a diradical-platinum(II) complex with bromo groups (PtL₂, Fig.1) shows NIR absorption with a molar absorption coefficient of ca. 10⁵ M⁻¹cm⁻¹ in hydrophobic media. Considering that PtL₂ might be localized at the membrane of the cell surface or organelles in cancer cells and cause cell death by its photothermal effect, we studied the property of PtL₂ as a novel photothermal agent. In the presence of bovine serum albumin (BSA), PtL₂ was solubilized in PBS. The solution shows an absorption maximum at 740 nm. The solution temperature increases with NIR irradiation (Fig.1). The complex solubilized by BSA was introduced to the human breast cancer cell line MCF-7. The hyperspectral image of MCF-7 was obtained (Fig.2). In some regions, PtL₂ is located to show NIR absorption. The complex seems to be localized on organelle membranes. We are now studying the intracellular location of PtL₂ and its cell-killing ability through its photothermal effect. (43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC2018), Applied Sciences Poster Award)

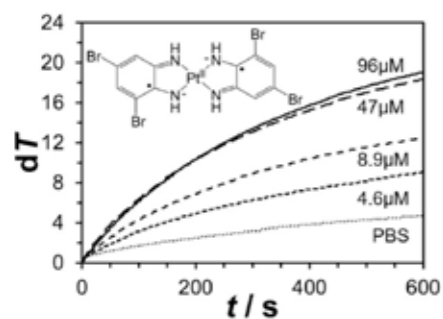


Fig.1 Structure of PtL₂ and temperature increase of different concentration of PtL₂ under the irradiation by NIR light at 725 nm.

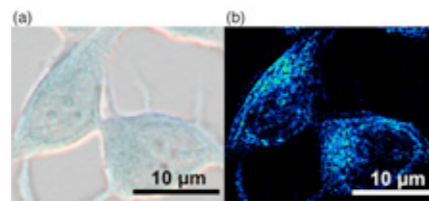


Fig.2 (a) Color image and (b) hyper spectral image at 740 nm of MCF-7 cells incubated in the presence of PtL₂.

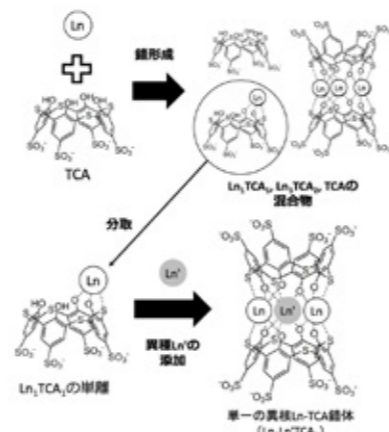


Fig.3 Schematic representation of selective synthesis of heteronuclear Ln cluster complex.

異核ランタニドクラスター錯体の選択的合成法の開発

異種ランタニド(Ln, Ln')を持つ異核Ln錯体において、Lnは化学的性質が似ているため目的の異核Ln錯体を選択的に合成することは難しい。我々はチアカリックスアレーン(TCA)がLnと多核Lnクラスター錯体(Ln₃TCA₂)が生成する際、逐次的に錯形成が進行すること(Ln + TCA → Ln₁TCA₁ → Ln₂TCA₂ → Ln₃TCA₂)に着目し、中間体の分取による異核Lnクラスター錯体の合成を試みた(Fig.3)。TCAとTbの錯形成時に長鎖のアルキルアンモニウム塩(例:臭化テトラブチルアンモニウム)を共存させることでTb₁TCA₁ → Tb₂TCA₂の反応速度が遅くなり、Tb₁TCA₁を分取することに成功した(Fig.4)。ここにYbとpH緩衝溶液を添加することで再び錯形成が進行し、Tb₃TCA₂とTb₂Yb₁TCA₂の2成分が主で、Tb₁Yb₂TCA₂の成分が若干含まれている混合物を得られた。異核錯体の選択的合成法として十分ではないが、従来の同核・異核Lnクラスター錯体の混合物と比較してTb₂Yb₁TCA₂の割合が増え、さらにTb₁Yb₂TCA₂を大幅に減らすことに成功した。今後は合成条件などを詳細に検討し、単一の異核Lnクラスター錯体の選択的合成を目指す。(第38回キャピラリー電気泳動シンポジウム(SCE2018))

その他の業績

- ・学術集会の運営: 日本分析化学会第67年会, 錯体化学会68討論会, 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC2018), 分離機能とセンシング機能の化学セミナー2018
- ・社会貢献: 第274回 化学への招待(宮城地区) - 楽しいみんなの実験室「小さいもの、大きいもの、尖ったもの・・・作り方で変わる沈殿の形」、学都仙台・宮城 サイエンスデー「サイエンスマップ〜光編〜リアル版」

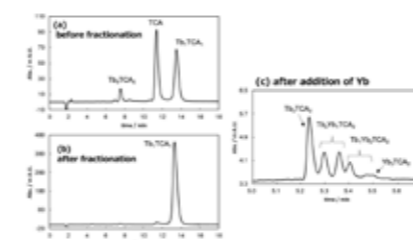


Fig.4 Chromatograms and an electropherogram for samples (a) before fractionation, (b) after fractionation, and (c) after addition of Yb.

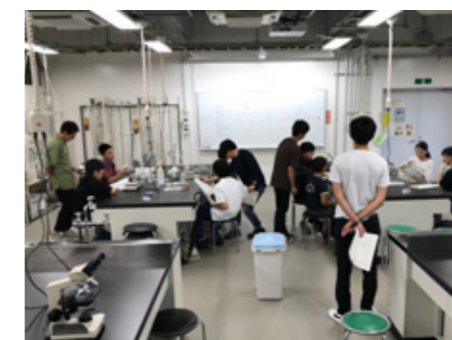


Fig.5 Invitation to Chemistry

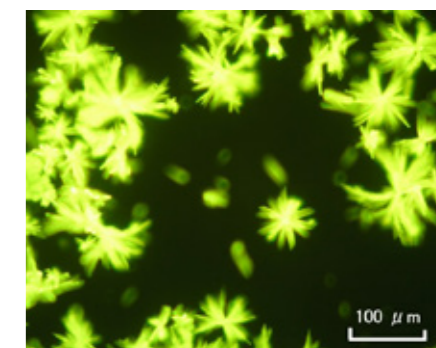


Fig.6 Prepared crystals in the event.

Selective Synthesis of the Heteronuclear Lanthanide Cluster Complex

Selective synthesis of the heteronuclear lanthanide (Ln) complex is difficult because the difference of the chemical properties between Ln series is very small. We tried selective synthesis of the heteronuclear Ln complex in a thiacalixarene (TCA) system. This reaction system proceeds in a step-wise manner (Ln + TCA → Ln₁TCA₁ → Ln₂TCA₂ → Ln₃TCA₂). We thought that selective synthesis of the heteronuclear Ln-TCA complex may be possible with the reaction of isolated Ln₁TCA₁ with multiple Ln ions (Ln'). The reaction rate of Tb₁TCA₁ → Tb₂TCA₂ in the presence of alkylammonium salt (e.g. tetrabutylammonium bromide) was slower than that in the absence of the salt; therefore, the isolation of Tb₁TCA₁ was accomplished. The complexation reaction was proceeded by the addition of a Yb³⁺ solution and buffer solution in the prepared solution of isolated Tb₁TCA₁. The solution consisted of Tb₂TCA₂, Tb₂Yb₁TCA₂, and a small amount of Tb₁Yb₂TCA₂. The selectivity of Tb₂Yb₁TCA₂ in this method was not high enough, but the ratio of Tb₂Yb₁TCA₂ was higher than that obtained with spontaneous formation in the mixture of Tb, Yb, and TCAS. Also, the portion of Tb₁Yb₂TCA₂ was very low. Now, we attempt to enhance the proportion of the single heteronuclear Ln cluster complex under the condition of complexation. (The 38th Symposium on Capillary Electrophoresis (SCE2018))

Achievements other than research

- ・Organization of academic meetings:
 - 67th Annual Meeting of Japan Society for Analytical Chemistry,
 - 68th Conference of Japan Society of Coordination Chemistry,
 - 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC2018),
 - Seminar on Separation and Sensing Functions 2018.
- ・Contribution to events for scientific outreach:
 - The 274th Invitation to Chemistry, Miyagi,
 - Science Day, Miyagi, Sendai