

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 Biomedical 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

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。今年度得た主な成果の中から以下の3点について報告する。1. 白金(II)ジラジカル錯体に基づくがんの光熱療法薬剤の開発、2. Yb(III)-シッフ塩基錯体の近赤外発光特性、3. アルキル鎖長に起因した配位環境の非対称化による三脚型シッフ塩基-ランタニド錯体の発光増強。

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, three examples will be described: 1) Pt(II)-diradical Complex toward Photothermal Therapy of Cancer, 2) Near-Infrared Luminescent Property of Yb(III) Complex with Tripodal Schiff Base, and 3) Low Symmetry of Coordination Environment due to the Alkyl Chain Length Leading to Enhancement of Ln Luminescence in Tripodal Schiff base-Ln Complex.

白金(II)ジラジカル錯体に基づくがんの光熱療法薬剤の開発

がんが日本人の死因の第1位となっており、誰でもアクセスできる持続可能な診断・治療法が求められている。がんの光熱療法は光熱変換プローブを投与し、照射に伴ってプローブから発生する熱によってがん細胞を殺傷する手法である。光源としてパルス光を用いれば超音波が発生し、それから光音響イメージング、ひいては診断が可能となる。診断・治療の一体化を念頭に、当研究室では生体透過性の高い近赤外光を高効率で吸収・光熱変換するプローブを開発してきた。今年度は光熱療法にフォーカスし、細胞レベルでのがんの殺傷能力を確認した(Fig.1)。白金錯体 PtL₂ (L⁻ = 3,5-dibromo-1,2-diiminobenzo-semi-quinonato ligand) を水溶化するため、ウシ血清アルブミンと(BSA)の複合体を調製した。この水溶液にレーザー光(730 nm, 0.39 W)を30分照射すると温度が24から42°Cに上昇した。PtL₂-BSA複合体はがん細胞 MCF-7 によく取り込まれ、ミトコンドリアや小胞体に偏在した。そこにレーザー光(730 nm, 0.3 W)を照射したところ、照射領域にて細胞死が生じ(Fig.2)、PtL₂を光熱変換プローブとする光熱治療の可能性を見いだした(*RSC Advances*, 2020, 10, 6460.)

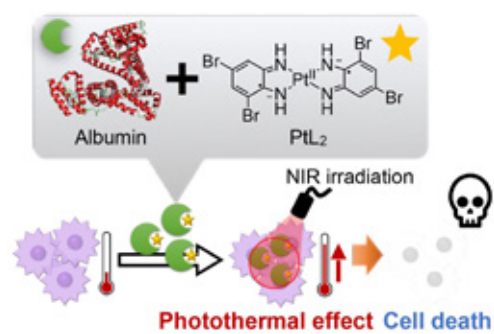


Fig. 1 Concept of the photothermal therapy of cancer using PtL₂

Pt(II)-diradical Complex toward Photothermal Therapy of Cancer

Photothermal therapy is an affordable one for cancer. To obtain satisfactory results, a drug to convert the light energy to thermal energy with high efficiency is required. Taking advantages of non-fluorescence and a high ability to absorb near-infrared light, we studied a diradical complex PtL₂ (L⁻ = 3,5-dibromo-1,2-diiminobenzo-semi-quinonato ligand) as the drug (Fig.1). PtL₂ is hydrophobic and insoluble in aqueous solutions. Therefore, a fivefold amount of bovine serum albumin (BSA) was used to solubilize it in phosphate buffered saline (PBS). Upon irradiation of laser light (730 nm, 0.39 W) for 30 min, the temperature of the solution ([PtL₂] = 40 μM, [BSA] = 250 μM in PBS) increased from 24 to 42°C. MCF-7 cells were incubated in a culture medium containing PtL₂ solubilized with BSA. Hyperspectral images of the cells showed that PtL₂ distributed in mitochondria and endoplasmic reticulum. Finally, the photothermal effect of PtL₂ on cell viability was studied; laser light (730 nm, 0.3 W) was irradiated to a 1-mm diameter region of cell culture medium containing MCF-7 cells with PtL₂ for 15 min. At the center of the region, cell death was observed (Fig.2). A control experiment using MCF-7 cells without containing PtL₂ showed no cell death upon irradiation of the light. These suggest that PtL₂ can be used as an agent for photothermal therapy.

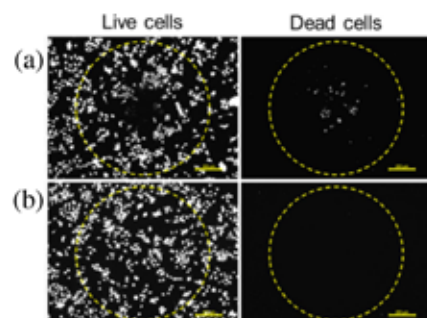


Fig. 2 Fluorescence images of MCF-7 cells (a) with and (b) without PtL₂ (20 μM). The circle shows the laser spot. Scale bar: 200 μm.

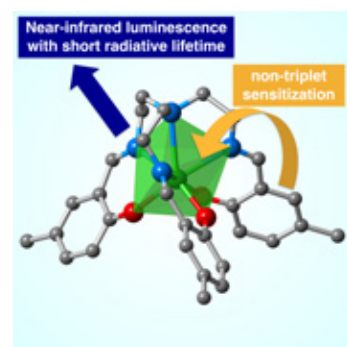


Fig. 3 Seven-coordinated Yb(III) complexes with a tripod Schiff base.

Yb(III)-シッフ塩基錯体の近赤外発光特性

近赤外発光を示す3価のイッテルビウム(Yb(III))は、生体イメージング用プローブや発光材料への応用が期待される。特に、光吸収配位子を持つYb(III)錯体が示す発光では、高効率の励起ができると注目される。しかし、その発光特性に関する定量的実験値の報告例は不足しており、発光過程は十分に理解されていない。今回、我々は7配位のYb(III)-シッフ塩基配位子錯体(Fig.3)が非常に短い輻射寿命を示すこと、さらに配位子金属間電荷移動(LMCT)を経由するエネルギー移動が起きる可能性があることを見出した(Fig.4)。これらの知見は、エネルギー移動、無輻射失活、輻射失活の各過程を理解し最適化することにつながる(*ChemistryOpen*, DOI: 10.1002/open.202000224)。

アルキル鎖長に起因した配位環境の非対称化による三脚型シッフ塩基-ランタニド錯体の発光増強

ランタニド(Ln)発光は、中心Lnの配位環境の対称性が低いほど発光強度が強くなる。我々はワンポット合成で得られる三脚型シッフ塩基-Ln錯体について、従来のtrenを三脚型アミンに用いた系を拡張し、アルキル鎖長を長くした三脚型アミン(trpn)を用いたTb錯体(TbL^{tren}, TbL^{trpn})を合成した(Fig.5)。配位環境の違いについて、非対称性が高いほど値が大きくなるshape factor(S)によって評価したところ、TbL^{trpn}(S = 8.82, 8.90)はTbL^{tren}(S = 7.70, 7.77)よりも大きく、非対称性が高かった。さらに、TbL^{trpn}は明瞭なTb発光を示した一方、TbL^{tren}はTb発光と配位子由来のりん光が重なり合った発光特性を示した(Fig.6)。これは、TbL^{tren}ではTbから配位子への逆エネルギー移動によってTb発光の効率が低いことに対し、TbL^{trpn}は配位環境の対称性が低いことに起因して逆エネルギー移動が無視できるほど放射遷移が速いためと考える。

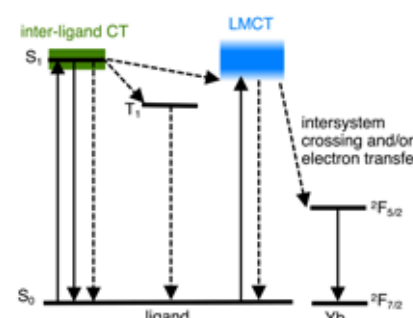


Fig. 4 Proposed sensitization mechanism for the Yb(III) complex with a tripod Schiff base.

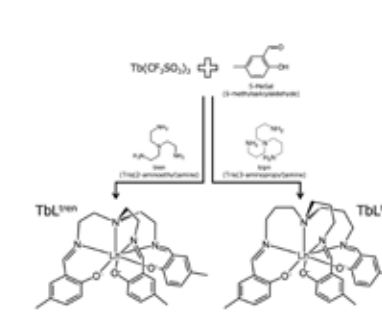


Fig. 5 Synthesis, structure, and shape factor of TbL^{tren} and TbL^{trpn}.

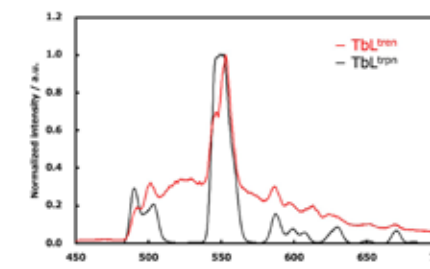


Fig. 6 Emission spectra of TbL^{tren} and TbL^{trpn}.