# 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 Biomedicinal Analysis** 



教授 壹岐 伸彦 Nobuhiko Iki

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位となって久しい。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、光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-diiminobenzosemi-quino-nato 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℃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.)

#### 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 PtL<sub>2</sub> (L- = 3,5-dibromo-1,2-diiminobenzosemiquinonato ligand) as the drug (Fig.1). PtL<sub>2</sub> 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 ( $[PtL_2] = 40 \mu M$ , [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 PtL<sub>2</sub> for 15 min. At the center of the region, cell death was observed (Fig.2). A control experiment using MCF-7 cells without containing PtL<sub>2</sub> showed no cell death upon irradiation of the light. These suggest that PtL<sub>2</sub> can be used as an agent for photothermal therapy.

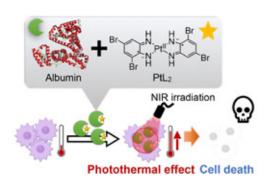


Fig.1 Concept of the photothermal therapy of cancer using PtL2

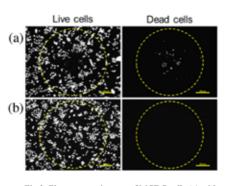


Fig.2 Fluorescence images of MCF-7 cells (a) with and (b) without PtL<sub>2</sub> (20  $\mu$ M). The circle shows the laser spot. Scale bar: 200 um

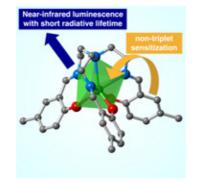


Fig.3 Seven-coordinated Yb(III) complexes with a tripod Schiff base.



Assistant Professo Atsuko Masuya-Suzuki



Assistant Professo Ryunosuke Karashimada

#### 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<sup>tren</sup>, TbL<sup>trpn</sup>) 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<sup>trpn</sup> は明瞭なTb 発光を示した一方、TbL<sup>tren</sup> 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<sup>tren</sup>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<sup>trpn</sup> 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。

#### Near-Infrared Luminescent Property of Yb(III) Complex with Tripodal Schiff Base

The trivalent ytterbium (Yb(III)) ion has attracted significant interest for its application in several technologies, including biological imaging and solar-energy conversion, due to its fascinating near-infrared luminescence property. So far, Yb(III) complexes with light-harvesting organic ligands have been studied because the sensitization of the Yb(III) luminescence by such ligands is a promising strategy for overcoming the inefficiency of the direct excitation of Yb(III). However, the report of the quantitative experimental values and understanding for sensitized Yb(III) luminescence are still insufficient. In this work, we study the photophysical properties of a Yb(III) complex with a tripodal Schiff base (YbL) to understand its sensitized luminescence (Fig.3). Our results show that the sevencoordinated Yb(III) complexes with the Schiff base ligand had two features: the short radiative lifetime and the non-triplet sensitization path (Fig.4). These findings may lead us to a better understanding and optimization of the energy transfer, non-radiative deactivation, and radiative deactivation processes in the Yb(III) luminescence (ChemistryOpen, DOI: 10.1002/ open 202000224)

## Low Symmetry of Coordination Environment due to the Alkyl Chain Length leading to **Enhancement of Ln Luminescence in Tripodal** Schiff base-Ln Complex

The intensity of Ln luminescence depends on the symmetry of the coordination environment, and low symmetry enables enhancement of the Ln luminescence. In the case of the tripodal Schiff base-Ln complex, we synthesized a new tripodal Schiff base-Tb complex using trpn as a tripodal amine (TbLtrpn), which has a longer alkyl chain unit than that of a conventional complex (TbLtren). The symmetry of the coordination environment was evaluated by shape factor (S). The TbL  $^{trpn}$  (S = 8.82, 8.90) is larger than that of  $TbL^{tren}$  (S = 7.70, 7.77), indicating that the coordination environment of TbLtrpn is lower symmetry than that of TbLtren (Fig.5). In addition, TbLtrpn showed clear Tb-centered luminescence; however, TbLtren showed Tb-centered luminescence and ligand phosphorescence (Fig.6). Therefore, back energy transfer (Tb to ligand) of TbL<sup>tren</sup> leads weak Tbcentered luminescence, but TbL trpn has negligible back energy transfer due to the fast radiative transition of Tb by the low symmetry of the coordination environment.

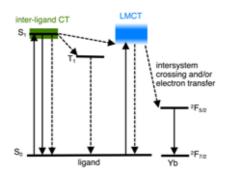


Fig.4 Proposed sensitization mechanism for the Yb(III) complex with a tripod Schiff base.

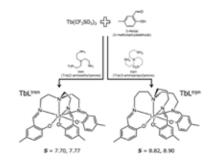


Fig.5 Synthesis, structure, and shape factor of  $TbL^{tren}$  and  $TbL^{trpn}$ .

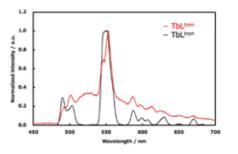


Fig.6 Emission spectra of TbL tren and TbL trpn

# 先端環境創成学専攻