

# 生物医学系への展開を指向した 新しい化学モチーフの開発

## Development of Chemical Motifs for Biomedicine



教授 壹岐 伸彦  
Professor  
Nobuhiko Iki



助教 唐島田 龍之介  
Assistant Professor  
Ryunosuke Karashimada



助教 澤村 瞭太  
Assistant Professor  
Ryota Sawamura



Group Photo

疾病の社会的費用や医療制度の持続可能性を考えたとき、医療技術は診断の精度や治療の有効性に加えて、費用対効果の向上が求められる。我々は病変部位を特異的に認識し、その場で信号を発生し、治療効果を発揮する物質系—化学モチーフの設計が重要であると考え、生物医学系へ展開してきた。それらの中から今年には 1) 速度論的に安定な異核 4 核 Ca-Yb-TCAS 錯体、2) 腫瘍選択的な治療に向けたジラジカル白金錯体内包ナノ粒子、3) 金属有機構造体に基づく腫瘍の MRI 造影剤、4) 安全なキレート療法の薬剤設計指針について述べる。

Considering the societal costs of diseases and the sustainability of healthcare systems, medical technology is required not only to ensure diagnostic accuracy and treatment effectiveness but also to enhance cost-effectiveness. We believe that the design of material systems—chemical motifs capable of specifically recognizing affected sites, emitting signals on-site, and exerting therapeutic effects—is crucial in this context, and we have extended our focus to the biomedical field. Among these endeavors, this year's highlights include: 1) a heteronuclear 4-nuclear Ca-Yb-TCAS complex, 2) platinum complexes encapsulated within nanoparticles for tumor-selective treatment, 3) a metal-organic framework-based MRI contrast agent for tumors, and 4) guidelines for drug design in safe chelation therapy.

### 速度論的に安定な異核 4 核 Ca-Yb-TCAS 錯体

金属錯体はイメージングプローブとして有用である。しかし、生体中では非平衡場であるため、解離による機能の喪失と遊離の金属イオンによる毒性が懸念される。したがって、速度論的に安定な金属錯体が求められる。我々は、チアカリックス [4] アレーン-*p*-テトラスルホン酸 (TCAS, Fig.1) が Ca, Yb 共存下で速度論的に安定な異核 4 核錯体 (Ca<sub>4-x</sub>Yb<sub>x</sub>TCAS<sub>2</sub>, x = 1-3) が形成することを見出した。加溶媒分解反応速度定数 *k<sub>d</sub>* と半減期 *t<sub>1/2</sub>* からいずれの異核 4 核錯体も速度論的に安定なことがわかった (Table in Fig.1)。さらに、これまで報告していた同核 3 核錯体 (Yb<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub>) と比較すると、異核 4 核錯体は Ca との異核化によって速度論的に安定性の向上が見られ、特に Ca<sub>2</sub>Yb<sub>2</sub>TCAS<sub>2</sub> 錯体は半減期 *t<sub>1/2</sub>* が 148 時間と速度論的に安定性が非常に高かった。*k<sub>d</sub>* の温度依存性から Eyring の式を用いて活性化パラメーターを算出して解離機構を見積もったところ、 $\Delta S^\ddagger$  の符号から Ca<sub>1</sub>Yb<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> 錯体は解離的交替機構 (*I<sub>d</sub>*)、Ca<sub>2</sub>Yb<sub>2</sub>TCAS<sub>2</sub> 錯体と Ca<sub>3</sub>Yb<sub>1</sub>TCAS<sub>2</sub> 錯体は会合的交替機構 (*I<sub>a</sub>*) で解離反応が進行することがわかった (Table in Fig. 1)。以上より、異核 4 核錯体 (Ca<sub>4-x</sub>Yb<sub>x</sub>TCAS<sub>2</sub>, x = 1-3) が形成し、高い速度論的に安定性を有することを明らかにした。

### Kinetic stable heterotetranuclear Ca-Yb-TCAS complexes

Metal complexes are useful for bio-imaging probes. However, the metal center tends to dissociate to free metal ions and ligands in a biosystem due to the non-equilibrium conditions, which causes toxicity by free metal ions and a loss of function in the metal complex. Therefore, metal complexes are required to have high kinetic stability. We have found that thiacalix[4]arene-*p*-tetrasulfonate (TCAS, Fig. 1) can form kinetically stable heterotetranuclear Ca-Yb-TCAS complexes (Ca<sub>4-x</sub>Yb<sub>x</sub>TCAS<sub>2</sub>, x = 1-3) in the presence of Ca and Yb ions. According to the solvolytic dissociation rate constant (*k<sub>d</sub>*) and half-time (*t<sub>1/2</sub>*), the heterotetranuclear Ca-Yb-TCAS complexes had high kinetic stability compared with the previously reported homotrinuclear complex (Yb<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub>) due to the coordination of the Ca ion. Particularly, the Ca<sub>2</sub>Yb<sub>2</sub>TCAS<sub>2</sub> complex had significantly high kinetic stability with a large half-time (*t<sub>1/2</sub>* = 148 h). The activation parameters were calculated using Eyring's formula based on the *k<sub>d</sub>* at various temperatures. Based on the sign of  $\Delta S^\ddagger$ , the dissociation mechanisms could estimate a dissociative interchange mechanism (*I<sub>d</sub>*) for the Ca<sub>1</sub>Yb<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> complex and an associative interchange mechanism (*I<sub>a</sub>*) for the Ca<sub>2</sub>Yb<sub>2</sub>TCAS<sub>2</sub> and Ca<sub>3</sub>Yb<sub>1</sub>TCAS<sub>2</sub> complexes. In conclusion, we have found high kinetically stable heterotetranuclear complexes (Ca<sub>4-x</sub>Yb<sub>x</sub>TCAS<sub>2</sub>, x = 1-3).

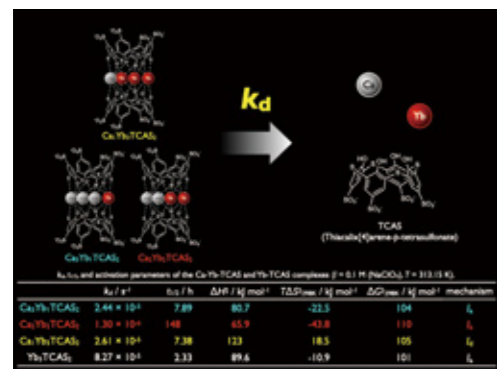


Fig. 1 Structure and kinetic parameters of heterotetranuclear Ca-Yb-TCAS complexes.

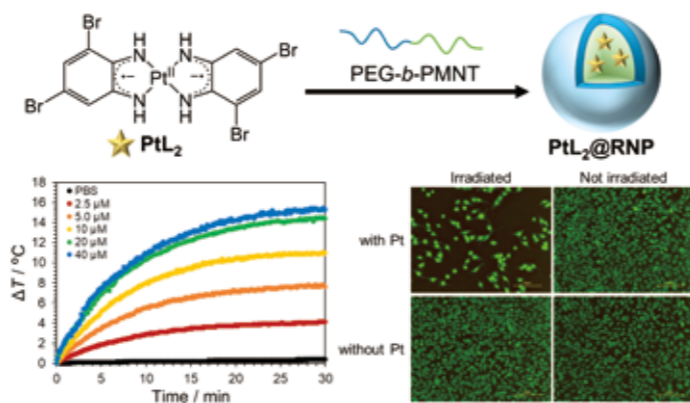


Fig. 2 Photothermal conversion and cell-killing ability of polymeric nanomicelles loading diradical-platinum complexes.

### 腫瘍選択的な治療に向けた ジラジカル白金錯体内包ナノ粒子の開発

生体透過性の高い近赤外 (NIR) 光を熱に変える薬剤でがん細胞を殺傷する光熱療法は、従来のがん治療よりも副作用が少ない手法として注目されている。薬剤の腫瘍への選択的送達により、加温領域を患部へ制限し、治療効果を向上できると考えられる。我々は、NIR 吸収を示すジラジカル白金錯体に注目し、ナノサイズの物質が腫瘍に集積しやすくなる Enhanced Permeability and Retention 効果に基づいた錯体内包ナノ粒子を開発した。本粒子は水中で NIR 光を吸収して安定的に発熱した。この性質により、本粒子を導入したがん細胞へ NIR 光を照射することで、生存率の低減を確認できた。加えて、錯体内包ナノ粒子自体は毒性をほとんど示さず、安定して錯体を患部へ送達できる可能性が示唆された (Figs. 2, 3)。

### 金属有機構造体 (MOF) に基づく腫瘍の MRI 造影剤

MRI 検査の約 4 割で用いられているガドリニウム (Gd) 造影剤は、Gd の被検者の脳への蓄積や、腎透析患者については腎性全身性線維症を発症するなど、安全性の懸念が生じている。当研究室では安全性に加え、高緩和性および機能付与のしやすさから金属有機構造体 Mn-MOF-74 に基づく造影剤を創出し、Gd 造影剤を上回る緩和性と腫瘍選択的な造影を実現した (Fig. 4, *Mol. Imaging. Biol.* 誌)。

### 安全なキレート療法の薬剤設計指針

肝がん発症につながる鉄過剰症の治療は、デフェラシロクス (DFX) など鉄封鎖剤を投与し、錯体として排泄させるキレート療法で行われる。しかし鉄封鎖剤は亜鉛や銅など生体必須金属をも生体から取り除く。今回 DFX 金属錯体の解離反応速度を調べることで、速度論的に選択性に基づく安全なキレート療法の薬剤設計指針を提示した (Fig. 5, *J. Inorg. Biochem.* 誌)。



Fig. 3 Certificate of Poster Award at the 76th Annual Meeting of Society for Free Radical Research JAPAN.

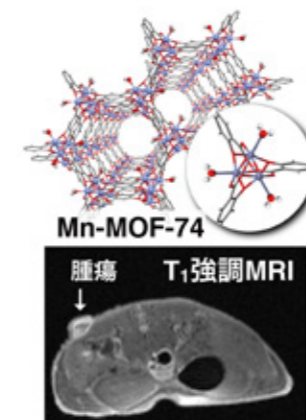


Fig. 4 Mn-MOF-74 and T1-weighted MRI of tumor.

### Development of nanoparticles loading diradical-platinum complexes toward tumor-specific cancer therapy

Photothermal therapy has attracted attention as a cancer treatment method with minimal side effects compared to conventional modalities. This method uses therapeutic agents that convert bio-penetrable near-infrared (NIR) light into heat to kill cancer cells. Achieving tumor-selective delivery of these agents can restrict the heating area to the affected sites, enhancing therapeutic efficacy. We focused on the diradical-platinum complexes showing NIR absorption and developed the complex-loading nanoparticles based on the enhanced permeability and retention effect, allowing easy accommodation in tumors. These nanoparticles absorbed NIR light and generated heat stably. Consequently, the viability of cancer cells containing these nanoparticles decreased due to NIR irradiation. In addition, the complex-loading nanoparticles exhibited minimal cytotoxicity, implying the potential for the safe delivery of platinum complexes (Figs. 2, 3).

### Metal-organic framework (MOF)-based MRI contrast agent for tumors

Approximately 40% of MRI examinations use gadolinium (Gd) contrast agents. However, concerns about safety have arisen due to the accumulation of Gd in the brains of subjects and the development of nephrogenic systemic fibrosis in dialysis patients. In addition to safety, our research group has developed a contrast agent based on the metal-organic framework Mn-MOF-74, characterized by high relaxivity and ease of functionality. This has enabled superior relaxivity and tumor-selective imaging compared to Gd contrast agents (Fig. 4, *Mol. Imaging. Biol.*).

### Guidelines for Drug Design in Safe Chelation Therapy

The treatment of iron overload leading to the onset of liver cancer involves the administration of iron chelators such as deferasirox (DFX), employing chelation therapy to excrete complexes. However, iron chelators also remove essential metals from the body, including zinc and copper. In this study, we have examined the dissociation reaction rate of the DFX metal complex to propose guidelines for drug design in safe chelation therapy based on kinetic selectivity (Fig. 5, *J. Inorg. Biochem.*).

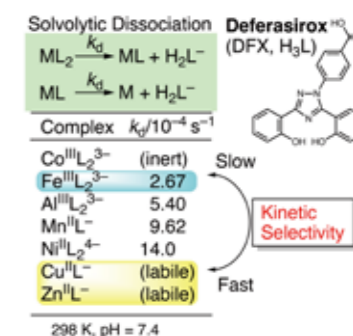


Fig. 5 Solvolytic dissociation kinetics of DFX complexes.