

# 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



Reunion party commemorating the 10th anniversary of the group.

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) 異核 4 核チアカリックスアレーン錯体、2) 中性子捕捉療法のための Gd ナノ粒子、3) 光熱変換白金錯体の細胞内動態について述べる。

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) heteronuclear 4-nuclear thiacalixarene complexes, 2) Gd nano-particle for neutron capture therapy, and 3) intracellular behavior of a platinum complex having photothermal conversion ability.

### 遷移金属イオンとランタノイドイオンからなる 異核 4 核チアカリックスアレーン錯体の合成

我々はこれまで、チアカリックスアレーン (TCAS) がランタニド (Ln) と 3 核 Ln クラスター錯体 (Ln<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub>) を形成し、エネルギー移動発光に基づく良好な発光特性や高い緩和能、速度論的に安定であることを見出ししてきた。今回、Ln<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> 錯体と遷移金属イオン (M) を混合することで新たに異核 4 核クラスター錯体 (Fig. 1, M<sub>1</sub>Ln<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub>, M = Mn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>) が生成することを見出した (Fig. 1)。Ln に Tb, M に Zn を用いた場合、Zn<sub>1</sub>Tb<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> 錯体は Tb 中心の発光を示し、その量子収率 φ と発光寿命 τ はそれぞれ φ = 0.17 と τ = 1.12 ms であった。さらに、Zn<sub>1</sub>Tb<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> 錯体は pH 6.0~6.8 の範囲で選択的に合成可能であった。一方、M = Zn<sup>2+</sup> 以外の M<sub>1</sub>Tb<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> 錯体の Tb 発光は著しく減衰しており、M の常磁性消光が示唆された。この異核 4 核錯体 (M<sub>1</sub>Ln<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub>) は、遷移金属イオンの機能と Ln の機能を組み合わせた多機能性と d-f 相互作用による高機能な材料になる可能性を持ち、さらに中心金属イオンが 3 核から 4 核となることによる安定性の向上が期待できる (*RSC Adv.*, 2025, 15, 3849)。

### Synthesis of heterotetranuclear thiacalixarene complex with transition metal ion and lanthanide ion

Our laboratory has previously reported that a mixture of thiacalixarene (TCAS) and lanthanide (Ln) ions form a trinuclear Ln cluster complex (Ln<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub>), which exhibits good luminescence property through an energy-transfer mechanism, high relaxivity, and kinetic stability. This year, we found that mixing the Ln<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> complex with transition metal ions (M) results in the formation of the novel heterotetranuclear complexes (Fig. 1, M<sub>1</sub>Ln<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub>, M = Mn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>). In the case of Ln = Tb<sup>3+</sup> and M = Zn<sup>2+</sup>, the Zn<sub>1</sub>Tb<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> complex exhibited Tb-centered luminescence with good luminescence properties (quantum yield φ = 0.17 and lifetime τ = 1.12 ms). Additionally, the Zn<sub>1</sub>Tb<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> complex could be selectively synthesized under pH conditions of 6.0 ~ 6.8. In contrast, other M<sub>1</sub>Tb<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> complexes showed diminished or weak Tb-centered luminescence due to paramagnetic quenching. In conclusion, the heterotetranuclear M<sub>1</sub>Ln<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> complexes can potentially add multimodality and enhance functionality through metal-Ln interactions. Moreover, the kinetic stability of the M<sub>1</sub>Ln<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> complexes surpasses that of the Ln<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> complex depending on the number of metal centers (*RSC Adv.*, 2025, 15, 3849).

### がんの中性子捕捉療法を可能とする Gd ナノ粒子

中性子捕捉療法 (NCT) は、中性子捕捉薬剤をがん細胞に集積させ、そこに熱中性子を照射することで、薬剤から発生する粒子線

や放射線、電子を用いてがんを殺傷する治療法である。NCT の有効性は、薬剤のがん細胞への選択的送達と集積に依存する。本研究では、MRI による薬剤集積の可視化と中性子照射を組み合わせた MRI 誘導 NCT の構築を目指し、磁気緩和能と中性子捕捉能を併せ持つガドリニウム (Gd) に着目した。我々は、チアカリックスアレーン (TCAS) が Gd と速度論的に安定な錯体 Gd<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> を形成し、静電的に強くアルブミンと結合することを報告してきた。本研究では、この特性を活用し、EPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果によってがん細胞に選択的に送達・集積可能な Gd<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub> 搭載アルブミンナノ粒子 (ANP) を開発した (Fig. 2)。得られた ANP の粒径は 158 nm であり、EPR 効果を示す適切なサイズであった。Gd の ANP への搭載容量は 8%、MRI 緩和能は 10.7 mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> であった。さらに、50 μM の ANP 存在下で乳がん細胞 MCF-7 を培養したところ、1 × 10<sup>6</sup> 個の細胞に対し 1.3 nmol の Gd が導入された。この細胞に熱中性子を照射した結果、コントロールと比較して細胞生存率が有意に減少し、in vitro での有効性を示すことに成功した (*Colloid Surf. A-Physicochem. Eng. Asp.*, 2024, 699, 134579)。

### Gadolinium Nanoparticles Enabling Neutron Capture Therapy for Cancer

Neutron capture therapy (NCT) selectively destroys cancer cells by irradiating neutron capture agents with thermal neutrons, generating high-energy particles. The success of NCT depends on the selective accumulation of neutron capture agents in tumors. We developed Gd<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub>-loaded albumin nanoparticles (ANPs) for MRI-guided NCT, leveraging gadolinium's (Gd's) dual properties of magnetic relaxation and neutron capture (Fig. 2). TCAS forms a stable complex with Gd (Gd<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub>), which enhances MRI contrast and binds strongly to albumin. The synthesized ANPs (158 nm) exhibited 8% Gd loading, and 10.7-mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> MRI relaxivity. In 50-μM ANP-treated MCF-7 cells, 1.3 nmol of Gd was delivered per 1 × 10<sup>6</sup> cells. Upon thermal neutron irradiation, cell viability significantly decreased. These results support further in vivo studies to evaluate ANP-based NCT efficacy (*Colloid Surf. A-Physicochem. Eng. Asp.*, 2024, 699, 134579).

### Observation of intracellular behavior of non-fluorescent agents using hyperspectral imaging

Our group has studied cancer photothermal therapy applications of diradical-platinum complexes due to their photothermal conversion properties. Hyperspectral imaging which can construct an image with spectral information in each pixel was used to evaluate the performance in the cells of these non-fluorescent complexes (Fig. 3). We successfully imaged the intracellular distribution of near-infrared absorption derived from the hydrophobic complex PtL<sub>2</sub> after incubating human breast cancer MCF-7 cells with the complex. Furthermore, we clarified the subcellular precipitation of complexes by extended incubation time from the spectral change in the region of the cells in images. This method will provide significant insights into molecular design and performance evaluation for non-fluorescent agents (*Anal. Sci.*, 2024, 40, 1857).

### 顕微分光イメージングを用いた細胞内での 非蛍光性薬剤の動態観察

当研究室ではジラジカル白金錯体の光熱変換特性に注目し、がん光熱療法への応用を検討している。非蛍光性である本錯体について培養細胞での性能評価を行うため、画素毎に分光情報をもつ画像が得られる顕微分光イメージングを採用した (Fig. 3)。疎水性錯体 PtL<sub>2</sub> を導入したヒト乳がん MCF-7 細胞について、錯体特有の近赤外吸収が細胞内に分布する様子を画像化することに成功した。さらに長時間の培養に伴う錯体の細胞内での析出を、画像内の細胞部分のスペクトル変化から明らかにした。非蛍光性薬剤の分子設計・性能評価に、重要な知見をもたらす手法といえる (*Anal. Sci.*, 2024, 40, 1857)。

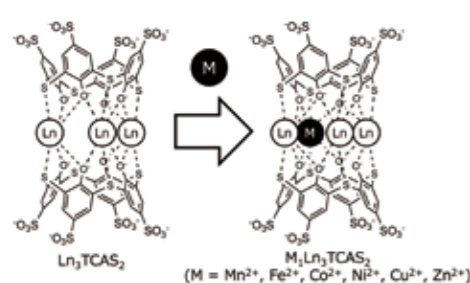


Fig. 1 Formation of M<sub>1</sub>Ln<sub>3</sub>TCAS<sub>2</sub>.

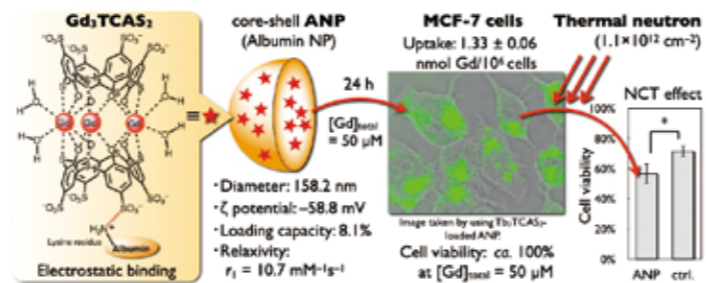


Fig. 2 ANP for MRI-guided NCT.

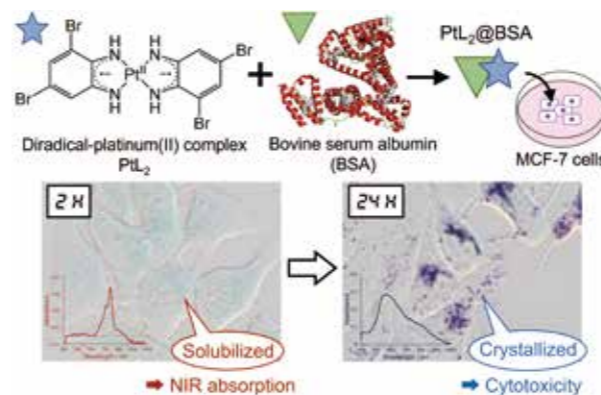


Fig. 3 Hyperspectral imaging of human breast cancer MCF-7 cells containing diradical-platinum complex PtL<sub>2</sub> solubilized by bovine serum albumin.



Fig. 4 Certificate of Tohoku Encouragement Award for Analytical Chemistry presented to Prof. Sawamura.

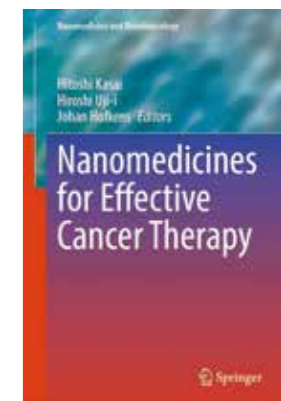


Fig. 5 Nanomedicines for Effective Cancer Therapy, featuring our contributed chapter, "Multifunctional Metal Complexes for Cancer Therapeutics."