

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) ポリオキシメタレート錯体、2) チアカリックスアレーン錯体、3) 近赤外吸収白金錯体内包ナノ粒子について述べる。

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) polyoxometalate complexes; 2) thiacalixarene complexes; and 3) nano particles, including near-infrared-absorbing Pt(II) complex.

二核ランタニド - ポリオキシメタレート錯体による discrete な無機分子系アップコンバージョン

アップコンバージョン (UC) 発光とは、低エネルギー (長波長) の光子を高エネルギー (短波長) の光子に変換する非線形光学現象である。これを発光プローブで実現することで、生体透過性・安全性の高い近赤外 (NIR) 光を励起光に用いた高感度・低毒性の発光イメージングが可能となる。金属酸化物をはじめとした無機材料はその剛直な骨格に起因したフォノンエネルギーの低さと合成の簡便さを活かし、ランタニドイオン (Ln^{3+}) をドープすることで多くの UC 材料が報告されてきた。しかし、プローブへの応用ではナノ粒子化の必要性や生体での残留といった課題があり、分子系材料が望まれていた。我々はポリオキシメタレート (POM) が金属酸化物を切り出した構造ととらえ、POM が Ln^{3+} と錯形成した Ln-POM 錯体が無機材料を分子系へ展開した UC 材料となると着想した。POM としてケイタングステン酸 ($\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{36}$)、 Ln^{3+} として Yb^{3+} からなる二核 Ln-POM 錯体 ($\text{Yb}_2(\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{36})_2$, Yb-SiW) を合成した。Yb-SiW はアセトニトリル溶液中で Yb^{3+} の励起準位に相当する 972 nm の NIR レーザーを照射することで可視領域の 488 nm に UC 発光を示した。これは Yb_2 コア中での cooperative 発光機構に基づく UC 発光であり、discrete な無機分子系で UC 発光を初めて観測した成果となった (Figs. 1 and 2. *Dalton Trans.*, 2025, 54, 12443-12446)。

Discrete Inorganic Molecular Upconversion based on Dinuclear Lanthanide-Polyoxometalate Complex

Upconversion (UC) is a nonlinear optical phenomenon that converts low-energy (long-wavelength) photons into high-energy (short-wavelength) photons. A UC luminescent probe can utilize near-infrared (NIR) light, which offers high biocompatibility and safety, as an excitation source, enabling highly sensitive luminescence imaging with low photodamage. Numerous UC materials have been developed by doping lanthanide ions (Ln^{3+}) into inorganic hosts, such as metal oxides, which take advantage of their low phonon energy due to rigid frameworks and ease of synthesis. However, molecular UC materials are required because inorganic materials have some problems, such as the need for nanosizing and persistence in the body. Polyoxometalates (POMs) are structural fragments of metal oxides that can form Ln-POM complexes as discrete inorganic materials for UC applications. We synthesized a dinuclear Ln-POM complex ($\text{Ln}_2(\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{36})_2$, Ln-SiW) comprising silicotungstates ($\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{36}$) and Yb^{3+} . In acetonitrile, Yb-SiW exhibited visible luminescence at 488 nm via a cooperative luminescence mechanism upon NIR laser excitation (972 nm) of its Yb_2 core. This represents the first UC luminescence from a discrete inorganic molecule based on the cooperative luminescence mechanism (Figs. 1 and 2. *Dalton Trans.*, 2025, 54, 12443-12446).

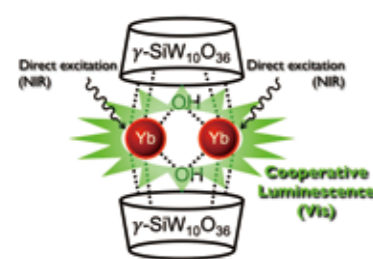


Fig. 1 Upconversion luminescence for dinuclear Yb-SiW complex.



Fig. 2 Our research featured on the front cover of Dalton Transactions.

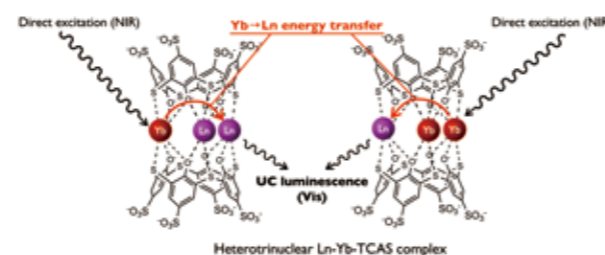


Fig. 3 Upconversion luminescence for heterotrimeric Ln-Yb-TCAS complexes.

水溶液中でアップコンバージョン発光を示す 異核ランタニド - チアカリックスアレーン錯体

分子系 UC 材料の設計として異核ランタニド (Ln) 錯体が期待されているが、水溶液中での振動失活による消光や Ln 間距離の制御の難しさが課題であった。今回我々は、 Yb^{3+} と Ln^{3+} ($\text{Ln}^{3+} = \text{Tb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$) の混合溶液中でチアカリックスアレーン (TCAS) と錯形成することで異核 $\text{Ln}_{3-x}\text{Yb}_x\text{TCAS}_2$ ($x = 0-3$) 錯体が生成することを見出した。 Yb^{3+} の励起準位に相当する 972 nm の NIR レーザーを照射することで Er^{3+} 中心もしくは Tb^{3+} 中心の可視発光が観測された。励起エネルギーと発光強度の log-log プロットから 2 光子励起の可視発光であり、それぞれ Er-Yb-TCAS 系はエネルギー移動 UC (ETU)、Tb-Yb-TCAS 系は cooperative sensitization に基づく UC (CSU) の機構に基づく UC 発光と帰属した (Figs. 3 and 4. *Chem. Commun.*, 2025, 61, 5110-5113)。

近赤外吸収白金錯体内包ナノ粒子の 光熱変換に伴うがん細胞特異的な殺傷効果

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。配位子にプロモ基を有する疎水性錯体 PtL_2 について、抗酸化能をもつ両親媒性ポリマー PEG-*b*-PMNT からなるナノ粒子に内包した。本粒子は水溶液中で強く近赤外光を吸収し、光から熱へのエネルギー変換効率は 99.9% と、他の薬剤候補材料を凌駕する特性を示した。さらに本粒子は正常 / がん細胞の識別能を持たないにもかかわらず、正常細胞に比べて約 1.9 倍多くがん細胞に取り込まれた。本粒子導入後のがん細胞は、同じく導入後の正常細胞に比べて、より低出力の近赤外レーザー光の照射で死滅した。本成果は、がん細胞特異的な光熱療法に向けた新たな薬剤設計を提案するものといえる (Fig. 5, *Nanomaterials*, 2025, 15, 796)。

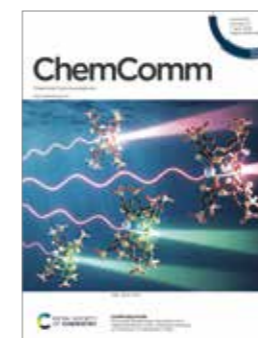


Fig. 4 Our research featured on the front cover of Chemical Communications.

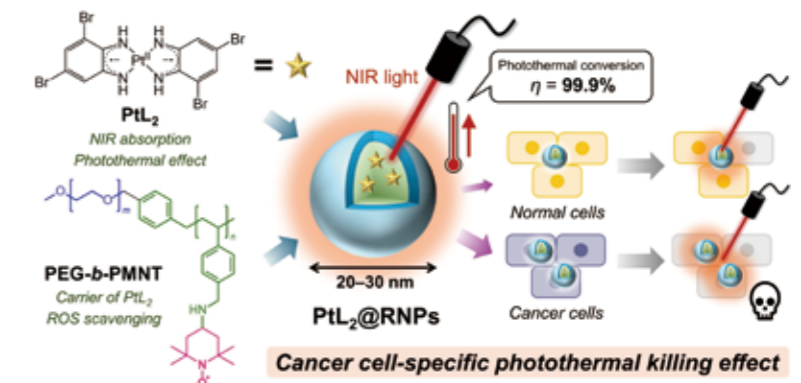


Fig. 5 Cancer cell-specific PTT using antioxidant nanoparticles encapsulated into diradical-platinum complex ($\text{PtL}_2\text{:RNPs}$).