

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K14533

研究課題名(和文)アクチノイド化学基盤の再構築をめざすフタロシアニン錯体の単分子解析と核医薬応用

研究課題名(英文) Re-establishments of Actinide Chemistry on basis of Phthalocyanine complexes : Application to nuclear medicine and Single molecular analysis.

研究代表者

山村 朝雄 (Yamamura, Tomoo)

東北大学・金属材料研究所・准教授

研究者番号：20281983

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、新たに作製した加熱ブロックにより、少量バッチでUPc2錯体の合成に成功した。また、通常カラムによる精製が多く行われるフタロシアニン錯体において昇華による精製を行った。上記のように少量のUによるUPc2錯体と[UPc]+錯体の昇華による精製法さらに、単結晶の生成法を確立した。また、ウラン+6価スーパーフタロシアニン錯体UO2SPcについても昇華による精製法を確立した。Ac-225等のフタロシアニン錯体の合成が可能ないように、これら錯体の合成と生成はアルファ放射体用のグローブボックス中で行うことができる。

研究成果の概要(英文)：UPc2 complexes were successfully prepared by using the newly-developed heating-block method. Phthalocyanine complexes were successfully purified and its single crystals were obtained by sublimation process. Also, single crystals of [UPc]+ were prepared by electrolysis and the purified complex of superphthalocyanine UO2SPc were prepared. These sublimation transferring method process were developed for samples for AFM. All the processes were designed to be dealt in the glove-box for alpha-emitters.

研究分野：アクチノイド化学

キーワード：フタロシアニン アクチノイド アルファ放射体核医薬

1. 研究開始当初の背景

我が国のエネルギーセキュリティのためアクチノイド化学の研究基盤維持が不可欠だが、大学における研究者の世代交代や放射性物質使用の忌避から研究分野の維持や人材育成が危惧されている。グラム量のアクチノイド金属調製法開発（塩川、山村ら、日本原子力学会誌、49 (2007) 755.）が一里塚であったように、アクチノイド化学研究がキログラム量からグラム量に進展してきた。最近では核燃料や放射性物質の管理厳格化より、アクチノイド化学研究のアクティビティ維持のため微量量の物質研究に向かいつつある（図1）。

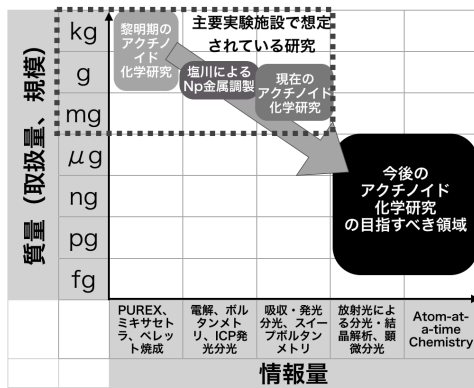


図1: 化学の発展方向性との連携～実験の規模と手法～

近年では、放射光利用の分光・結晶学で物質量が少なくて済む方向であるが、アクチノイドの核燃料や放射性物質としての管理がさらに厳格化しており、研究手法の抜本的な変革が必要となっている。2009年のIBMのGrossによるペンタセン単分子の原子間力顕微鏡 (AFM) による観察は、単分子のみで、分子構造決定や単一電子内電子分布観察が可能であることを知らしめた。アクチノイド化学がアクティビティを維持していくためには、厳格になった規制レベルを遥かに下回る放射性で、純粋にアクチノイドの興味深い化学的性質を研究しうる単分子レベルの手法が一つの有力な方法となろう。

2. 研究の目的

AFMで研究を行いやすい(I)平面性アクチノイド錯体の極微量取扱技術を開発するとともに、(II)単分子錯体のキャラクタリゼーション法の開発をめざす。また、この平面性錯体の特性を利用し(III)アルファ放射体核医薬のキャリアとしての研究を同時に進めていく。当該分野の若手の第一人者を結集し課題整理と技術開発を行うことにより、本課題の終了後にはAFMを備えて本格的な研究を組織できる学理的基盤を整備したい。

学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

原子力や放射化学ではトレーサーの利用で微量の研究に優位性があったため関心が持たれてこなかったAFMの導入を行うことで、放射性を切り離れたアクチノイド化学の研究基盤構築が可能となる（図2）。平面性錯体であるフタロシアン錯体は、反跳による分子破壊に対する修復性が期待でき、生体物質としても使われ毒性が低いことから核医薬応用等の新たな基盤と期待できる。

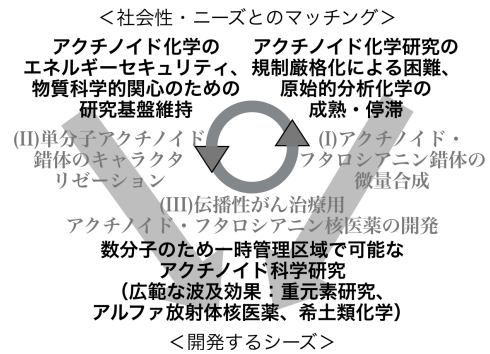


図2: 化学の発展方向性との連携～実験の規模と手法～

3. 研究の方法

本研究の体制は研究分担者、連携研究者は各分野の専門家であり、研究協力者として第一人者や好奇心と行動力の旺盛な学生を擁している。メンバーは、東北大学金属材料研究所（以下「東北大金研」と略称）のアルファ放射体実験室（以下「仙台」と略称）を共同利用しているメンバーであり、また、多くは東北大金研の附属量子エネルギー材料科学国際研究センター（以下「大洗」と略称）2014年夏から種々の場所で数十回の議論を積み重ねてきた。研究にあたっては東北大金研の共同利用の制度（旅費が一部支出）も併用するため、本研究でもスムーズな研究立ち上げが可能である。

(I)アクチノイド・フタロシアン錯体の微量合成とキャラクタリゼーション

希土類、アクチノイドを含む非常に多くの元素でフタロシアン錯体は報告されているものの、アクチノイドの報告例は少数例にとどまっている（図3）。

H 1	He 2																	He 2
Li 3	Be 4											B 5	C 6	N 7	O 8	F 9	Ne 10	
Na 11	Mg 12											Al 13	Si 14	P 15	S 16	Cl 17	Ar 18	
K 19	Ca 20	Sc 21	Ti 22	V 23	Cr 24	Mn 25	Fe 26	Co 27	Ni 28	Cu 29	Zn 30	Ga 31	Ge 32	As 33	Se 34	Br 35	Kr 36	
Rb 37	Sr 38	Y 39	Zr 40	Nb 41	Mo 42	Tc 43	Ru 44	Rh 45	Pd 46	Ag 47	Cd 48	In 49	Sn 50	Sb 51	Te 52	I 53	Xe 54	
Cs 55	Ba 56	Hf 57	Ta 58	W 59	Re 60	Os 61	Ir 62	Pt 63	Au 64	Hg 65	Tl 66	Pb 67	Bi 68	Po 69	At 70	Rn 71		
Fr 87	Ra 88																	
		La 57	Ce 58	Pr 59	Nd 60	Pm 61	Sm 62	Eu 63	Gd 64	Tb 65	Dy 66	Ho 67	Er 68	Tm 69	Yb 70	Lu 71		
		Ac 89	Th 90	Pa 91	U 92	Np 93	Pu 94	Am 95	Cm 96	Bk 97	Cf 98	Es 99	Fm 100	Md 101	No 102	Lr 103		

図 3: Pc・アクチノイドをはじめとする各元素の Pc の研究状況

(2) AFM による単分子錯体のキャラクタリゼーション法の開発

ランタノイドを用いたフタロシアニン錯体の AFM 測定による単分子キャラクタリゼーションが既知であり、本研究においても、アクチノイドへの展開に向け、先ずランタノイドを用いたフタロシアニン錯体の AFM 測定法を確立する。

(3) アルファ放射体核医薬のキャリアとしてのフタロシアニン

従来研究では α 放射性核種を大環状配位子 (EDTMP、DOTMP) による錯体形成で抗原にリンクする (図 4) が上記錯体は pKa により外れやすい問題があるとともに、非放射性の高い溶液中でのように他の放射性核の反跳による攻撃でも壊れやすい。この問題へのアプローチの一つとして、カーボンナノチューブ、フラーレン等があるり、共鳴性による修復性が利用され、同様のフタロシアニンの反跳効果耐性が期待される。

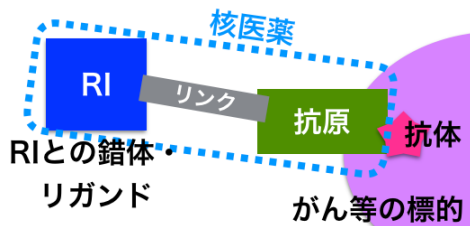


図 4: 核医薬の基本的設計思想

α 放射体核医薬の一つである Ra-223 のヒトへの治療で、治療による延命効果が顕著に報告されている (図 5)。臨床試験に向けた α 放射体として、Ra-223、Ra-224、Ac-225、Th-226、Th-227 (Ac-227)、U-230 が検討されている。最も取り扱いの容易なウランとトリウムとの Pc 錯体を合成してキャラクタリゼーションを行う。

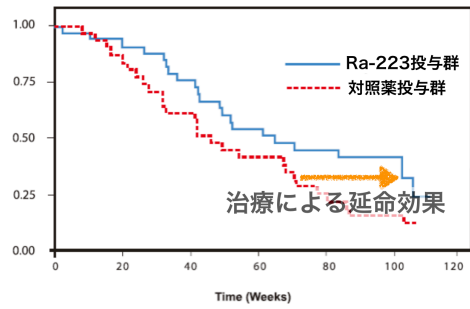


図 5: α 放射 Ra-223 によるガン治療効果: S. Nilsson *et al.*, Clin. Gen. Cancer, 11 (2013) 20.

4. 研究成果

(1) アクチノイド・フタロシアニンの微量合成とキャラクタリゼーション

一般に合成は実験室に在室して準備、合成、確認、片付けの一連の作業の中で進展していくもので、学生に加えて、派遣技術者のマンパワーも含めて、阪大院理の支援を得ながら東北大金研での体制構築を行った。本研究では、新たに作製した加熱ブロックにより、少量バッチで UPc_2 錯体の合成に成功した。また、通常カラムによる精製が多く行われるフタロシアニン (Pc) 錯体において昇華による精製を行った。このような少量の合成、および廃棄物の少ない精製法の確立は、ネプツニウムやアメリカシウムなどの超ウラン元素を中心金属とした錯体の合成および精製を行う上で重要な足がかりとなる。 UPc_2 錯体の物性評価としての磁化測定では、単分子磁石としての特性が見られることが、その構造から期待されたが、そのような特性は見られなかった。特にアクチノイドはランタノイドよりも配位子との共有結合性が高くなるために、ランタノイド錯体で用いられるような結晶場シミュレーションをそのまま適用しても、正確な電子構造を予測することが難しい。ランタノイドベースの SMM では配位子のわずかな違いにより SMM 特性の有無が変わることが知られている。本錯体は分子全体に π 共役系が広がる、レドックス活性な錯体であり、酸化・還元種を調製することができる。SMM 特性を示さなかった錯体でも、酸化により SMM 特性が見られた例もあり、電解によって得られた結晶についても磁化測定を試みる価値があるだろう。

(2) AFM による単分子錯体のキャラクタリゼーション法の開発

上記のように少量の U による UPc_2 錯体と $[UPc]^+$ 錯体の昇華による精製法さらに、単結晶の生成法を確立した。また、ウラン +6 価スーパーフタロシアニン錯体 UO_2SPc についても昇華による精製法を確立した。ランタノイドを用いたフタロシアニン錯体の AFM

測定による単分子キャラクタリゼーションが既知であり、本研究においても、アクチノイドへの展開に向け、先ずランタノイドを用いたフタロシアニン錯体の AFM 測定のための試料作成が可能になった。

(3) アルファ放射体核医薬のキャリアとしてのフタロシアニン

マウスアッセイ系での評価 α 放射体核医薬の一つである Ra-223 のヒトへの治験で、治療による延命効果が顕著に報告されている。臨床試験に向けた α 放射体として、Ac-225 の生成分離と純度評価、飛散による汚染のないグローブボックス内の取り扱い方法を確立した。これにより、アルファ放射体核医薬のキャリアとして AcPc_2^- 錯体の合成についての基礎が確立された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 3 件)

1. 渡邊博仁、福田貴光、白崎謙次、山村朝雄、ウランフタロシアニン錯体の合成と磁化測定, 原子力学会, 2018.
2. H. Watanabe, T. Fukuda, K. Shirasaki, T. Yamamura, Synthesis and Magnetic Measurement of Uranium Phthalocyanine (UPc2), Actinides2017 (国際学会), 2017.
3. T. Yamamura, H. Watanabe, T. Fukuda, K. Shirasaki, Synthesis and Electrochemical Study of Uranium Superphthalocyanine Complex, Actinides2017 (国際学会), 2017.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山村朝雄 (YAMAMURA, Tomoo)
東北大学・金属材料研究所・准教授
研究者番号：20281983

(2) 研究分担者

福田貴光 (TAKAMITSU, Fukuda)
大阪大学・理学研究科・准教授
研究者番号：40344741

大槻勤 (OHTSUKI, Tsutomu)
京都大学・原子炉実験所・教授
研究者番号：50233193

笠松良崇 (KASAMATSU, Yoshitaka)
大阪大学・理学研究科・講師
研究者番号：70435593

白崎謙次 (SHIRASAKI, Kenji)

東北大学・金属材料研究所・技術専門職員
研究者番号：70447176

鷺山幸信 (WASHIYAMA, Koushin)

福島県立医科大学・公私立大学の部局等
・准教授
研究者番号：80313675