

令和元年6月11日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K14500

研究課題名(和文) 生体代謝中間体の分子イメージングを可能にする自己修正的なラベル化法

研究課題名(英文) Self-sorting labeling method for molecular imaging of metabolic intermediate

研究代表者

鈴木 敦子(升谷敦子)(MASUYA-SUZUKI, Atsuko)

東北大学・環境科学研究科・助教

研究者番号：10633464

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、代謝中間体5-S-システインルドーパ(5SCD)の光音響イメージングを可能にする自己修正的なラベル化法を開発することを目的として研究を行った。本研究で合成することを目指したラベル化剤は、三つの部分構造(1. 配位部位、2. 配位部位をつなぐリンカー、3. 幾何学的制限のためのアーム)から成る。各部分構造の検討を行い、光音響ラベル化剤として最適な配位部位及びリンカーを設計するための基礎となる知見を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

5SCDは、進行期の悪性黒色腫患者の血液中で増加することが知られている。しかし、5SCDがメラニン代謝の亢進と阻害、さらには悪性黒色腫の発生、成長、転移にどう関与するかは分かっていない。分子イメージングで生体内での5SCDの挙動を明らかにすることができれば、重要な情報が得られると期待できるが、選択的に5SCDをラベル化する手法がないため、分子イメージングによる観察はできていない。本研究では、5SCDをラベル化するための試薬の分子設計指針となる知見を得た。この成果は、メラニン代謝を理解するためのツールを提供するための土台となるものである。

研究成果の概要(英文)：The objective of this research is to develop a self-sorting labeling method for photo acoustic imaging of metabolic intermediates 5-S-cysteinyldopa (5SCD). The labeling agent is composed of the following three partial structures; 1. coordination moiety, 2. linker, 3. arm to bring geometric restrictions. We studied the effect of the partial structures on the binding ability of the labeling agent to the model compound of 5SCD. The study provided the basic molecular design strategy of the coordination moiety and the linker of the labeling agent.

研究分野：分析化学

キーワード：代謝中間体 光音響イメージング 近赤外吸収 金属錯体

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

代謝中間体は生体内の物質合成や分解のフィードバックに関わるため、その挙動や役割を理解することは重要である。例えば、生体内のメラニン合成では多くの代謝中間体が生成する。その一つである 5-S-システイニルドーパ (Fig. 1, 5SCD) は、進行期の悪性黒色腫患者の血液中で増加することが知られているが、生体内における 5SCD の挙動や役割は分かっていない。分子イメージングにより 5SCD を可視化することができれば、多くの情報が得られると期待できる。しかし、5SCD をラベル化するためには、類似した構造の代謝中間体 (Fig. 1) や最終生成物が共存する中で、5SCD のみを選択的にラベル化することが必要となる。このようなラベル化法はこれまで報告がなかった。

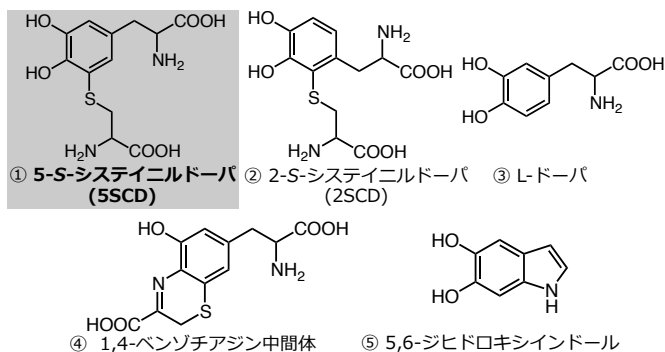


Fig. 1 メラニン代謝中間体の構造。

Fig. 1 メラニン代謝中間体の構造。① 5-S-システイニルドーパ (5SCD) ② 2-S-システイニルドーパ (2SCD) ③ L-ドーパ ④ 1,4-ベンゾチアジン中間体 ⑤ 5,6-ジヒドロキシインドール

2. 研究の目的

これまでに研究代表者は、近赤外光を吸収するジラジカル錯体を基盤とした光音響プローブ開発に取り組んできた。この経験に基づき、研究代表者は、5SCD ラベル化の反応点として OH 基、-S-基、NH₂ 基に着目した。5SCD の OH 基と -S-基を配位結合させて近赤外光を吸収するジラジカル錯体を生成し、さらに、NH₂ 基での動的共有結合形成をアシストとして利用し近赤外吸収錯体生成反応に幾何学的制限を加えることを着想した。動的共有結合によるアシストが 5SCD には幾何学的に有利に作用して熱力学的に安定な近赤外吸収錯体を形成する一方、共存する類似構造の代謝中間体とは幾何学的な制限の結果、近赤外吸収錯体が生成しないようにすれば、自己修正的な 5SCD 光音響ラベル化ができると考えた。本研究では、類似した構造の代謝中間体や最終生成物が共存する条件で 5SCD に対して光音響シグナルを示す部位を導入する手法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究で合成をすることを旨とする光音響ラベル化剤は、三つの部分構造 (1. 5SCD と錯体を形成する配位部位, 2. 配位部位をつなぐリンカー, 3. 幾何学的制限のためのアーム) から成る。それぞれの部分構造を変化させて、5SCD のモデル化合物との結合能を評価し、さらに得られた金属錯体の近赤外吸収特性を調査した。

4. 研究成果

(1) *N,N*-配位の配位子と *O,N*-配位の配位子からなる平面型白金(II)錯体の近赤外吸収特性

ラベル化剤の配位部位を最適化するために、近赤外吸収特性に対して配位環境が与える影響を検討した。その結果、*N,N*-配位と *O,N*-配位の配位子からなる白金(II)錯体 (Fig. 2a) が DMF 中で近赤外領域に 3 つの極大吸収波長を持つことが分かった (Fig. 3, 黒線)。3 つの吸収極大の中で最も長波長側の極大吸収波長は 830 nm で、*N,N*-配位の配位子から合成した類似構造を持つ白金(II)錯体 (Fig. 2b) と比較して、約 100 nm 長波長シフトすることが分かった。この吸収極大波長は、光音響イメージングで用いるパルスレーザーの波長範囲 (> 750 nm) に適合しているという利点がある。

この錯体を、水、メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、2,2,2-トリフルオロエタノール (TFE)、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して吸収スペクトルを測定した (Fig. 3)。その結果、溶媒の種類によって、吸収スペクトル

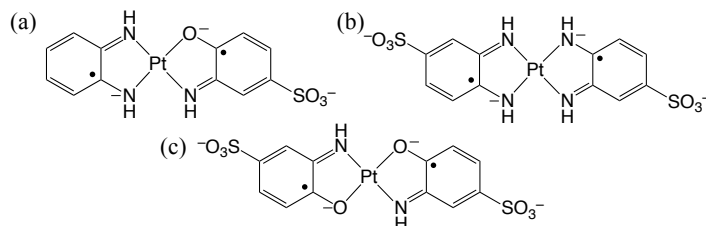


Fig. 2 (a) *N,N*-配位の配位子と *O,N*-配位の配位子からなる白金(II)錯体, (b) *N,N*-配位の配位子からなる白金(II)錯体, (c) *O,N*-配位の配位子からなる白金(II)錯体の構造。

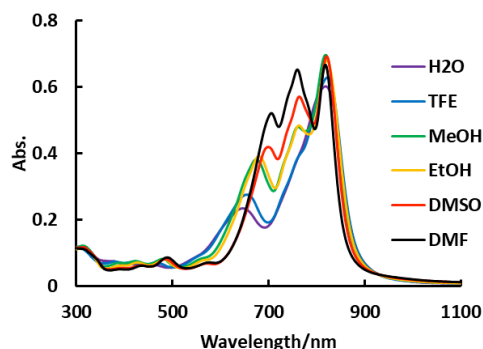


Fig. 3 *N,N*-配位の配位子と *O,N*-配位の配位子からなる白金(II)錯体を種々の溶媒に溶解させた際の近赤外吸収スペクトル。

ルが大きく変化することが分かった。極大吸収波長及び吸光度の変化は、溶媒の電子受容性の指標であるアクセプター数と良い相関を示した。一方、*N,N*-配位の配位子から合成した白金(II)錯体が示す近赤外吸収波長や吸光度は、溶媒の種類の影響をほとんど受けない。*N,O*-配位の配位子から合成した白金(II)錯体(Fig. 2c)が示す近赤外吸収は、溶媒を変えることで約 30 nm シフトする。以上の結果は、錯体の配位原子である O と溶媒との間に水素結合が生成し、錯体の近赤外吸収特性に影響を与えている可能性があることを示唆する。

さらに、*N,N*-配位と *O,N*-配位の配位子からなる錯体の水溶液中における近赤外吸収特性を明らかにするために、吸収スペクトルの pH 依存性を調査した(Fig. 4)。その結果、極大吸収波長(818 nm)における吸光度は、pH 5.0 以下で大幅に減少することが分かった。この水溶液の pH を再び pH 5.0 以上にすると、吸光度は完全に回復した(Fig. 5)。これまでに、*N,N*-配位の配位子から合成した白金(II)錯体が、pH を低下させると錯体が酸化・二量化して近赤外吸収がスイッチすることを発見していた。この *N,N*-配位の配位子から合成した白金(II)錯体の近赤外吸収スイッチングでは、二量体の解離反応に由来するヒステリシスが存在した。これに対して、*N,N*-配位と *O,N*-配位の配位子からなる錯体ではヒステリシスは見られず、可逆的な近赤外吸収のスイッチングを示すことが分かった。

以上、*N,N*-配位の配位子と *O,N*-配位の配位子からなる平面型白金(II)錯体の近赤外吸収特性を明らかにした。

(2) *O,S*-配位の配位子と *N,N*-配位の配位子からなる平面型白金(II)錯体の生成

5SCD の配位部位のモデルである *O,S*-配位の配位子と *N,N*-配位の配位子から近赤外光を吸収する平面型白金(II)錯体(Fig. 6)が生成する条件を探索した。その結果、DMSO 中において波長 794 nm の近赤外吸収を示すことを見出した。

上記の(1)(2)の検討から、ラベル化剤の配位部位の設計に関する分子設計指針を得ることができた。今後、これらの知見を基に、引き続きラベル化剤の合成に取り組む。

5. 主な発表論文等

(研究代表者は下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Atsuko Masuya-Suzuki, Takumi Hayashi, Kosaku Tamura, Nobuhiko Iki, Capillary electrophoretic separation of *cis/trans* isomers of bis(*o*-diiminobenzoquinonato)platinum(II), *New J. Chem.*, 査読有り, 2017, **41**, 7605–7612.

[学会発表] (計 9 件)

- ① 澤村瞭太, 佐藤将貴, 鈴木敦子, 伊野浩介, 珠玖仁, 壹岐伸彦, 光熱療法への応用を志向したジラジカル白金(II)錯体の光熱効果, 日本化学会第 99 春季年会, 2019
- ② 澤村瞭太, 佐藤将貴, 鈴木敦子, 伊野浩介, 珠玖仁, 壹岐伸彦, Cellular Uptake and Photothermal Effect of Near-Infrared Absorbing Diradical-Platinum(II) Complex, 43rd International Conference on Coordination Chemistry, 2018
- ③ 鈴木敦子, 土屋智資, 佐藤将貴, 壹岐伸彦, π 共役系を拡張した白金(II)ジラジカル錯体の pH 応答近赤外吸収スイッチング, 第 16 回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム, 2018
- ④ 土屋智資, 佐藤将貴, 鈴木敦子, 壹岐伸彦, 光音響プローブとしての応用を目指した白金(II)ジラジカル錯体の吸収波長の長波長化と近赤外吸収スイッチング, 第 28 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 2018
- ⑤ 鈴木敦子, 光音響プローブとしての白金(II)ジラジカル錯体の機能開発, 第 6 回物理・分析

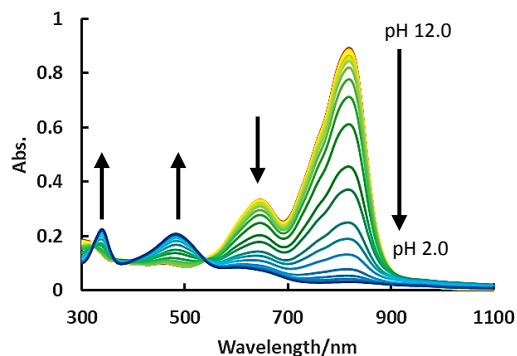


Fig. 4 *N,N*-配位の配位子と *O,N*-配位の配位子からなる白金(II)錯体の水溶液の吸収スペクトルの pH 依存性。

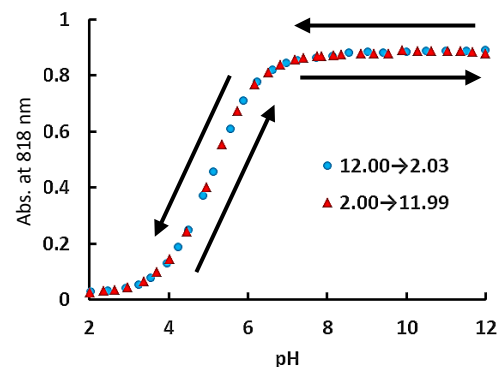


Fig. 5 *N,N*-配位の配位子と *O,N*-配位の配位子からなる白金(II)錯体の水溶液の 818 nm の吸光度の pH 依存性。

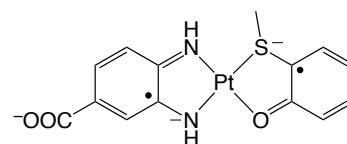


Fig. 6 *O,S*-配位の配位子と *N,N*-配位の配位子からなる白金(II)錯体の構造。

系若手研究者セミナー，2017

- ⑥ 鈴木敦子, Molecular recognition of coordination polymer constructed with flexible building block, 平成 29 年度化学系学協会東北大会, 2017
- ⑦ 名本洋輝, 鈴木敦子, 壹岐伸彦, 配位原子の異なる二座配位子を用いた非対称な白金(II) ジラジカル錯体の合成とその近赤外吸収特性, 日本分析化学会第 66 年会, 2017
- ⑧ 鈴木敦子, 益子直己, 壹岐伸彦, 配位不飽和サイトを有する配位高分子の核酸構成単位に対する吸着能, 日本分析化学会第 66 年会, 2017
- ⑨ 佐藤将貴, 鈴木敦子, 伊野浩介, 珠玖仁, 西條芳文, 壹岐伸彦, 白金ジラジカル錯体をプローブとして利用したがん細胞の光音響イメージング, 日本分析化学会第 66 年会, 2017

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。