

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010 ～ 2011

課題番号：22750052

研究課題名（和文）共役した水溶性フタロシアニン二量体の合成と光線力学的治療法への応用

研究課題名（英文）Synthesis and photo-sensitising properties of water soluble conjugated phthalocyanine dimers

研究代表者

池上 崇久 (IKEUE Takahisa)

島根大学・総合理工学部・准教授

研究者番号：00379033

研究成果の概要（和文）：共役フタロシアニン二量体は、NNIR 領域に大きな吸収を持っており、光触媒能と二光子吸収能を持っていることを確認している。本研究では、NNIR 領域での光触媒反応のメカニズムの解明と新規水溶性共役フタロシアニン二量体の合成に成功した。現在、深部の癌へ PDT の実用化を目指している。

研究成果の概要（英文）：An annulated dinuclear palladium(II) phthalocyanine complex (I) and water soluble zinc (II)phthalocyanine complexes were synthesized and characterized. It was found that these complexes worked as a photo-catalyst under the irradiation of the light in the near-infrared (NIR) region ( $\lambda > 780$  nm) in toluene and water, respectively.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,100,000 円	330,000 円	1,430,000 円
2011 年度	600,000 円	180,000 円	780,000 円
年度			
年度			
年度			
総計	1,700,000 円	510,000 円	2,210,000 円

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・無機化学

キーワード：フタロシアニン・ポルフィリン・ナノ材料・光物性

## 1. 研究開始当初の背景

光線力学的治療法（PDT）とは、光増感剤または光感受性薬とよばれる薬剤および特定の光を用いて行う治療法の一つであり、光増感剤に特定の波長の光が当てることにより、近くの細胞を死滅させる活性の酸素が生成される。それぞれの光感受性薬は特定波長の光を照射することによって活性化されるが、その光の波長の長さの違いによって身体

への浸透する光の届く深さが決定される。このように PDT とは特定の光感受性薬と光の波長を用い、身体の特定の部位のみに効果的に治療を行うことができる。光線力学的治療法（PDT）とは、従来の抗癌剤治療に比べて非常に副作用が少ないところが特徴であるが、現在実用化されている光増感剤は、主に約 600nm の光を用いているため表皮の癌細胞には有効である、深部の癌に対しては現在のと

ころ実用化が非常に難しく、深部の癌に対しての PDT の研究が求められている。

## 2. 研究の目的

現在までに、本申請者の研究室では、600～700nm に吸収を持つ様々な錯体の PDT 用の光増感剤の研究が行われてきた。本研究室では、右図のような 700nm に吸収を持つ水溶性フタロシアニンを合成した。その錯体の光触媒能を検討した結果、水溶液中での光触媒能を有することが確認した。しかしながら、現在使われているような約 700nm の光を用いた錯体では、ほとんどの光増感剤の活性化に必要な光は 1cm 以上通過することができない。このため、現在使用されている約 600nm の光源を用いた PDT に比べるとほぼ 2 倍の深さまでの治療が可能になるが、通常皮膚の直下や内臓および内腔の上皮に存在する腫瘍の治療にのみしか用いることができないため、より長波長で光を吸収する光増感剤が求められている。そこで、本申請者は、NNIR の光を利用した光増感剤の合成することによって、深部まで光を浸透させることができるようになると思った。NNIR とは、赤外線の中の近赤外線 (700～2500 nm) の中に含まれる、もっとも可視光に近い波長域 (750～950 nm) を指す。可視光の領域では、色素による吸収が非常に大きく、1000nm 以上の赤外域では、水分吸収が非常に大きくなるため、生体深部の PDT 治療に非常に適している領域であると考えた。

さらに、PDT において、二光子吸収材料のように、光酸化反応に対する閾値を有する化合物を用いることにより、特定の治療部位のみを三次元的に治療が可能になるのではないかと考えた。

二光子吸収とは、物質が 2 つの光子を吸収して励起される現象である。二光子吸収材料は、加えた光電場 (入射光強度) の自乗に比例するため、入射光のエネルギーが集中している領域でのみ二光子吸収が誘起されることから、入射光をレンズで集光することによって、焦点付近でのみ二光子吸収が起こり、焦点の合っていないその他の空間では吸収が起こらないという状態を作り出すことができる状態を作り出すことにより三次元的な治療が可能になる。本申請者は、次世代の光増感剤として、NNIR 領域の光源を用いることができ、さらに閾値を有する二光子吸収能を有

する光増感剤を用いることによって、PDT における様々な問題点を解決することができるかと本申請者は考えた。また、本申請者は、ポルフィリン同士が共役結合した完全共役した三重縮環ポルフィリン二量体の合成を行い、二光子吸収断面積の測定を行った。その結果、この錯体は単分子としては最も大きな二光子吸収断面積を有する化合物であることを示した。以上の結果から、ポルフィリン骨格同士を共役した形で連結した多量体を合成することによって、新たな材料が創製できることが示唆した。

## 3. 研究の方法

PDT 実用化へのステップとして、共役フタロシアニン二量体の光触媒反応のメカニズムを解明する必要がある。そのためには、現在合成に可能な対称性の高い共役フタロシアニン二量体の大量合成を行い、メカニズム解明に必要な種々の測定を行う必要がある。この合成段階において、数種類のオリゴマーができることから、二量体の分取をスムーズに進めるために大型の GPC カラムを用いる必要がある。さらに、PDT 実用化に向けて、体内に導入可能な新規水溶性共役フタロシアニン二量体の合成が必要となる。フタロシアニンは、水溶液中では自己会合をすることから原料であるフタロニトリルの分子設計を行い、合成を行う予定である。さらに、両親媒性のフタロシアニン二量体の合成を行い、PDT の光増感剤として最適な共役フタロシアニン二量体の創製を試みる。また、非対称性フタロシアニンを合成し、三次元非線形材料としての展開も考えている。

## 4. 研究成果

共役した二核フタロシアニン金属錯体の合成を試み、亜鉛イオンや銅イオンやパラジウムイオンを導入した錯体の合成に成功した。それらの錯体には、800～900nm に非常に大きな Q-band のような吸収帯を持っており、目的とする近赤外領域に吸収帯を有する錯体の合成を確認した。さらに、これらの二核錯体は 780nm よりも長波長側の近赤外領域の光を用いても光触媒としての能力を有することが確認できた。このように、近赤外領域のみでの光触媒能を示す金属錯体は、非常に珍しいため、今後の実用化に期待できることが確認

された。

現在、これらの錯体を用いた光線力学的治療の実用化に向けて、錯体を水溶性にしなければならないことから、8個～16個のカルボキシル基を導入したフタロシアニンの合成を試みたところ、単量体のフタロシアニン金属錯体については合成することができて、メタノールなどの極性溶媒に可溶なことが、NMRやUV-visスペクトル測定から明らかになった。さらに、これらの錯体は、弱アルカリ条件で水に可溶であり、フタロシアニン環同士の会合が無いことが、UV-visスペクトルやNMRスペクトルの結果から確認された。現在では、水溶性の二核フタロシアニン金属錯体の合成を試みている。

さらに、本年度から、フタロシアニンとサレンの融合型錯体の合成を試み、ニッケルイオンと銅イオンを導入した錯体の合成に成功している。これらの錯体も、780nm付近の近赤外領域に大きな吸収帯を有することから、同様にPDTの光増感剤としての可能性を試験している。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計11件)

- ① M. Handa, A. Sanaka Y. Sugikawa, T. Ikeue, H. Tanaka, D. Yoshioka, M. Mikuriya. *X-ray Structure Analysis Online*. 27, (2011)73-74. 査読有
- ② T. Ikeue, T. Fukahori, T. Sugimori, M. Handa. *New Trends in Coordination, Bioinorganic, and Applied Inorganic Chemistry* (2011) 183-189. 査読有
- ③ M. Handa, T. Ikeue, A. Sanaka, T. Nakai, H. Tanaka, D. Yoshioka, M. Mikuriya. *New Trends in Coordination, Bioinorganic, and Applied Inorganic Chemistry* (2011) 133-139. 査読有
- ④ M. Handa, Y. Ishitobi, K. Moriyama, T. Ikeue, D. Yoshioka, M. Mikuriya. *X-ray Structure Analysis Online*. 27, (2011) 49-50. 査読有
- ⑤ M. Handa, M. Yoshida, D. Yoshioka, T. Ikeue, M. Mikuriya. *X-ray Structure Analysis Online*. 27, (2011) 15-16. 査読有
- ⑥ S. Kouno, A. Ikezaki, T. Ikeue, M. Nakamura. *J. Inorg. Biochem.* 105, (2011) 718-721. 査読有
- ⑦ K. Kasuga, H. Irie, H. Tanaka, T. Ikeue, T. Sugimori, M. Handa. *J. Porphyrin and Phtalocyanine*, 15, (2011) 1078-1084. 査読有
- ⑧ I. Hiromitsu, A. Kawami, S. Tanaka, S. Morito, R. Sasai, T. Ikeue, Y. Fujita, M. Handa. *Chemical Physics Letters*, 501, (2011) 385-389. 査読有
- ⑨ T. Ikeue, M. Handa, A. Chamberlin, A. Ghosh, O. Ongayi, M. G. H. Vicente, A. Ikezaki, M. Nakamura. *Inorg. Chem.*, 50, (2011) 3567-3581. 査読有
- ⑩ H. Ishida, M. Handa, T. Ikeue, J. Taguchi, M. Mikuriya. *Synthesis, Chemical Papers*, 64 (2010) 767-775. 査読有
- ⑪ T. Ikeue, M. Sonoda, S. Kurahashi, H. Tachibana, D. Teraoka, T. Sugimori, K. Kasuga, M. Handa. *Inorg. Chem. Commun.*, 13 (2010) 1170-1172. 査読有

〔学会発表〕(計23件)

- (1) 守山和孝, 井上麻美, 池上崇久, 杉森保, 吉岡大輔, 御厨正博, 半田真, ジフェニルホルムアミジナートイオンおよびカルボン酸イオンを分子内架橋配位子とするランタン型ロジウム(II)二核錯体, 日本化学会第92春季大会, 慶応義塾大学(横浜市)2012年3月25~29日
- (2) 伊東佑真, 中野雄二, 木村祐子, 池上崇久, 吉岡大輔, 御厨正博, 半田真, ホルムアミジナートルテニウム(II, III)二核カチオンの軸配位子置換反応, 日本化学会第92春季大会, 慶応義塾大学(横浜市)2012年3月25~29日
- (3) 杉森保, 野村美月, 高橋康丈, 半田真, 池上崇久, 周辺に正電荷を有するフェニル誘導体を導入したフタロシアニン金属錯体, 日本化学会第92春季大会, 慶応義塾大学(横浜市)2012年3月25~29日
- (4) 倉橋悟志, 池上崇久, 杉森保, 高橋正, 御厨正博, 半田真, 中村幹夫, オクタキス(4-t-ブチルフェニル)コロラジン鉄錯体における軸配位効果, 2011年日本化学会西日本大会2徳島大学(徳島市)2011年11月12~13日
- (5) 澤田奈央子, 橘春昭, 池上崇久, 杉森保, 半田真, 嵩高い置換基を周辺に有する平面型フタロシアニン二核銅(II)錯体の合成と性質, 2011年日本化学会西日本大会徳島大学(徳島市)2011年11月12~13日
- (6) 光宗哲平, 池上崇久, 深堀俊朗, 杉森

- 保, 鯉川雅之, 広光一郎, 御厨正博, 倉橋悟志・半田真, フタロシアニン-salen 融合型8座配位子の銅(II)およびオキソバナジウム(IV)二核錯体の合成と磁気的性質, 2011年日本化学会西日本大会, 徳島大学(徳島市) 2011年11月12~13日
- (7) 守山和孝, 池上崇久, 杉森保, 吉岡大輔, ンと種々のカルボン酸イオンを架橋配位子とするランタン型ロジウム(II)二核錯体の合成と性質, 錯体化学会第61回討論会, 岡山理科大学(岡山市) 2011年9月17~19日
- (8) 伊東佑真, 池上崇久, 杉森保, 吉岡大輔, 御厨正博, 半田真, 軸位にチオシアン酸イオンを有するカルボン酸ルテニウム(II, III) 錯体の合成と性質, 錯体化学会第61回討論会岡山理科大学(岡山市) 2011年9月17~19日
- (9) 野村美月, 杉森保, 高橋康丈, 池上崇久, 半田真, 周辺に正電荷を疎水性置換基を持つフタロシアニン錯体, 錯体化学会第61回討論会, 岡山理科大学(岡山市) 2011年9月17~19日
- (10) 池上崇久, 園田誠, 倉橋悟志, 橘春昭, 寺岡大地, 杉森保, 春日邦宣, 半田真, パラジウム(II)二核フタロシアニン錯体の合成とその光触媒能, 日本化学会第91春季年会, 神奈川大学(横浜市) 2011年3月26日
- (11) 廣光一郎, 池上崇久, 後藤智宏, 田中仙君, 藤田泰久, 半田真, 酸化亜鉛微粒子-ポルフィリン複合体の発光特性 III, 第58回応用物理学会関連連合講演会, 神奈川工科大学(厚木市) 2011年3月25日
- (12) I. Hiromitsu, A. Kawami, S. Tanaka, S. Morito, R. Sasai, T. Ikeue, Y. Fujita, M. Handa Excitation energy transfer in ZnO-tetraphenylporphyrin conjugate, International Conference on Molecular Electronics and Bioelectronics, Sendai, Japan, 2011年3月15日
- (13) M. Handa, T. Ikeue, D. Yoshioka, M. Mikuriya, Lantern-type Dirhodium(II) complexes with formamidinato and carboxylato bridges, XVIIth International Winter School on Coordination Chemistry Karpacz, Poland, 2010年12月8日
- (14) T. Ikeue, S. Kurahashi, M. Nakamura, M. Takahashi, T. Sugimori, M. Mikuriya, M. Handa Magnetic Properties of iron(II) complexes with Octakis(4-t-butylphenyl)corrrozazine with <sup>13</sup>C-Enric pyrrole at the alpha-position, XVIIth International Winter School on Coordination Chemistry Karpacz, Poland, 2010年12月7日
- (15) 半田真, 池上崇久, 井上麻美, 竹原正大, 井上涼子, 杉森保, 吉岡大輔, 御厨正博, ホルムアミジナートイオンとカルボン酸イオンを分子架橋配位子とするランタン型ルテニウム(II)二核錯体の合成と性質, 2010年日本化学会西日本大会, 熊本大学(熊本市) 2010年11月6日
- (16) 深堀俊明, 池上崇久, 杉森保, 御厨正博, 半田真フタロシアニン環の周辺にsalen類似四座配位部位を導入した二核形成配位子とその金属錯体, 2010年日本化学会西日本大会, 熊本大学(熊本市) 2010年11月6日
- (17) 池上崇久, 倉橋悟志, 中村幹夫, 高橋正, 杉森保, 御厨正博, 半田真, オクタキス(4-t-ブチルフェニル)コロラジンの鉄錯体の合成と性質, 2010年日本化学会西日本大会, 熊本大学(熊本市) 2010年11月6日
- (18) T. Ikeue, S. Kurahashi, T. Sugimori, M. Nakamura, M. Mikuriya, M. Handa Synthesis and properties of Iron(III) complexes with Octakis(4-t-butyl phenyl) porphyrazine 60th Anniversary Conference on Coordination Chemistry 大阪国際交流センター(大阪市) 2010年9月26日
- (19) 半田真, 池上崇久, 吉岡大輔, 御厨正博, ホルムアミジナートイオンとカルボン酸イオンを架橋配位子とするランタン型ロジウム(II)錯体, 2010錯体分子素子研究センターシンポジウム, 関西学院大学(三田市) 2010年9月28日
- (20) 池上崇久, 倉橋悟志, 中村幹夫, 高橋正, 杉森保, 御厨正博, 半田真 13Cで濃縮したオクタキス(4-tブチルフェニル)コロラジンの鉄錯体の合成と性質, 2010錯体分子素子研究センターシンポジウム, 関西学院大学(三田市) 2010年9月28日
- (21) M. Handa, T. Ikeue, A. Inoue, M. Takehara, R. Inoue, T. Sugimori, D. Yoshioka, M. Mikuriya, Rhodium(II) Dinuclear Complexes with Formamidinato and Carboxylato Bridges 60th Anniversary Conference on Coordination Chemistry, 大阪国際交流センター(大阪

市) 2010年9月27日

(22). 深堀俊明, 池上崇久, 杉森 保, 御厨正博, 半田 真嵩  
高い置換基を有するフタロシアニン-salen 融合型二核形成配位子とその金属錯体の合成, 第60回錯体化学討論会, 大阪国際交流センター (大阪市) 2010年9月27日

(23). 岡城 徹, 杉森 保, 得津敏嵩, 半田 真, 池上崇久, 高橋康丈, 酸化還元活性な周辺置換基を持つフタロシアニン金属錯体, 第60回錯体化学討論会, 大阪国際交流センター (大阪市) 2010年9月27日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

池上 崇久 (IKEUE TAKAHISA)  
島根大学・総合理工学部・准教授  
研究者番号: 00379033