

令和 6 年 5 月 10 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K14629

研究課題名（和文）エントロピー効果を最大化して巨大カチオンを安定に捕捉する籠状キレート配位子の開発

研究課題名（英文）Development of a bowl-shaped ligand for stabilizing large cation complexes by effectively utilizing entropy reduction

研究代表者

永田 光知郎（Nagata, Kojiro）

大阪大学・コアファシリティ機構・技術職員

研究者番号：10806871

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では生体内でも安定なラジウム錯体を合成するための新規配位子の開発に取り組んだ。ラジウムはアルファ線を用いた放射線治療において高いポテンシャルを有する放射性同位元素である。それを有効活用するためには錯体化する必要がある。しかし、その錯体の安定性が非常に低いため取り扱いが困難である。そこで、ラジウムを捕捉するための籠の形をした分子を新たに設計し、ラジウムと同族のバリウム錯体を中心に合成し、その安定性評価を行った。開発当初に想定した通りの結果とはならなかったが、新たな配位子設計の指針を見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はアルカリ土類金属イオンのような水溶液中で、通常は陽イオンの状態でしか取り扱えないイオンを錯体化することにより、分子性化合物として取り扱うための方法論の開発である。また、現在、放射線治療で非常に高い効果が見出されているアルファ線を用いた核医学の分野においては、その根幹を支える基礎研究である。現在はまだ、生体内で利用可能なラジウム錯体を合成する配位子の開発はできていないが、今後、改良した配位子の開発を行っていく。

研究成果の概要（英文）：In this study, we worked on the development of a new ligand for the synthesis of radium complexes that are stable in vivo. Radium has a high potential radionuclide in radiotherapy using alpha particles. However, in order to make effective use of radium, it needs to be made into metal complexes, but the low stability of the complexes limits the range of applications. Therefore, a new bowl-shaped molecule was designed to stably trap radium ions. Using this molecule, the synthesis of complexes of barium, a homologous element of radium, was mainly studied and its stability was evaluated. Although the results were not obtained as expected at the beginning of this study, these results provided a guideline for the design of new ligands.

研究分野：錯体化学

キーワード：ラジウム アルファ線 バリウム 核医学

1. 研究開始当初の背景

α 線によるがん治療はこれまでの β 線や γ 線を用いた治療方法と比較して著しい治療効果が期待できる。2016 年に報告されたアクチニウム-225 に分子標的薬を結合した PSMA617 によるステージ 4 の前立腺がん患者の寛解の報告を契機として、アクチニウム-225(半減期 10.0 日、 α 線エネルギー = 5.9 MeV)を用いた薬剤開発が盛んに行われている。しかし、現在の世界のアクチニウム-225 の年間製造可能量は 40 GBq 未満に留まっている。一方、ラジウム-223 は既に塩化ラジウムの形で高純度の精巣がんの治療薬 Xofigo®として各国へ供給されている。しかしながら、現状では骨転移した精巣がんへの使用に留まっている。これは、ラジウムのイオン半径が 1.7 Å 程度と、他の金属イオンに比べて極めて大きいために、ラジウムを高い安定度でキレートできる配位子が無いことが要因である(図 1)。このようにラジウムは大きなイオン半径を持つため配位原子との各結合が弱い、すなわち、エンタルピー変化を利用した安定な化合物を得ることが困難なことを示している。そこで、ラジウムをがん治療薬として利用できるように生体内で安定な化合物とするためには、エントロピー変化を巧みに利用するキレーターの設計が重要との考えに至った。

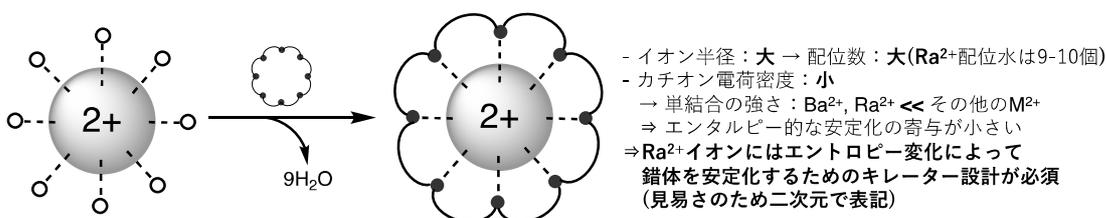


図 1. ラジウムと配位原子との結合に関する説明

2. 研究の目的

エントロピー変化に伴う大きい安定化を得るために必要なことは、ラジウムに配位している全ての H_2O 分子をラジウムから追い出し、1つのキレート配位子でラジウムイオンを覆うことである。そこで、本研究では、ラジウムに配位している H_2O 分子を全て除き、キレート配位子 1 分子でラジウムを取り囲むことによって、エントロピー変化による安定化効果を最大限に引き出し、生体内で安定にラジウムをキレートする配位子を合成する。特にラジウムのように巨大なカチオンを選択的かつ安定に捕捉するため、本研究では、エーテルがラジウム周囲を適切に取り囲むことができるような三次元の椀状の骨格を有するボウル状エーテルを用いる。さらに、ラジウムイオンを椀内へのアクセスを誘導し、椀内に導入された後に蓋をして閉じ込めるために、ボウル状エーテルに 2 つのアーム部位を導入することを試みる(図 2)。このような巨大なラジウムイオンを内包できるキレート配位子を開発して、生体内でも安定なラジウム錯体形成を目指す。

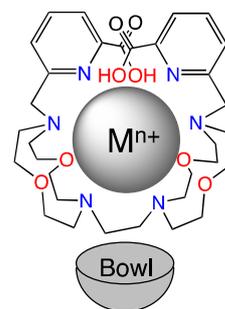
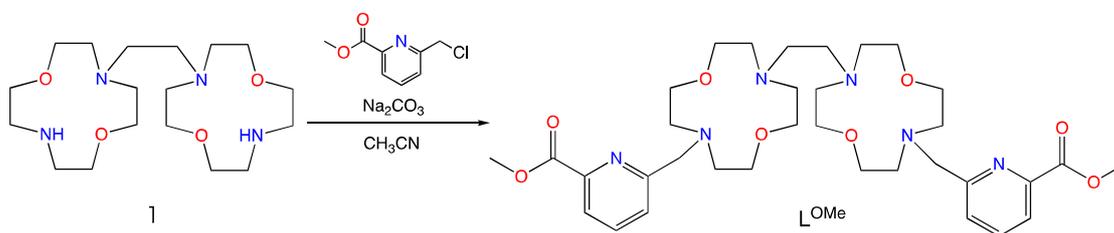


図 2. ボウル状エーテル部位を持つ新規配位子の構造

3. 研究の方法

まず、図 2 に示すような 12 配位できるアーム付ボウル状キレート配位子を合成し、その分光学的性質ならびに酸塩基滴定によりアルカリ土類金属イオンとの錯体形成能をカチオンのイオン半径に対する錯安定度定数の系統的な変化として評価する。また、この配位子を用いてカルシウム、ストロンチウム、及びバリウム錯体を合成する。ラジウムはトレーサー量で扱うことしかできないため、単結晶 X 線構造解析やその他の分光学的な測定を行うことが困難である。そのため、バリウムのイオン半径が、ラジウムに最も近く化学的な挙動も似ていることから、まずはバリウム錯体について重点的に評価を行い、単結晶 X 線構造解析や電位差滴定の結果を精査することで、ラジウム錯体の安定性を評価、予測するための指標とする。

4. 研究成果



スキーム 1. 新規配位子 L^{OMe} の合成

14員環2つをリンカーとなるエチレン鎖で結合させたポリアザクラウンエーテル化合物 **1** に対して、新規配位子 L^{OMe} を設計、合成した(スキーム 1)。この配位子を用いてラジウムと同族の過塩素酸バリウムとの反応をメタノール中で行った(収率:65%)。得られたバリウムの錯体について、UV-Vis、 1H NMR、 ^{13}C NMR、FT-IR、EDX などの分光学的測定ならびに元素分析から化合物の同定を行った。また、単結晶 X 線結晶構造解析の結果から、研究を開始した当初に想定していた単核錯体は得られず、二核錯体を得られていることがわかった。このバリウム錯体の結晶構造を図 3 に示す。

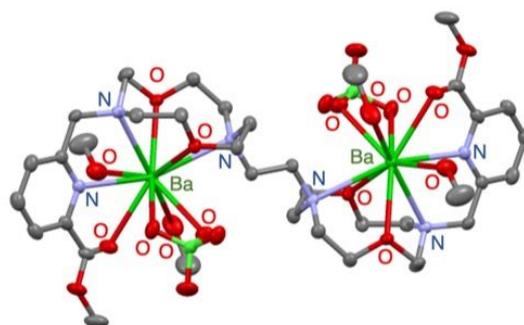


図 3. バリウム錯体の構造

解析の結果、この二核錯体の構造はリンカー部分で C_2 対称芯のある構造を有していることが判った。金属中心であるバリウムイオンにはメタノール分子が 2 つ、カウンターイオンの過塩素酸イオンが 1 つ、配位子の一方の 14 員環にピコリン酸アームが結合した部分の計 10 配位の歪んだ五角面一冠正三角台塔構造を有している。バリウムから酸素および窒素原子からの結合距離は、それぞれ Ba-O(Å): 2.789(3)-3.136(3), Ba-N(Å): 2.908(3)-3.025(3) の範囲にあった。この値は既存のバリウム二価錯体の結合長と同様であることから二価錯体であることが判った。このような二核の構造は溶液中、特に水中では単核錯体との平衡関係にあると推定される。また、バリウム以外にもストロンチウムやカルシウムを用いて合成したが、いずれの金属イオンにおいても同様に二核錯体が形成された。このため、当初期待していたような錯体の安定性は得られないことが解った。この問題を解決するため、今後は新たにリンカー部分をシクロヘキサン骨格などのより剛直な骨格へと変更し、バリウムの単核錯体が優先的に形成することのできるような配位子の開発を行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Baba Kazuaki, Nagata Kojiro, Yajima Tatsuo, Yoshimura Takashi	4. 巻 95
2. 論文標題 Synthesis, Structures, and Equilibrium Reactions of La(III) and Ba(II) Complexes with Pyridine Phosphonate Pendant Arms on a Diaza-18-crown-6 Ether	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 466 ~ 475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20210414	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamaguchi Akiko, Nagata Kojiro, Kobayashi Keita, Tanaka Kazuya, Kobayashi Tohru, Tanida Hajime, Shimojo Kojiro, Sekiguchi Tetsuhiro, Kaneta Yui, Matsuda Shohei, Yokoyama Keiichi, Yaita Tsuyoshi, Yoshimura Takashi, Okumura Masahiko, Takahashi Yoshio	4. 巻 25
2. 論文標題 Extended X-ray absorption fine structure spectroscopy measurements and ab initio molecular dynamics simulations reveal the hydration structure of the radium(II) ion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104763 ~ 104763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104763	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yoshimura Takashi, Nishizawa Hayato, Nagata Kojiro, Ito Akitaka, Sakuda Eri, Ishizaka Shoji, Kitamura Noboru, Shinohara Atsushi	4. 巻 7
2. 論文標題 Tuning the Ground- and Excited-State Redox Potentials of Octahedral Hexanuclear Rhenium(III) Complexes by the Combination of Terminal Halide and N-Heteroaromatic Ligands	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 26965 ~ 26982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.2c03834	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yamaguchi Akiko, Kurihara Yuichi, Nagata Kojiro, Tanaka Kazuya, Higaki Shogo, Kobayashi Tohru, Tanida Hajime, Ohara Yoshiyuki, Yokoyama Keiichi, Yaita Tsuyoshi, Yoshimura Takashi, Okumura Masahiko, Takahashi Yoshio	4. 巻 661
2. 論文標題 Molecular geochemistry of radium: A key to understanding cation adsorption reaction on clay minerals	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Colloid and Interface Science	6. 最初と最後の頁 317 ~ 332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcis.2024.01.120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyamoto Sodai, Nagata Kojiro, Yoshimura Takashi	4. 巻 62
2. 論文標題 Luminescence Color and Intensity Changes of Nitridorhenium(V) Complexes Induced by Protonation/Deprotonation on the Bidentate Azolyipyridine Ligands	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 17641 ~ 17653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.inorgchem.3c02149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 青戸 宏樹、永田 光知郎、金子 政志、前田 遥香、川岸 英峻、笠松 良崇
2. 発表標題 核医学応用に向けた高周期pブロック元素のDOTAM錯体合成とその理論的研究
3. 学会等名 日本化学会 第104春季年会(2024)、2024年3月18-21日、千葉、口頭発表
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 王 瑞麟、渡邊 瑛介、板倉 悠大、柴本 恭佑、紺野 未夢、金子 政志、永田 光知郎、笠松 良崇
2. 発表標題 102番元素ノーベリウムの研究に向けた二族元素のクラウンエーテルを用いた固液抽出実験
3. 学会等名 日本化学会 第104春季年会(2024)、2024年3月18-21日、千葉、口頭発表
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 青戸 宏樹、永田 光知郎、金子 政志、前田 遥香、川岸 英峻、笠松 良崇
2. 発表標題 核医学応用に向けた高周期 pブロック元素のDOTAM錯体合成とその理論計算
3. 学会等名 日本放射化学会第67回討論会(2023)、2023年9月21-23日、広島、ポスター発表
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永田 光知郎、豊嶋 厚史、高宮 幸一、古谷 浩志、床井 健運、河井 洋輔、吉村 崇、豊田 岐聡、篠原 厚
2. 発表標題 微粒子のリアルタイム質量検出を指向した肥大化濃縮装置の開発
3. 学会等名 日本放射化学会第67回討論会(2023)、2023年9月21-23日、広島、ポスター発表
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 板倉 悠大、笠松 良崇、金子 政志、永田 光知郎、王 瑞麟、渡邊 瑛介、大高 咲希、中西 諒平、篠原 厚
2. 発表標題 ノーベリウム ⁹⁸ の化学的性質解明に向けた水酸化ストロンチウム沈殿の分光分析と量子化学計算
3. 学会等名 日本放射化学会第67回討論会(2023)、2023年9月21-23日、広島、ポスター発表
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 青戸 宏樹、永田 光知郎、金子 政志、前田 遥香、川岸 英峻、笠松 良崇
2. 発表標題 核医学応用に向けた高周期pブロック元素のDOTAM錯体合成とその理論的研究
3. 学会等名 日本化学会 第104春季年会(2024)、2024年3月18-21日、千葉、口頭発表
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 王 瑞麟、渡邊 瑛介、板倉 悠大、柴本 恭佑、紺野 未夢、金子 政志、永田 光知郎、笠松 良崇
2. 発表標題 102番元素ノーベリウム ⁹⁸ の研究に向けた二族元素のクラウンエーテルを用いた固液抽出実験
3. 学会等名 日本化学会 第104春季年会(2024)、2024年3月18-21日、千葉、口頭発表
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 青戸 宏樹、永田 光知郎、金子 政志、前田 遥香、川岸 英峻、笠松 良崇
2. 発表標題 核医学応用に向けた高周期 pブロック元素のDOTAM錯体合成とその理論計算
3. 学会等名 日本放射化学会第67回討論会(2023)、2023年9月21-23日、広島、ポスター発表
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永田 光知郎、豊嶋 厚史、高宮 幸一、古谷 浩志、床井 健運、河井 洋輔、吉村 崇、豊田 岐聡、篠原 厚
2. 発表標題 微粒子のリアルタイム質量検出を指向した肥大化濃縮装置の開発
3. 学会等名 日本放射化学会第67回討論会(2023)、2023年9月21-23日、広島、ポスター発表
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 板倉 悠大、笠松 良崇、金子 政志、永田 光知郎、王 瑞麟、渡邊 瑛介、大高 咲希、中西 諒平、篠原 厚
2. 発表標題 ノーベリウムの化学的性質解明に向けた水酸化ストロンチウム沈殿の分光分析と量子化学計算
3. 学会等名 日本放射化学会第67回討論会(2023)、2023年9月21-23日、広島、ポスター発表
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kojiro Nagata, Yota Ishida, Tatsuo Yajima, Takashi Yoshimura
2. 発表標題 Stability of a Series of the Rare-earth Complexes with Nonadentate Ligands Having Three Picolinic Acid Arms
3. 学会等名 錯体化学会 第72回討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永田 光知郎, 山口 瑛子, 小林 徹, 下条 晃司郎, 横山 啓一, 谷田 肇, 矢板 毅, 高橋 嘉夫, 吉村 崇
2. 発表標題 In vitroで形成させたヒドロキシアパタイトに吸着したRa-226の局所構造解析
3. 学会等名 日本放射化学会第66回討論会(2022)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関