

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03073

研究課題名(和文) 近赤外吸収スイッチ金属錯体を光熱変換プローブとするがんのセラノスティクス

研究課題名(英文) Cancer theranostics using near-infrared absorbing metal complex as a photothermal probe

研究代表者

壹岐 伸彦 (Iki, Nobuhiko)

東北大学・環境科学研究科・教授

研究者番号：50282108

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：高い生体透過性と生体安全性を有する近赤外光(NIR)を吸収する白金(II)-ジラジカル錯体を光熱変換プローブとする、確度の高いがんの診断・治療の一体化すなわちセラノスティクスを研究した。当プローブはNIR光吸収のスイッチング、光熱効果、がんへの送達、がん細胞・組織への送達、がん細胞内での安定性など多様な機能を要求される。本研究では4種類のモデル錯体群を用い、これらの要件を部分的に満足するプローブを得ることに成功し、プローブ設計指針を得た。今後設計指針を総合し、要件を同時に満足するプローブを合成すること、および生体実験に展開することの明確な見通しを得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当該白金(II)-ジラジカル錯体は歴史的にはその特異な電子構造から、錯体化学の中で検討されてきた。我々はそのユニークなNIR吸収帯とそのスイッチングの特徴に着目し、環境認識プローブなど分析化学的な応用に展開してきた。当研究は分析化学の試薬デザインの世界を越境し、医学の世界に次のようなインパクトを与える。すなわち比較的簡単な分子に生体という場で分析化学的な機能を発揮させ、それが従来の洗練された医療に比べ誰でも容易にアクセスできる診断・治療技術を提供する、というものである。これは医療費の削減など社会的意義を有すると共に、分析化学へもフィードバックされる学術的意義がある。

研究成果の概要(英文)：We studied functions of a series of Pt(II)-diradical complexes aimed at application to a probe for theranostics of cancer to provide accurate but affordable diagnostics and therapeutic method. The prerequisites of the probe are functions such as near-infrared (NIR) absorption, its switching, photothermal effect, delivery to cancer cells or tumor, stability in cancer cells. We modeled four Pt(II) complexes that can partially fulfill those prerequisites and successfully obtained guidelines for molecular design of a probe for theranostics. This study is a milestone to provide a clear path to obtain the ultimate probe that can meet the requirement of theranostics and to proceed to animal experiment.

研究分野：分析化学

キーワード：セラノスティクス プローブ 近赤外光 白金錯体 光音響イメージング 光熱治療 ラジカル がん

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

最先端の診断法や高度な治療法の登場にも関わらず、がんは依然として日本人の死因のトップである。増大する医療費は医療制度の維持や貿易赤字の問題を惹起している。この領域に分析化学は積極的に貢献する責務がある。本研究は近赤外(NIR)光吸収金属錯体を基体とする光熱変換プローブを設計し、確度と費用対効果の高いがんイメージング・治療の一体化手法「セラノスティクス」を開拓することを目的とする(図1)。

蛍光分子イメージングはプローブの NIR 発光化, Activatable 化などを経て臨床に展開しつつある。これを用いるセラノスティクスは次の段階となる。対して **NIR 吸収** を利用する光音響イメージング(PAI)は高深度画像化(~5 cm)の潜在的優位性にもかかわらず、専用のプローブがなく発展途上にある。この間、光熱治療(PTT)用の金ナノロッド(AuNR)などナノ構造体(Chem. Rev., 2014, 114, 10869)を PAI に代用してきたのが実態である。

セラノスティクスプローブの設計戦略は i) 造影剤と抗がん剤との共有結合もしくは ii) リポソームへの封入, iii) NIR 吸収金属ナノ構造体の利用のいずれかである。i, ii) は要素機能の和で原理的な新規性はない。iii) はナノ構造体が PAI と PTT 双方の中心機能を担い合理的である。しかし欠点は 常時 NIR 吸収 on であり、コントラストは送達(デリバリー)選択性に依存する。それに対し本研究は PAI や PTT 領域への応用例が未だない d<sup>8</sup> 金属-ジラジカル錯体を基に、がん細胞に送達されると NIR 吸収 on にスイッチする光熱変換プローブを創製する(図1)。

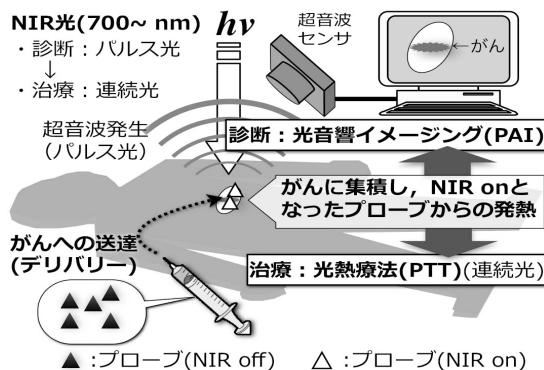


図1 NIR 吸収スイッチ機能を持つジラジカル錯体Δを光熱変換プローブとするセラノスティクスの概念

### 2. 研究の目的

我々は NIR 吸収プローブとして d<sup>8</sup> 金属-ジラジカル錯体を開発してきた(Iki et al., Chem. Commun. 2013, 49, 481). 特徴は 1) 強い NIR 光吸収 (モル吸光係数  $\epsilon \approx 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ), 2) 最大 5 段階のレドックス状態, 3) 溶液内微小環境 (電位, pH, 疎水空孔) に応答する NIR 吸収 on/off スイッチ機能である(図2). NIR off▲の本錯体をがんを選択的に送達し、がん細胞内で NIR onΔにスイッチできればコントラスト(従って確度)の高いがんの PAI が実現すると着想した(図1, 3). 本プローブは非蛍光性かつ  $\epsilon$  が大きいので、NIR 照射により高効率で熱を発生させる。従ってこれを光熱変換プローブとすればがんの高確度な診断だけでなく PTT を同時に実現できる。これは従来のがんのセラノスティクスとは異なる新手法となると考え研究を行う。すなわちジラジカル錯体を基体にごんイメージング・治療の一体化手法「セラノスティクス」を実現し、それに適合するプローブの設計指針を獲得するのが目的である。具体的にはプローブと送達システムの両面から次の事項を検討する(図3の i~vi に対応)。

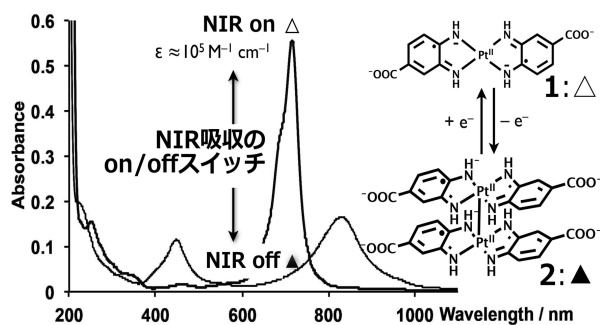


図2 d<sup>8</sup> 金属-ジラジカル錯体の NIR 吸収 on/off スwitching (Pt<sup>II</sup>-DBA の例)

・**プローブ**: i) がん細胞・組織中での NIR 吸収スイッチ on, ii) 速度論的安定性, iii) NIR 光源 (レーザー, 750~900 nm) への波長適合性, iv) 活性酸素(ROS)発生能, を兼備するジラジカル錯体の分子設計指針。

・**送達システム**: 上記プローブに適合する v) アクティブターゲティング手法, vi) EPR 効果を用いるナノメディシン手法 (EPR: Enhanced permeation and retention effect, 発がん部位において血管透過性が亢進し、高分子やナノ粒子が送達されやすいこと)。

これらを通し、最終的にセラノスティクスを実現してセラノスティクス適合プローブと送達システム的设计指針を獲得する。

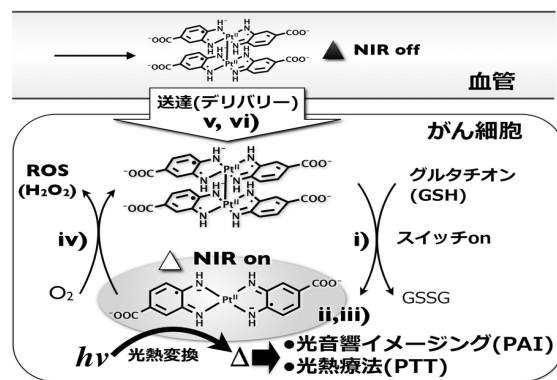


図3 NIR off/on スイッチによるセラノスティクス

### 3. 研究の方法

上記の事項を検討するためのモデル錯体系を次の(1)~(3)のように設定した(図4)。

## (1) ナフタレン系

$\pi$  共役系をベンゼン環からナフタレン環に拡張することで、ジラジカル錯体の吸収極大波長を 716 nm 付近から 750 nm 付近へ長波長化することを検討した。そこで配位子部位をナフタレンを基体とした芳香族ジアミン配位子 3,4-diaminonaphthalene-1-sulfonic acid (DANS) と 5,6-diaminonaphthalene-1,3-disulfonic acid (DANDS) を用い、Pt<sup>II</sup> ジラジカル錯体を合成し、特性評価、細胞導入を検討した。

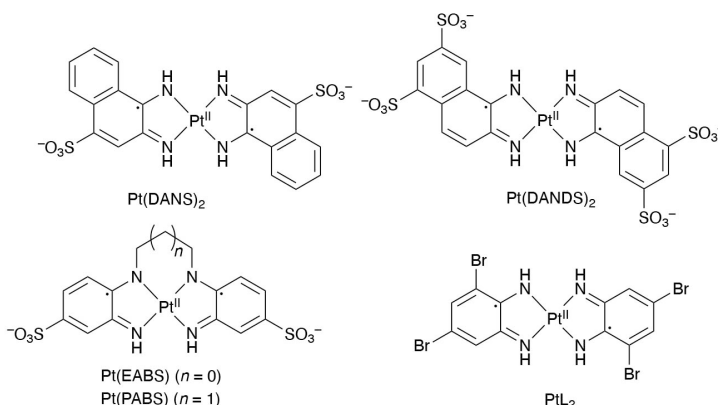


図 4 本研究で検討した錯体群

## (2) リンカー系

Pt<sup>II</sup> ジラジカル錯体はがん細胞内に導入することでがん細胞内部に存在するグルタチオン(GSH)によって配位子置換反応を起こし、結果として NIR 吸収能が損失する。そこで本研究ではキレート効果による速度論的な安定性の向上を目指し、ベンゼン環配位子 o-フェニレンジアミンのアミノ基をエチレン基やプロピレン基で連結した配位子を設計し、それらの錯体 Pt-EABS および Pt-PABS を合成し、速度論的な安定性の評価、細胞導入を検討した。

## (3) ジブロモ系

3,5-ジブromo-1,2-ジアミノベンゼン(Br<sub>2</sub>DAB)を配位子とする PtL<sub>2</sub> 錯体は配位子あたり 2 個の電子吸引基によって酸化されにくく、常時 NIR 吸収 on となり、光熱効果、細胞への送達、細胞内動態の解明、治療効果の評価が比較的容易になる。ただし、水溶性に乏しいため牛血清アルブミン(BSA)による可溶化や EPR 効果によるデリバリーを見据えた両親媒性ポリマー-PEG-siPMNT<sup>11</sup>(図 5)ミセルへの搭載を検討し、光熱効果、細胞導入等を検討した。

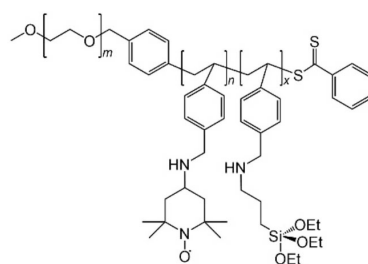


図 5 PEG-siPMNT

## 4. 研究成果

### (1) ナフタレン系

- ①合成： DANS, DANDS をそれぞれテトラクロロ白金(II)酸カリウムと共に DMSO 中に溶解し塩基性条件下で攪拌することで Pt(DANS)<sub>2</sub> と Pt(DANDS)<sub>2</sub> を得た(それぞれ収率 50.2%, 69.6%)。
- ②レーザー波長適合性と NIR 吸収スイッチ： それぞれの水溶液の吸光スペクトルの pH 依存性を調査したところ Pt(DANS)<sub>2</sub> は pH > 11 で 756 nm に吸収を Pt(DANDS)<sub>2</sub> は pH > 10 で 757 nm に吸収を示した。すなわちレーザー波長に適合した NIR 領域で吸収 on にスイッチすることがわかった。これらの pH 条件では ESR 信号は観測されず、錯体はジラジカル電子構造を有する可能性が示唆された。つまりジラジカル体が一電子酸化二量体となることで NIR 吸収が on から off にスイッチすることが示唆された。
- ③細胞内安定性： さらに、Pt(DANS)<sub>2</sub> 及び Pt(DANDS)<sub>2</sub> をそれぞれ DMSO と水に溶解、培地に添加し、MCF-7 を培養し細胞内での錯体の残存率を算出した。その結果 Pt(DANS)<sub>2</sub> は 3 h 培養すると 14%, Pt(DANDS)<sub>2</sub> は 5 h 培養すると 7%が錯体として残存した。
- ④設計指針：  $\pi$  電子系を拡張することで NIR 吸収帯をレーザー光源に適合させることに成功した。また水溶液系でベンゼン系の錯体と同様にジラジカル体と酸化二量体との平衡で NIR 吸収をスイッチさせることが示唆された。しかし課題としてはスイッチする pH 領域を生体 pH まで下げる、細胞内での安定性の確保であり、リンカーでの配位子部位の連結が今後望まれる。

### (2) リンカー系

- ①合成： 4,4'-(propane-1,3-diylbis(azanediyl))bis(3-aminobenzenesulfonate) (PABS)をテトラクロロ白金(II)酸カリウムと共に水溶液中に溶解し塩基性条件下で攪拌することで Pt(PABS)を得た(収率: 63.2%)。同様に 4,4'-(ethane-1,2-diylbis(azanediyl))bis(3-aminobenzenesulfonate) (EABS)について Pt(PABS)を合成した。
- ②Pt(PABS)錯体の NIR 吸収スイッチング： Pt(PABS)水溶液の吸収スペクトルの pH 依存性を調査した。pH > 3 で 737 nm に NIR 吸収を示した。また NIR 吸収 off の pH 2 と on の pH 12 で ESR を測定したが、いずれの条件でも信号は観測されなかった。このことから Pt(DABS)<sub>2</sub> の場合と同様に、ジラジカル体と一電子酸化二量体で NIR 吸収のスイッチングを起こす可能性が示唆された。
- ③Pt(PABS)錯体の細胞導入： 次いで Pt(PABS)添加した RPMI 培地で培養することでヒト乳腺

がん細胞(MCF-7)に導入した。その結果、細胞に導入された錯体の53%が錯体として残存していることが分かった。ナフタレン系の錯体 (Pt(DANS)<sub>2</sub> 及び Pt(DANDS)<sub>2</sub>) に比べれば細胞内での錯体の安定性は向上したと言える。

④Pt(EABS)と Pt(PABS)の水溶液中での安定性：リン酸緩衝液で pH を調整した水溶液に Pt(EABS)を溶解して放置 (Ar 雰囲気下) し、吸収スペクトルの経時変化を測定した。その結果 NIR 領域の吸収波長が徐々に遷移することが判明し、遷移後溶液の質量分析からリンカー部分が脱離した Pt(DABS)<sub>2</sub> が生成していることが分かった。Pt(EABS)の結晶構造解析の結果、Pt<sup>II</sup> の配位平面は歪んでいること、またアルカリ領域での速度解析から OH<sup>-</sup>が脱離に寄与していることが分かった。一方 Pt(PABS)については7日間までスペクトルの経時変化は見られず、水溶液中で高い速度論的安定性を有することが分かった。

⑤分子設計指針：キレート効果による配位子連結のジラジカル錯体の安定性向上はリンカーの種類によって大きく異なることが分かった。エチレンリンカーは錯体に歪みを生じており、不安定性が示唆される。一方、プロピレンリンカーは水溶液中で安定で、細胞中での速度論的安定性にも一定の効果を与えた。課題としては NIR 吸収スイッチ領域の生体 pH へのシフトである。

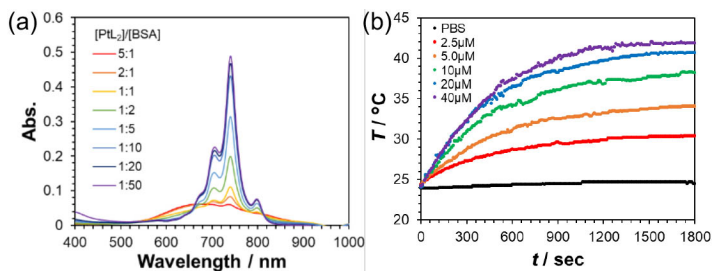


図 6 (a) PtL<sub>2</sub> と BSA との混合溶液の吸収スペクトル。37 °C. [PtL<sub>2</sub>] = 5.0 μM. DMSO/PBS 1:199 (v/v). (b) レーザー照射時の PtL<sub>2</sub> と BSA との混合溶液の温度変化。730 nm, 2 W cm<sup>-2</sup>.

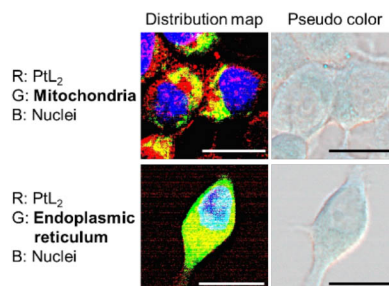


図 7 スペクトルカメラ像による MCF-7 細胞中での PtL<sub>2</sub> の分布。スケール: 10 μm.

### (3) ジブromo錯体

①BSA による可溶化：37 °C で 24 h 静置した異なる PtL<sub>2</sub>/BSA 濃度比の混合溶液について吸収スペクトルを測定すると、BSA 濃度の増加に伴い、650 nm 付近の吸収が減少し 740 nm を極大とする吸収が増大した(図 6a)。[PtL<sub>2</sub>] << [BSA] の条件では PtL<sub>2</sub> DMSO 溶液同様の吸収スペクトルを示し、740 nm の吸収は可溶化状態の PtL<sub>2</sub> 由来といえる。650 nm 付近の吸収は凝集した PtL<sub>2</sub> 由来と考える。さらに、高温では可溶化が顕著に見られた。PtL<sub>2</sub> は BSA 濃度と温度が関係する、可溶化状態と凝集体間の平衡状態にあるといえる。続いて異なる PtL<sub>2</sub> 濃度の PBS 溶液に NIR レーザーを 30 min 照射した際の温度を測定した(図 6b)。[PtL<sub>2</sub>] = 40 μM の条件で 17.7 °C 上昇し、PBS のみの場合(0.8 °C)を大きく上回った。30 min の照射と非照射で開始温度まで空冷する操作を 3 回繰り返しても吸収スペクトルはほぼ変化せず、錯体は NIR 光照射に対して安定といえる。光熱変換効率率は 125% と算出され、同様に測定した NIR 蛍光色素のインドシアニングリーン(ICG, 43.9%)の約 3 倍であった。

②光熱効果によるがん細胞の殺傷：この優れた光熱変換特性をがん細胞内でも発揮させるべく、可溶化 PtL<sub>2</sub> 含有培地中で MCF-7 細胞を 2h 培養し、ハイパースペクトルカメラで観察した。細胞内に PtL<sub>2</sub> 由来の吸収が見られ、核以外のミトコンドリアや小胞体などに分布する様子が確かめられた(図 7)。PtL<sub>2</sub> はこれらのオルガネラの脂質膜に入り込み NIR 吸収を示すと考えられる。続いて、異なる PtL<sub>2</sub> 濃度の可溶化 PtL<sub>2</sub> 含有培地中で 24 h 培養した MCF-7 細胞の生存率(図 8a)から、可溶化 PtL<sub>2</sub> の半数阻害濃度(IC50)は 8.1 μM と算出された。金ナノロッドや ICG など他の光熱変換体と比べて毒性が高く、生体適合性の付与が課題といえる。最後に PtL<sub>2</sub> 含有細胞に NIR

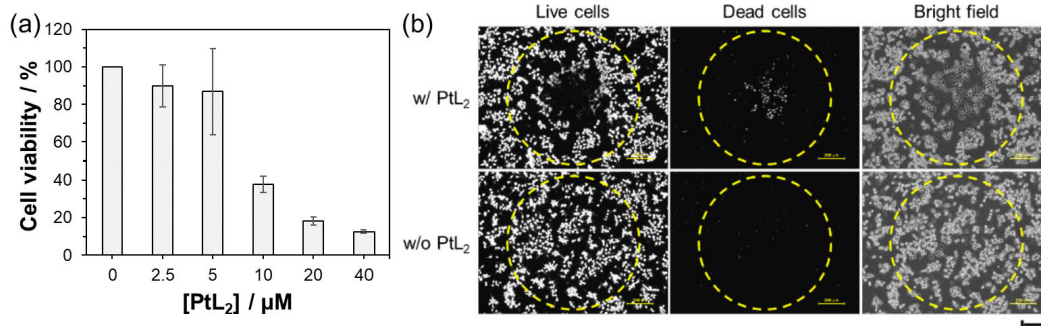


図 8 (a) MCF-7 細胞の生存率への PtL<sub>2</sub> の影響(24 h). (b) MCF-7 細胞の明視野および蛍光顕微鏡像。PtL<sub>2</sub>: 0 or 20 μM, レーザー照射: 0 or 0.28 W (730 nm, spot size: 1 mm) for 15 min. スケール: 200 μm.



レーザーを 15 min 照射したのち生死判定を行った結果、照射範囲内に死細胞が観察された(図 8b)。範囲の端で死細胞が観察されなかったのは、照射強度が一様な分布ではなく、端の部分では殺傷に不十分な強度であったと考えられる。一方、PtL<sub>2</sub> を含まない細胞では死細胞が観察されなかった。以上の結果から、PtL<sub>2</sub> の光熱変換によりがん細胞の殺傷に成功したといえる。

③光音響イメージング： PtL<sub>2</sub> を導入した MCF-7 細胞の光音響イメージングを検討した。励起光源としてパルスレーザー光(730 nm, 3 ns pulse, 20 Hz, 4 mJ/pulse/cm<sup>2</sup>)を用い超音波信号をトランスデューサー (central frequency of 20 MHz, 15 mm focal length) で検出した。MCF-7 細胞を含む培地で満たしたペトリディッシュの 5 mm × 5 mm の領域を 100 μm ずつ走査(51 × 51 points)して光音響像を得た(図 9)。細胞の存在する領域でより強い光音響シグナルが得られ、PtL<sub>2</sub> が PAI のプローブとなり得ることを示すことに成功した。

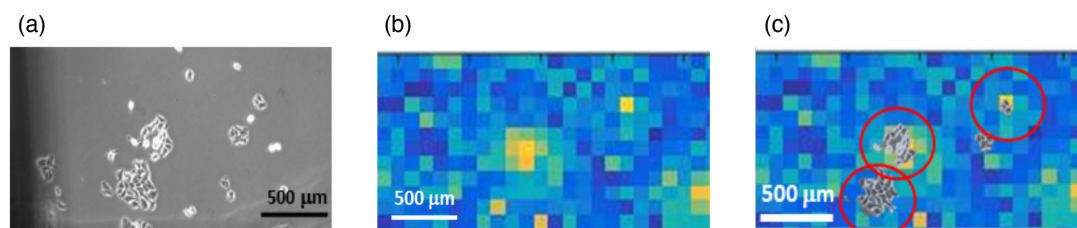


図 9 MCF-7 細胞の(b)明視野, (b)光音響顕微鏡像, および(c)それらのマージ. 光音響信号強度: 青→黄色

④ポリマーミセル系： 透析後の溶液の粒度分布から、粒径が  $103.7 \pm 39.7$  nm の粒子の存在が確かめられた。ζ 電位は -0.92 mV と電氣的にほぼ中性であったが、長期間静置しても沈殿が生成せず、高い分散性を示した。また吸収スペクトルは 742 nm が吸収極大となり、PtL<sub>2</sub> DMF 溶液(732 nm)に比べて 10 nm 青方偏移した(図 10a)。以上の結果から、ポリエチレングリコール

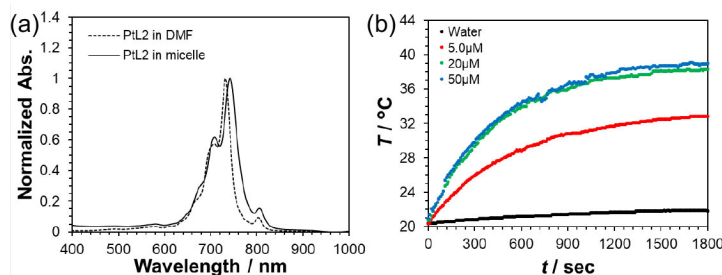


図 10 (a) PtL<sub>2</sub> を搭載した PEG-siPMNT ミセル (実線) および DMF 溶液 (破線) の吸収スペクトル. (b) レーザー照射時のミセル溶液温度の経時変化. [PtL<sub>2</sub>] = 0–50 μM. レーザー光 : 730 nm, 2 W cm<sup>-2</sup>.

(PEG)鎖を外殻、疎水性鎖と PtL<sub>2</sub> を内核とするミセルが形成され、EPR 効果を示す可能性が高い。続いて、PtL<sub>2</sub> 内包ミセル水溶液に NIR レーザーを 30 min 照射したところ、[PtL<sub>2</sub>] = 5.0 μM の条件で 12.5 °C 上昇し、BSA を用いた場合(9.8 °C)の 1.2 倍となった(図 10b)。20 μM 以上では入射光の減衰率が 1 に近づき、同程度の温度上昇であった。最後に MCF-7 細胞への導入を試みたが、仕込み量に対する細胞内移行率が BSA を用いた場合の 1/8 程度であった。細胞外での発熱でも殺傷効果が期待できるため、今後は担癌マウスに投与してがん組織への選択的送達や治療効果の評価を行う予定である。

⑤分子設計： BSA 可溶性錯体による光熱効果や細胞殺傷効果の確認、光音響イメージングの取得に成功した。一方ポリマーミセル系ではより高い光熱効果を確認した。今後細胞レベルではなく、個体レベルでの検討が必要である。またいずれの系も NIR スイッチする錯体との組み合わせが課題として残る。

#### (4) 総括

以上(1)~(3)の錯体系の検討結果を総合すると NIR 吸収ジラジカル白金錯体をプローブとしたセラノスティクスを実現するための核となる要素的な機能、すなわち **i)** がん細胞・組織中での NIR 吸収スイッチ **on**, **ii)** 速度論的安定性, **iii)** NIR 光源 (レーザー, 750~900 nm) への波長適合性, **vi)** EPR 効果を用いるナノメディシン手法について有望な結果を得た。実際に高い光熱効果による細胞殺傷効果を得、PAI イメージングにも成功しており、細胞レベルではセラノスティクス機能を満足したと言って良い。今後の課題も明確化されており、基礎的なデータ取得のフェーズをクリアしたと考える。今後、上記の機能を総合したプローブを合成すると同時にドラッグデリバリーシステムと結合し、個体レベルでのセラノスティクスの検討に軸足を移す。

#### <引用文献>

[1] L. B. Vong, S. Kimura and Y. Nagasaki, *Adv. Healthcare Mater.*, **6**, 1700428(2017).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sasaki Yumiko, Sato Yosuke, Takahashi Toru, Umetsu Mitsuo, Iki Nobuhiko	4. 巻 585
2. 論文標題 Capillary electrophoretic reactor for estimation of spontaneous dissociation rate of Trypsin?Aprotinin complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 113406 ~ 113406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2019.113406	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 Shiraishi Narumi, Karashimada Ryunosuke, Iki Nobuhiko	4. 巻 92
2. 論文標題 Facile Preparation of Highly Luminescent Materials by Electrostatic Immobilization of Anionic Metal Complex onto Anion-Exchanger as Exemplified with Tri-Terbium(III) Cluster Complex of Thiactalix[4]arene-p-tetrasulfonate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1847 ~ 1852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20190190	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 Sawamura Ryota, Sato Masataka, Masuya-Suzuki Atsuko, Iki Nobuhiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Photostable near-infrared-absorbing diradical-platinum(ii) complex solubilized by albumin toward a cancer photothermal therapy agent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 6460 ~ 6463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0RA00652A	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 Nobuhiko Iki	4. 巻 35
2. 論文標題 Speciation of Chromium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.highlights1901	査読の有無 無
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 Nobuhiko Iki	4. 巻 34
2. 論文標題 Silver Nanoparticles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 1223-1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.highlights1811	査読の有無 無
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 ABE Norioki, IKI Nobuhiko	4. 巻 33
2. 論文標題 Multi-coloration of Calixarene-coated Silver Nanoparticles for the Visual Discrimination of Metal Elements	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 1141 ~ 1145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.33.1141	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 Masuya-Suzuki Atsuko, Hayashi Takumi, Tamura Kosaku, Iki Nobuhiko	4. 巻 41
2. 論文標題 Capillary electrophoretic separation of cis/trans isomers of bis(o-diiminobenzoquinonato)platinum(ii) complexes using -cyclodextrins as the selector	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 New Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 7605 ~ 7612
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7NJ01558E	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 Podyachev Sergey N., Sudakova Svetlana N., Gimazetdinova Gulnaz Sh., Shamsutdinova Nataliya A., Syakaev Victor V., Barsukova Tatjana A., Iki Nobuhiko, Lapaev Dmitry V., Mustafina Asiya R.	4. 巻 41
2. 論文標題 Synthesis, metal binding and spectral properties of novel bis-1,3-diketone calix[4]arenes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 New Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 1526 ~ 1537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C6NJ03381D	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45件(うち招待講演 7件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 澤村瞭太、鈴木敦子、壹岐伸彦
2. 発表標題 がんのセラノスティクスを志向したPt(II)-ジラジカル金属錯体の設計
3. 学会等名 有機エレクトロニクス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細堀浩司、安部佑美佳、唐島田龍之介、鈴木敦子、壹岐伸彦
2. 発表標題 NdとDyの相互分離を志向したLn-三脚型シッフ塩基錯体の選択的結晶化
3. 学会等名 第17回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 唐島田龍之介、武者洗貴、及川桐子、壹岐伸彦
2. 発表標題 疎水性カチオンによる自己組織化を制御した異核ランタニド-チアカリックスアレーン錯体の選択的合成法の開発
3. 学会等名 第17回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuhiko Iki
2. 発表標題 Design of Therenostics System for Cancer Using Pt(II)-diradical Complex Having Photothermal Effect
3. 学会等名 Biomaterials Seminar
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 澤村瞭太、佐藤将貴、鈴木敦子、壹岐伸彦
2. 発表標題 光熱療法を志向した近赤外吸収ジラジカル白金(II)錯体の光熱効果の調査
3. 学会等名 第1回環境科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤村瞭太、佐藤将貴、鈴木敦子、壹岐伸彦
2. 発表標題 アルブミンで可溶化した疎水性近赤外吸収ジラジカル白金錯体の光熱効果とそれを利用したがん細胞殺傷効果の調査
3. 学会等名 みちのく分析科学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細堀浩司、安部佑美佳、唐島田龍之介、鈴木敦子、壹岐伸彦
2. 発表標題 NdとDyの相互分離を志向したLn-三脚型シッフ塩基錯体の選択的結晶化
3. 学会等名 みちのく分析科学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木綾太、壹岐伸彦
2. 発表標題 キャピラリー電気泳動反応器による鉄封鎖剤錯体の速度論的安定性の解析
3. 学会等名 みちのく分析科学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大和谷匠、唐島田龍之介、壹岐伸彦
2. 発表標題 イメージとがん治療を志向したランタニド-チアカリックスアレーン錯体内包シリカナノ粒子の創製
3. 学会等名 みちのく分析化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神戸貴史、山岡由和、五十嵐盟、鈴木敦子、唐島田龍之介、壹岐伸彦
2. 発表標題 ランタニド-三脚型 Schiff 塩基錯体におけるランタニド発光と配位環境の調査
3. 学会等名 みちのく分析化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細堀浩司、安部佑美佳、唐島田龍之介、鈴木敦子、壹岐伸彦
2. 発表標題 Selective crystallization of Lanthanide-Tripodal Schiff Base_Complexes for the Separation of Neodymium and Dysprosium
3. 学会等名 平成31年度サマースクール
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 倉持慧、唐島田龍之介、壹岐伸彦
2. 発表標題 Investigation of the Interaction between Nucleobases and Lanthanide-thiacalixarene Complex by Capillary Electrophoresis
3. 学会等名 平成31年度サマースクール
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuhiko Iki
2. 発表標題 CAPILLARY ELECTROPHORESIS AS A VERSATILE TOOL TO INVESTIGATE COMPLEXES IN AQUEOUS SOLUTIONS
3. 学会等名 XXIMendeleev Congress on General and Applied Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤村瞭太、佐藤将貴、鈴木敦子、壹岐伸彦
2. 発表標題 近赤外吸収ジラジカル白金(II)錯体の光熱変換を利用したがん細胞殺傷効果の調査
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神戸貴史、唐島田龍之介、壹岐伸彦
2. 発表標題 異核複核ランタニド-三脚型シッフ塩基錯体における異種ランタニド間相互作用の発現
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryunosuke Karashimada
2. 発表標題 Separation of Heterotrinnuclear Lanthanide-Thiacalixarene Complex as a platform for f-f communication
3. 学会等名 化学系学協会東北大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤慧、唐島田龍之介、鈴木敦子、壹岐伸彦
2. 発表標題 三脚型シッフ塩基を配位子とするYb(III)錯体の発光特性に関する調査及びLu(III)錯体との共結晶化によるYb(III)発光の増強
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細堀浩司、唐島田龍之介、鈴木敦子、壹岐伸彦
2. 発表標題 Ln-三脚型シッフ塩基錯体の選択的結晶化を利用したNdとDyの相互分離
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuhiko Iki
2. 発表標題 Multifunctional metal complexes as probes toward theranostics: thiacalixarene_lanthanide(III) and diradical_Pt(II) complexes
3. 学会等名 3rd Asian Conference on Chemosensors and Imaging Probes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 倉持慧、唐島田龍之介、壹岐伸彦
2. 発表標題 キャピラリー電気泳動を用いたランタニド-チアカリックスアレーン錯体と核酸塩基との相互作用の調査
3. 学会等名 第38回キャピラリー電気泳動シンポジウム (SCE2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 唐島田龍之介
2. 発表標題 キャピラリー電気泳動による同核・異核ランタニド-チアカリックスアレーン錯体の精密分離
3. 学会等名 第38回キャピラリー電気泳動シンポジウム (SCE2019) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細堀浩司、唐島田龍之介、鈴木敦子、壹岐伸彦
2. 発表標題 Ln-三脚型シッフ塩基錯体の選択的結晶化を利用したNdとDyの相互分離
3. 学会等名 2019年度日本分析化学会東北支部若手交流会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ○堀井郷史、田村昂作、鈴木敦子、壹岐伸彦
2. 発表標題 光熱変換プローブへの応用を志向した高い速度論的安定性を有する白金(II)ジラジカル錯体の設計
3. 学会等名 2019年度日本分析化学会東北支部若手交流会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 R. Sawamura, M. Sato, A. Masuya-Suzuki, Y. Nagasaki, and N. Iki
2. 発表標題 Pt(II)-diradical complexes absorbing near infrared light as redox-active probes for theranostics of cancer
3. 学会等名 13th Asian Conference on Chemical Sensors (ACCS) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武者洸貴・大和谷 匠・唐島田龍之介・壹岐伸彦
2. 発表標題 医用診断・治療を志向したランタニド_チアカリックスアレーン錯体の新展開
3. 学会等名 有機エレクトロニクス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田首裕一朗、 壹岐伸彦
2. 発表標題 六価クロムと1,5-ジフェニルカルバジドとの錯形成挙動の解明
3. 学会等名 第78回分析化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木敦子、土屋智資、佐藤将貴、壹岐伸彦
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第16回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 壹岐伸彦
2. 発表標題 診断・治療への展開を志向した多機能性金属錯体の創製
3. 学会等名 第28回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 土屋智資、佐藤将貴、鈴木敦子、壹岐伸彦
2. 発表標題 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挙動の検討
3. 学会等名 第28回金属の関与する生体関連反応シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神戸貴史、山岡由和、五十嵐盟、鈴木敦子、唐島田龍之介、壹岐伸彦
2. 発表標題 ランタニド-三脚型シッフ塩基錯体における配位環境とランタニド発光の調査
3. 学会等名 第68回錯体化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤村瞭太、佐藤将貴、鈴木敦子、伊野浩介、珠玖仁、壹岐伸彦
2. 発表標題 Cellular Uptake and Photothermal Effect of Near-Infrared Absorbing Diradical-Platinum(II) Complex
3. 学会等名 43rd International Conference on Coordination Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石成美、壹岐伸彦
2. 発表標題 Preparation of luminescent materials with a water-soluble terbium(III)-thiacalix[4]arene complex
3. 学会等名 isCEBT2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 壹岐伸彦
2. 発表標題 診断・治療への展開を志向した多機能性金属錯体の創製
3. 学会等名 日本分析化学会第67年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武者洸貴、唐島田龍之介、壹岐伸彦
2. 発表標題 異核ランタニド-チアカリックスアレーン錯体の選択的合成とキャピラリー電気泳動による形成評価
3. 学会等名 SCE2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 澤村瞭太、佐藤将貴、鈴木敦子、伊野浩介、珠玖仁、壹岐伸彦
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大和谷匠、唐島田龍之介、伊野浩介、珠玖仁、壹岐伸彦
2. 発表標題 イメージングとがん治療を志向したランタニド-チアカリックスアレーン錯体内包シリカナノ粒子の創製
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yumiko Sasaki, Yosuke Sato, Toru Takahashi, Nobuhiko Iki
2. 発表標題 Dissociation Kinetics of Trypsin-Aprotinin Complex Revealed by Capillary Electrophoretic Reactor (CER)
3. 学会等名 the 46th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC 2017 Jeju) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤将貴, 鈴木敦子, 伊野浩介, 珠玖仁, 西條芳文, 壹岐伸彦
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本分析化学会第66年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木敦子, 益子直己, 壹岐伸彦
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本分析化学会第66年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 名本洋輝, 鈴木敦子, 壹岐伸彦
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本分析化学会第66年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 白石成美, 唐島田龍之介, 壹岐伸彦
2. 発表標題 水溶性ランタニド(III)-チアカリックスアレーン錯体とイオン交換体を用いる発光材料の創製
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuhiko Iki
2. 発表標題 Capillary Electrophoresis Depicting Thermodynamics and Kinetics of Complexes in Aqueous Solutions
3. 学会等名 the 46th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC 2017 Jeju) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笹木 友美子, 佐藤 陽介, 高橋 透, 壹岐 伸彦
2. 発表標題 キャピラリー電気泳動反応器(CER)による酵素 - 阻害剤複合体の速度論的安定性解析
3. 学会等名 SCE 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田首裕一朗, 壹岐伸彦
2. 発表標題 間接吸光キャピラリー電気泳動を用いたCr(III)の定量およびCr(VI)と1,5-ジフェニルカルバジドとの錯形成挙動の解明
3. 学会等名 SCE 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ryunosuke Karashimada, Haruna Sasaki, Nobuhiko Iki
2. 発表標題 Separation of Homo- and Heterotrinary Lanthanide Complexes based on Thiacalix[4]arene-p-tetrasulfonate by Capillary Electrophoresis
3. 学会等名 , the 46th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC 2017 Jeju) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

喜岐研究室ホームページ <a href="https://sites.google.com/site/hoshlab/">https://sites.google.com/site/hoshlab/</a>
--

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
研究分担者	西條 芳文  (Saijo Yoshifumi)  (00292277)	東北大学・医工学研究科・教授   (11301)	
研究分担者	鈴木 敦子 (升谷敦子)  (Masuya-Suzuki Atsuko)  (10633464)	東北大学・環境科学研究科・助教   (11301)	
研究分担者	高橋 透  (Takahashi Toru)  (30361166)	福井大学・学術研究院工学系部門・准教授   (13401)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	唐島田 龍之介  (Karashimada Ryunosuke)  (40783303)	東北大学・環境科学研究科・助教     (11301)	