

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15308

研究課題名（和文）イメージングプローブの新設計指針の提案-多核ランタニドポリオキソメタレート錯体

研究課題名（英文）Development of Ln-polyoxometalate complex for imaging probe

研究代表者

唐島 龍之介（Karashimada, Ryunosuke）

東北大学・環境科学研究科・助教

研究者番号：40783303

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：無機配位子としてポリオキソメタレート（POM）を用いたランタニド（Ln）-POM錯体のイメージングプローブへの応用を目指して研究を行なった。POMとしてケイタングステン酸（SiW10036, SiW）を用い、Eu-SiW錯体の合成に成功した。この錯体がSiW配位子の励起によるEu中心へのエネルギー移動発光を示すことを明らかにした。また、発光特性に加えて速度論的安定性についても調査し、高い速度論的安定性を有することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

イメージングプローブの開発において、プローブの機能向上は病気の早期発見やプローブ使用量低減といった社会的意義がある。ランタニド錯体を用いたプローブの中でもポリオキソメタレートを無機配位子としたプローブは従来のプローブ設計とは一線を画すものであり、分析化学分野での学術的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：The objective of this research is development of Ln-POM complex for imaging probe. Using SiW10036 (SiW) as a POM ligand, Eu-SiW complex was successfully synthesized. The Eu-SiW complex showed energy-transfer luminescence from SiW ligand to Eu center, In addition, has high kinetic stability.

研究分野：分析化学

キーワード：ポリオキソメタレート ランタニド エネルギー移動発光 速度論的安定性

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

バイオイメージングは生体の理解や病変部位の可視化を可能とする重要な分析技術である。特に用いるイメージングプローブのマルチモーダル化や高感度化といったプローブの性能の向上がさらなる発展をもたらす。イメージングプローブの中でもランタニド (Ln) を中心金属イオンとして持つ錯体 (Ln 錯体) は、その中心 Ln の 4f 電子に由来した、可視・近赤外(NIR)発光、長寿命発光、高緩和能などの特徴を持つことからプローブとして魅力的な物質である。Ln 錯体を用いたプローブの開発において数多くの有機配位子が設計・合成され、多くの Ln 錯体が報告されている。しかし、有機配位子の構造中の X-H 伸縮 (X=C, O, N) などの振動失活による発光効率の低下や有機配位子の光安定性など、有機配位子の設計のみではクリアできない原理的な限界を抱えている。

2. 研究の目的

有機配位子中の X-H 伸縮 (X=C, O, N) を持たない配位子として、無機配位子のポリオキソメタレート (POM) に着目した。POM は金属オキソ酸イオンが縮合した分子であり、特に欠損型 POM はオキソ酸部位が配位結合部位として機能する。本研究では、POM が Ln 錯体のイメージングプローブの配位子として有用であることを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

Ln-POM 錯体のモデル系として $\text{Ln}_2(\text{SiW}_{10})_2$ 錯体を用いた (Fig. 1)。

POM は $\text{W} \rightarrow \text{O}$ 電荷移動 (LMCT) 吸収由来の吸収・発光を示すことが知られているため、 $\text{Ln}_2(\text{SiW}_{10})_2$ 錯体でも $(\text{SiW}_{10})_2$ 部位での LMCT 吸収帯から Ln へのエネルギー移動による Ln 発光が期待できる。さらに、配位水分子を有することから緩和能が見込めるため、MRI 造影剤としての機能も期待できる。一方、二つの Ln 中心を持つことから 2 種類の Ln を用いた際、例えば Eu などの発光性の Ln と MRI で使われる Gd を組み合わせた場合、発光イメージング・MRI のバイモーダルなプローブが期待できる。また、 $\text{Ln}_2(\text{SiW}_{10})_2$ 錯体の Ln 間距離は約 3.6 Å と非常に隣接しているため、Ln 間の相互作用 (f-f communication) に由来する DS・UC・DC といった新たな発光機能が期待できる。

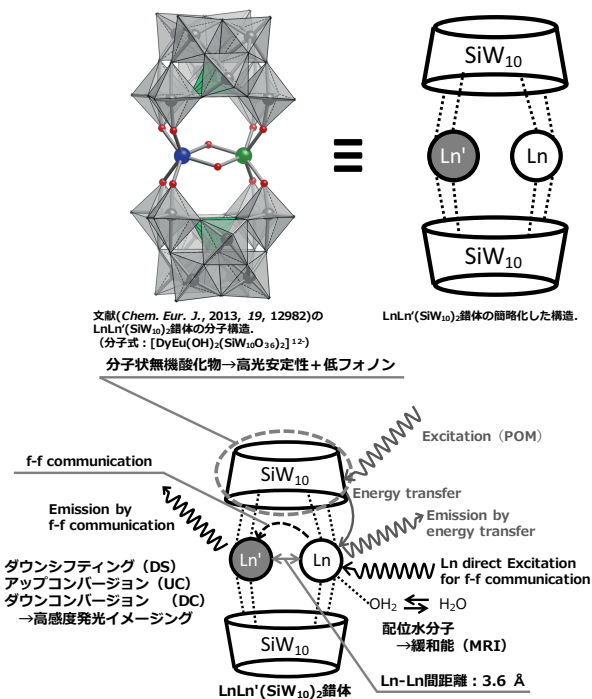


Fig. 1 The Ln-POM in this research.

4. 研究成果

・ Eu₂(SiW₁₀)₂ 錯体の合成と溶液内構造の調査

Ln 発光を示す可能性のある Eu を中心金属に選択し、2 種類の Eu₂(SiW₁₀)₂ 錯体 (**EuW1** : Eu₂(OH)₂(SiW₁₀O₃₆)₂, **EuW2** : Eu₂(H₂O)₂(CH₃COCH₃)₂(SiW₁₀O₃₆)₂) の合

成を試みたところ、各錯体の合成に成功した。これらの錯体が溶液中でも存在するかアセトニトリル (MeCN) -水混合溶液中の電クロロスプレーイオン化質量分析法 (ESI-MS) で調査したところ、錯体の同位体分布と一致するスペクトルが観測でき、水溶液系でも 2 核錯体の構造で存在することが示唆された (Fig. 2)。

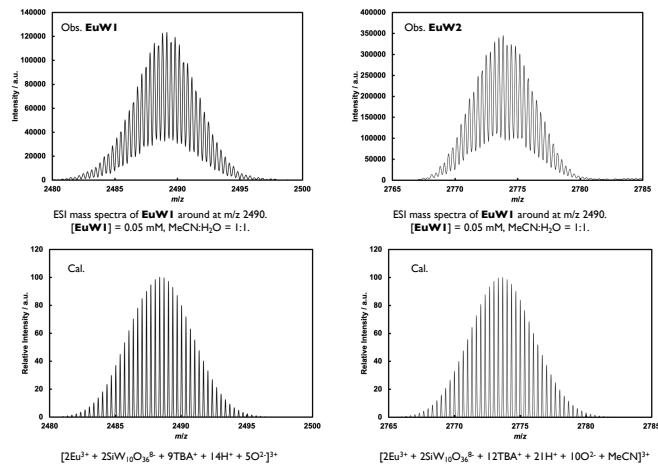


Fig. 2 ESI-MS analysis of **EuW1** and

・ **EuW1**, **EuW2** の発光特性の調査

EuW1, **EuW2** の固体状態, MeCN 中, 水溶液中での発光特性を調査した。Fig. 3 に示す通り、固体状態においてはいずれの錯体も配位子の W→O LMCT 由来のブロードな吸収帯と Eu 由来の鋭い吸収帯の励起スペクトルが得られた。発光スペクトルでは Eu 由来の鋭い発光帯 (⁵D₀→⁷F_J, J = 0-4) が観測され、エネルギー移動発光を示すことが明らかとなった。また、Eu 発光の微細構造は **EuW1**, **EuW2** で異なっており、λ_{ex} = 265 nm, λ_{em} = 620 nm。

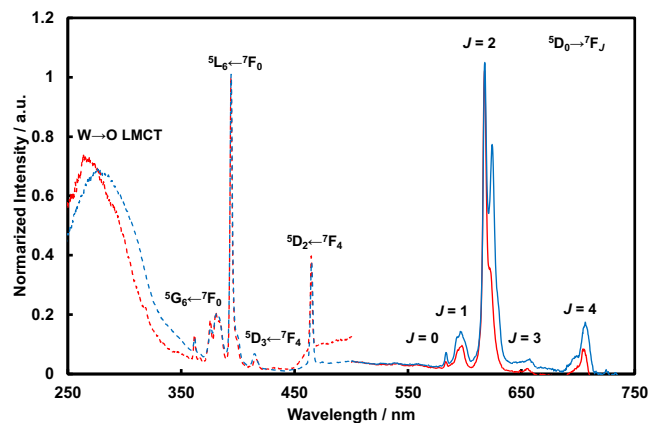


Fig. 3 The excitation (broken line) and emission (solid line) spectra of **LnW1** (red) and **LnW2** (blue) in solid state. [**EuW1**] = [**EuW2**] = 5.0 μM, λ_{ex} = 265 nm, λ_{em} = 620 nm.

各錯体の構造の違いを反映した配位環境の差が表れていた (Fig. 4)。MeCN 中と水溶液中においても同様に、励起スペクトルでは O→W LMCT 由来のブロードな吸収帯、発光スペクトルでは Eu 由来の鋭い発光帯が観測され、溶液系でもエネルギー移動発光を示すことがわかった。溶液中の発光寿命はサブ ms オーダー (**EuW1**: 0.53 ms in MeCN, 0.30 ms in H₂O, **EuW2**: 0.50 ms in MeCN, 0.29 ms in H₂O) と長寿命であった。全量子収率 Φ_{tot} は低かったが (**EuW1**: 5.4×10^{-4} in MeCN, 0.30×10^{-4} in H₂O, **EuW2**: 7.0×10^{-4} in MeCN, 0.20×10^{-4} in H₂O), Eu 中心の量子収率 Φ_{Eu} は高かったことから (**EuW1**: 0.190 in MeCN, 0.069 in H₂O, **EuW2**: 0.180 in MeCN, 0.059 in H₂O), POM→Eu のエネルギー移動効率は低いことがわかった。

・ **EuW1** の速度論的安定性の調査
 Ln 錯体をイメージングプローブとして用いる際、生体内は非平衡状態であるため、Ln 錯体は解離方向の推進力を受ける。Ln 錯体の解離による機能喪失に加えて、生成する遊離の Ln イオンの毒性が懸念されるため、Ln 錯体の速度論的安定性は重要である。 **EuW1** について、CyDTA (trans-1,2-シクロヘキサジアミン四酢酸) を競合配位子として用いる配位子置換反応によって速度論的安定性を調査した (Fig. 4)。見かけの解離速度定数 k_{obs} の CyDTA 濃度依存性を調査したところ、pH 7.4 における加溶媒分解速度定数 k_d' は $1.1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 、半減期 1.75 h と求まり、生体と同じ中性条件において高い速度論的安定性を示した (Fig. 5 上)。ここからさらに、水酸化物イオン濃度依存性から加水分解のみの解離速度定数、加溶媒分解速度定数 k_d を求めたところ、 k_d は $9.3 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 、半減期 2.07 h と求まり、高い速度論的安定性を示した。有機分子を用いた *endo* 型の配位子について速度論的安定性が調査されているが、それらの錯体には若干劣るものの、**EuW1** は一つの POM が 2 つの Eu に対して二座配位の構造を取る *exo* 型の配位子であることを考慮すると比較的高い速度論的安定性を示すことがわかった。また、無機配位子として POM を用いた Ln 錯体において比較的高い速度論的安定性を持つことから今後の配位子設計によってより速度論的に安定な Ln 錯体の設計が期待できる。

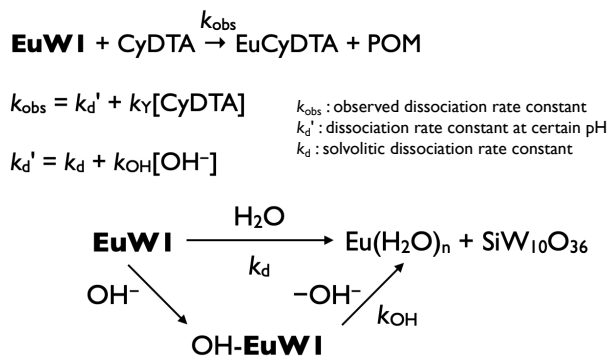
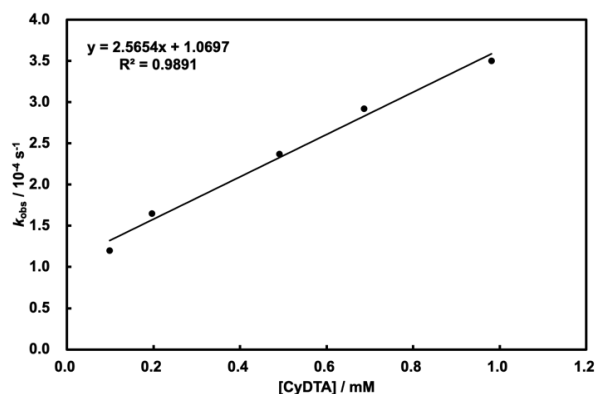
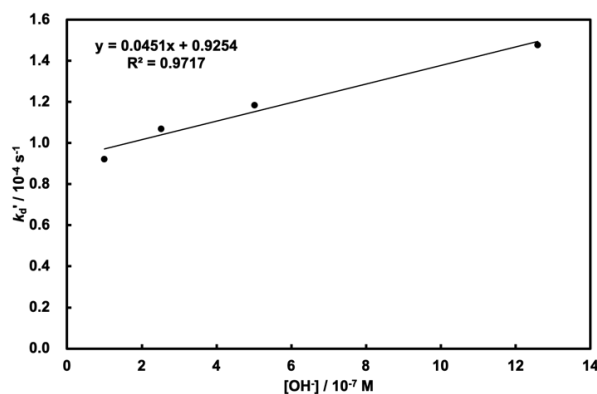


Fig. 4 Schematic representation of the dissociation reaction by ligand substitution reaction between **EuW1** and CyDTA.



Dependency of k_{obs} on [CyDTA] for **EuW1**.
 [EuW1] = 1.0 μM , [HEPES] = 5 mM, pH 7.4, I = 0.1 M (NaCl), 25°C.



Dependency of k_d' on [OH⁻] for **EuW1**.
 [EuW1] = 1.0 μM , [HEPES] = 5 mM, pH 7.0-8.1, I = 0.1 M (NaCl), 25°C.

Fig. 5 The dependency of k_{obs} and k_d' in **EuW1** and CyDTA system.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ryunosuke Karashimada, Takafumi Kambe, Chikai Igarashi, Atsuko Masuya-Suzuki, Nobuhiko Iki	4. 巻 50
2. 論文標題 Enhanced TbIII-centered Luminescence due to Elongated Methylene Arms of Tripodal Schiff Base Ligand	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1382-1384
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/cl.210150	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 Atsuko Masuya-Suzuki, Koji Hosobori, Ryota Sawamura, Yumika Abe, Ryunosuke Karashimada, Nobuhiko Iki	4. 巻 58
2. 論文標題 Selective crystallization of dysprosium complex from neodymium/dysprosium mixture enabled by cooperation of coordination and crystallization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 2283-2286
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d1cc06174g	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 唐島田龍之介, 武者洗貴, 壹岐伸彦	4. 巻 71
2. 論文標題 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法の開発と発光特性の評価 唐島田龍之介, 武者洗貴, 壹岐伸彦	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 分析化学	6. 最初と最後の頁 145-151
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2116/bunseki.kagaku.71.145	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11件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木敦子, 細堀浩司, 安部佑美佳, 唐島田龍之介, 壹岐伸彦
2. 発表標題 ランタニド- Schiff塩基配位子錯体の結晶化を利用するネオジウムとディスプロシウムの分離
3. 学会等名 第18回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村理香, 鈴木敦子, 後藤慧, 唐島田龍之介, 壹岐伸彦
2. 発表標題 三脚型シッフ塩基配位子の置換基がYb(III)錯体の発光特性に与える影響の検討
3. 学会等名 錯体化学会第71回討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 友山 恵, 唐島田 龍之介, 壹岐 伸彦
2. 発表標題 タングステン酸を配位子とする Eu(III)錯体の発光特性と速度論的安定性の調査
3. 学会等名 令和3年度 東日本分析化学若手交流会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 友山恵, 唐島田龍之介, 壹岐伸彦
2. 発表標題 タングステン酸を配位子とするEu(III)錯体の発光特性と速度論的安定性の調査
3. 学会等名 第2回環境科学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 唐島田龍之介, 柴山泰弘, 壹岐伸彦
2. 発表標題 チオビスフェノール配位子を用いる近接したテルビウム4核クラスター錯体
3. 学会等名 日本化学会第102回春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 唐島田龍之介, 松岡弘憲, 壹岐伸彦
2. 発表標題 自己組織化による異核4核カルシウム-ランタニド-チアカリックスアレーン錯体の形成
3. 学会等名 第19回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮崎春佳, 唐島田龍之介, 壹岐伸彦
2. 発表標題 異核化を志向したランタニド-三脚型シッフ塩基錯体の発光特性調査
3. 学会等名 みちのく分析化学シンポジウム・分離機能とセンシング機能の化学セミナー2022
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 唐島田龍之介, 友山恵, 壹岐伸彦
2. 発表標題 2核ランタニド-ポリオキソメタレート錯体の発光特性と速度論的安定性の調査
3. 学会等名 日本分析化学会第71年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 唐島田龍之介, 松岡弘憲, 壹岐伸彦
2. 発表標題 異核4核カルシウム-ランタニド-チアカリックスアレーン錯体の自己組織的生成と発光特性の調査
3. 学会等名 日本分析化学会第71年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ryunosuke KARASHIMADA, Hironori MATSUOKA, Nobuhiko IKI
2. 発表標題 Self-assembly of Heterotetranuclear Calcium-Lanthanide-Thiacalixarene Complexes
3. 学会等名 錯体化学会第72回討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮崎春佳, 唐島田龍之介, 壹岐伸彦
2. 発表標題 三脚型シッフ塩基配位子を用いた単核・二核・異核ランタニド錯体の発光特性調査
3. 学会等名 錯体化学会第72回討論会
4. 発表年 2023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