

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05818

研究課題名(和文) 生体応用を指向した酸素応答性ランタニド錯体の開発

研究課題名(英文) Development of oxygen-responsive lanthanide complexes for biological applications

研究代表者

中井 英隆 (Nakai, Hidetaka)

近畿大学・理工学部・准教授

研究者番号：70377399

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：酸素プローブとして魅力的な性質を有する発光性ランタニド錯体を医療・診断技術に応用するための基礎を築くことを目的として、新規な酸素応答性ランタニド錯体の設計・合成を中心に研究を進めた。

その結果、「生体応用を指向した酸素応答性ランタニド錯体」を開発するための配位子・錯体設計における基礎的な知見を得ることができた。また、プロトタイプの前ランタニド錯体を用いて「酸素プローブ」を作成することにも成功した。さらに、新規に開発した配位子を用いれば、酸素応答機能に加えて、「キラルな分子に応答する機能」を付与できることも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロトタイプの前酸素応答性ランタニド錯体を用いて、f-f発光を利用した酸素プローブとしては世界最高の性質を示す酸素プローブを作成することができた。また、窒素下では緑・空気下では黄・酸素下では赤色に発光色が変化する比色酸素プローブの開発にも成功した。さらに、「キラル分子に応答する機能」を有する酸素応答性ランタニド錯体は、生体内に存在するアミノ酸などのキラル分子を特異的に認識できる可能性を秘めた新規な化合物である。

研究成果の概要(英文)：Our researches had been focused on the design and synthesis of new oxygen-responsive lanthanide complexes in order to obtain fundamental knowledge in the development of new medical and diagnostic technologies using luminescent lanthanide complexes.

As a result, we have obtained basic knowledge on ligand and complex designs for the development of “oxygen-responsive lanthanide complexes for biological applications”. In addition, we have succeeded in creating the “oxygen probes” using our prototype oxygen-responsive lanthanide complexes. Furthermore, we have found that the newly developed ligands can provide oxygen-responsive lanthanide complexes with “chiral molecule”-responsive function.

研究分野：錯体化学

キーワード：合成化学 光物性 酸素プローブ ランタニド錯体 発光

1. 研究開始当初の背景

酸素に反応する発光性の化合物は、環境測定などに用いる安価な酸素センサーや生体内応用を可能にする酸素プローブの開発といった観点で活発に研究されている。中でも、酸素に反応する発光性のランタニド錯体は、有機化合物や遷移金属錯体とは異なる「プローブの感度等の向上に魅力的な発光特性」を示す点で、注目されていた。しかしながら、有機化合物や遷移金属錯体と比べるとその報告例は圧倒的に少なく、それらの性能も満足のものではないというのが現状であった。

このような中、申請者は、「酸素反応性のランタニド錯体の中で、世界最高の91%という発光量子収率を示すテルビウム錯体(*Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13059)」および「蛍光とリン光の二重発光挙動を示すガドリニウム錯体(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8722)」を偶然発見した。さらに、これらの知見を基に、酸素に反応する発光性ランタニド錯体を合理的に設計・合成する指針を得ることに成功していた(*Dalton. Trans.* **2015**, *44*, 10923, *Dalton. Trans.* **2016**, *45*, 9492, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 6609)。ランタニド錯体が示すf-f発光は、「長い発光寿命・鋭い発光スペクトル・大きいストークシフト」といった特性を有し、バックグラウンドの発光との分離・識別が容易となることから高感度な酸素プローブの開発にとって魅力的である。また、蛍光とリン光の二重発光は、単一分子からの「酸素に反応しない蛍光」と「酸素に反応するリン光」の強度比を検出に利用できることから、信頼性の高い「検量線が必要としないレシオ型酸素プローブ」を開発するのに有利である。しかしながら、このような発光特性を有する酸素反応性のランタニド錯体を医療・診断技術へと応用しようとする場合、酸素反応機能のさらなる向上はもちろんのこと、種々の超えなければいけないハードルがあった。

2. 研究の目的

本研究は、申請者が独自に発見・開拓してきた「酸素プローブとして魅力的な性質を有する発光性ランタニド錯体」を医療・診断技術に応用するための基礎を築くことを目的として立案したものである。研究期間内(3年間)に、「水溶性の付与」や「機能性の付与」といった生体内応用における種々のハードルをクリアし、新規な酸素プローブ創製の基礎(分子設計指針)を確立することを目指した。具体的には、新規なランタニド錯体の設計・合成を中心にして研究を展開するとともに、プロトタイプとなる錯体が示す「f-f発光」および「二重発光」を利用した酸素プローブの開発を進めた。

3. 研究の方法

目標を達成するため、研究の中心となる「新規なランタニド錯体の設計・合成」に関しては、下記3つの重点項目を設定して効率的に研究を進めた。

(重点項目1) 水溶性の付与

錯体に水溶性を付与するため、「錯体のイオン化(カチオン錯体の合成)」および「配位子への親水基の導入」などを検討した。

(重点項目2) 機能性の付与

機能性ユニットを「配位子の段階で導入」する方法と同時に、「錯体形成後に導入」する方法を検討した。

(重点項目3) 酸素反応機能の評価と分子設計へのフィードバック

上記項目1および2で合成した新規ランタニド錯体の酸素反応機能の評価し、新規な酸素プローブの創製に向けて新規配位子・錯体を設計した。

4. 研究成果

(1) プロトタイプの酸素反応性ランタニド錯体を用いた酸素プローブの開発

背景で述べたように、ランタニド錯体が示すf-f発光を利用すれば、高感度な酸素プローブの開発が可能となる。申請者が見つけたテルビウム錯体は、非常に優れた発光量子収率を示し(よく光る)、優れた酸素反応機能も有している。しかしながら、実際に酸素プローブを作製した際に、錯体分子自身の性能をうまく引き出せないことは多い。そこで、プロトタイプのテルビウム錯体(Tb)を用いて(図1)、種々の酸素プローブを作製し、その酸素反応挙動を評価した。

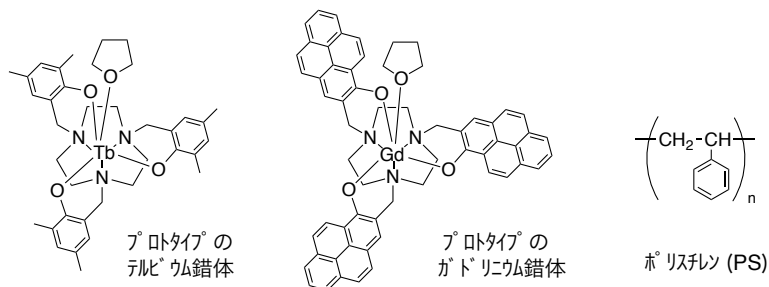


図1 「f-f発光」を示すプロトタイプのテルビウム錯体、「二重発光」を示すプロトタイプのガドリニウム錯体およびポリスチレン(PS)の構造。

その結果、プロトタイプの前体をポリスチレン(PS、図 1)の薄膜に担持した酸素プローブが、感度・応答速度において、f-f 発光を利用した酸素プローブとしては世界最高の性能を示すことを見出した。この酸素プローブにおいては、テルビウム前体に起因する緑色の発光強度が、窒素下(N₂)・空気下(Air)・酸素下(O₂)となるに従って弱くなり(図 2 左)、0%から 100%の酸素濃度領域で直線的な応答挙動を示した。さらに、新規に合成した「酸素に応答しない赤色の f-f 発光を示すサマリウム(Sm)前体(図 1)」とプロトタイプのテルビウム前体とを組み合わせることで、窒素下(N₂)では緑・空気下(Air)では黄・酸素下(O₂)では赤色に発光色が変化する比色酸素プローブが構築できることを明らかにした(図 2 右)。この比色酸素プローブにおいては、サマリウム前体に起因する酸素濃度に影響を受けない「647 nm の発光強度」を内部標準とする「検量線が必要としないレシオ型酸素プローブ」としても機能することもわかった。

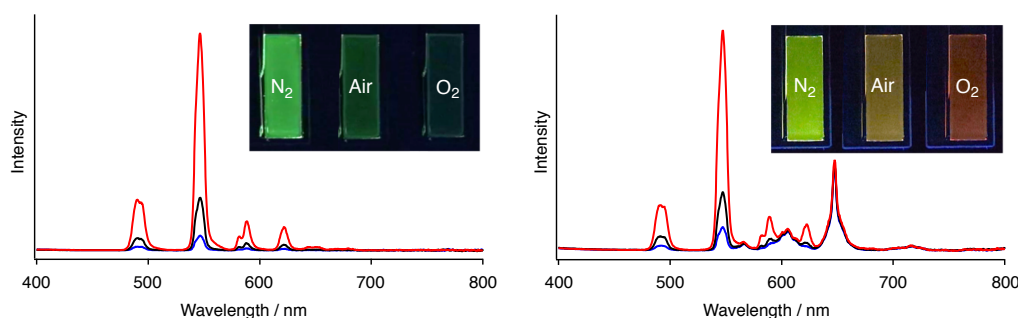


図 2 (左)プロトタイプのテルビウム前体を用いた酸素プローブおよび(右)テルビウムとサマリウム前体を組み合わせた比色酸素プローブの発光スペクトル変化(赤:窒素下(N₂)、黒:空気下(Air)、青:酸素下(O₂))と発光の様子。

背景で述べたように、二重発光挙動を示す化合物を利用すれば、信頼性の高いレシオ型酸素プローブの開発が可能となる。すなわち、単一の分子でレシオ型のプローブが作製できれば、上述の 2 つの前体を用いたレシオ型プローブ(図 2 右)を用いたときに生じる「2 つの前体間の安定性が異なることに起因する信頼性の低下」を回避することができる。申請者が見つけた二重発光を示すガドリニウム(Gd)前体を用いて(図 1)、種々の酸素プローブを作製し、その酸素応答挙動を評価した。

その結果、プロトタイプのガドリニウム前体をポリスチレン(PS、図 1)の薄膜に担持した酸素プローブが、酸素に応答しない蛍光の発光強度を内部標準とする高精度なレシオ型酸素プローブとして機能することを明らかにした。この酸素プローブにおいては、ガドリニウム前体のリン光に起因する発光強度が酸素に応答して弱くなり、0%から 20%の比較的低い酸素濃度領域で直線的な応答挙動を示した。

このように、作製した酸素プローブはいずれも前体分子の基本性能や特徴を反映しており、プロトタイプの前体の発光特性・酸素応答機能をベンチマークとして、新規前体を開発すればよいという貴重な方針が得られた。

(2) 新規な酸素応答性ランタニド前体の開発

水溶性を付与するため、「前体のイオン化(アニオン/カチオン前体の合成)」を視野に入れて研究を進めた。プロトタイプである「ランタニドのトリカチオンを含む中性前体」を与える配位子はトリアニオンであり、そのプロトン付加体は H₃L である(L は配位子)。具体的には、アニオン前体を与える可能性のあるテトラアニオン配位子を種々設計し、それらのプロトン付加体(H₄L)の合成を検討した。また、カチオン前体を与える可能性のあるジアニオン配位子を種々設計し、それらのプロトン付加体(H₂L)の合成を検討した。

その結果、目的とする新規プロトン付加体(H₄L・H₂L)の合成法を確立することができた。また、H₄L からは、新規な酸素応答性のテルビウム前体や新規な二重発光挙動を示すガドリニウム前体が合成できることもわかった。新規に合成した前体は、いずれも水への高い溶解性は示さなかった。例えば、H₄L より得られる前体においては、化合物中にプロトン(H⁺)を取込んで中性前体となっていることを示唆するデータが得られている。

生体応用においては、脂溶性の前体もターゲットの臓器などへの集積に優位な点もあることから、水溶性の付与には固執せずに、さらなる酸素応答機能の向上等を目指して研究を進めた。具体的には、新規に合成したプロトン付加体(H₄L・H₃L・H₂L)を用いて種々のランタニド前体を合成し、それらの酸素応答挙動を評価するとともに、新機能発現の可能性について検討した。

その結果、H₄L より得られる 8 配位構造を有するテルビウムおよびガドリニウム前体が、プロトタイプである H₃L より得られる 7 配位構造の前体と比べて、光捕集能力・酸素応答性の面で優れた性能を示すことを明らかにした。また、本課題で開発した H₄L を用いることで、大変珍

しい「酸素応答性の発光性ディスプレイ用錯体」が合成できることも見出した。さらに、ビフェニルユニットを導入した配位子より得られるテルビウムおよびガドリニウム錯体は、酸素応答機能に加えて、「キラル分子に反応する機能」を有していることも見出した(図3)。この結果は、生体内に存在するアミノ酸などのキラル分子を特異的に認識できる可能性を示すものである。

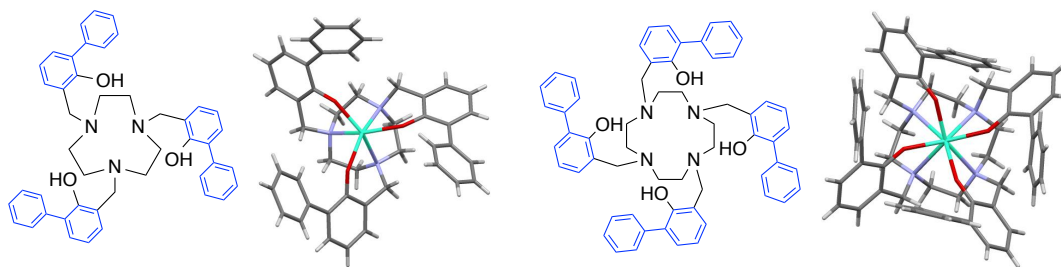


図3 「キラル分子に反応する機能」を有する酸素応答性ランタニド錯体を与えるビフェニルユニットを導入した配位子のプロトン付加体(左:H₃L, 右:H₄L)とそれらを用いて得られたテルビウム錯体の単結晶X線構造解析より得られた分子構造.

以上、当初予定していた「生体応用を指向した酸素応答性のランタニド錯体」を開発するための分子設計における基礎的な知見を得ることができた。本研究を通して得られた成果は、日本化学・錯体化学会の討論会を含めた学会等で発表した(8件)。また、上述の成果を、1報の学術論文にまとめた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Nakai Hidetaka, Kuyama Masafumi, Seo Juncheol, Goto Takahiro, Matsumoto Takahiro, Ogo Seiji	4. 巻 46
2. 論文標題 Luminescent Tb(III) and Sm(III) complexes with a 1,4,7-triazacyclononane-based tris-aryloxide ligand for high-performance oxygen sensors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dalton Transactions	6. 最初と最後の頁 9126 ~ 9130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/c7dt01388d	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8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 横山直紀、中井英隆
2. 発表標題 1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン骨格およびピフェニル基を有するガドリニウム錯体の合成と構造および発光特性
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 北村拓也、中井英隆
2. 発表標題 ピフェニル基を有する酸素応答性テルビウム錯体の合成と構造および発光特性
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 横山直紀、中井英隆
2. 発表標題 1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン骨格およびピフェニル基を有する酸素応答性テルビウム錯体の合成と構造および発光特性
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 北村拓也、中井英隆
2. 発表標題 ビフェニル基を有するガドリニウム錯体の合成と構造および発光特性
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakai Hidetaka
2. 発表標題 Development of high-efficiency photo-responsive metal complexes
3. 学会等名 International symposium on chemistry for solar energy applications 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kitamura Takuya、Nakai Hidetaka
2. 発表標題 A photo-responsive gadolinium(III) complex having biphenyl groups
3. 学会等名 International symposium on chemistry for solar energy applications 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshimura Seiya、Nakai Hidetaka
2. 発表標題 Development of high-performance oxygen sensors using a luminescent terbium(III) complex
3. 学会等名 International symposium on chemistry for solar energy applications 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yokoyama Naoki、Nakai Hidetaka
2. 発表標題 A photo-responsive gadolinium(III) complex having 1,4,7,10-tetraazacyclododecane skeleton
3. 学会等名 International symposium on chemistry for solar energy applications 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017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
--	---------------------------	-----------------------	----