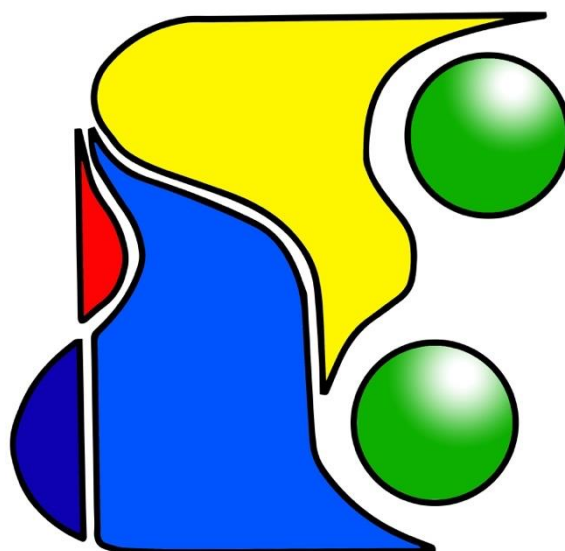


SPACC
先端錯体工学研究会

The Society of Pure and Applied Coordination Chemistry

News Letter (April, 2021)



SPACC ニュースレター
(2021 年4月号)

目次

1. 2019年度 先端錯体工学研究会賞 受賞者 研究紹介
「金属錯体の配位性および光化学特性を利用した先端医療材料の開発」

大阪府立大学大学院 工学研究科 物質・化学系専攻
野元 昭宏

2. 2020年度 先端錯体工学研究会学生研究奨励賞 受賞者 研究紹介
「紅色光合成細菌 *Rsp. rubrum* G9+ の LH1 型複合体と
フコキサンチンを用いた LH1 複合体の再構成」

関西学院大学 理工学研究科 環境・応用化学専攻 博士後期課程 3 年
行平 奈央

3. 日本化学会第 101 春季年会 特別企画
「感染症予防技術の構築を目指した化学的アプローチ」を企画して

東京医療保健大学大学院 医療保健学研究科 感染制御学領域 松村 有里子

4. SPACC 一般会員および学生会員ご入会のお願い

5. 今後の行事予定および事務局からのお知らせ

★賛助会員からのお知らせ

金属錯体の配位性および光化学特性を利用した先端医療材料の開発

大阪府立大学大学院 工学研究科 物質・化学系専攻

野元 昭宏

e-mail: nomoto@chem.osakafu-u.ac.jp

はじめに：

この度、2019年度の先端錯体工学研究会賞を頂戴いたしました。大変な栄誉を賜り、会長の西岡孝訓先生、委員会の皆様、先端錯体工学研究会（SPACC）の皆様にご挨拶申し上げます。また現所属研究室の小川昭弥教授、小玉晋太郎助教、学生の皆さん、研究推進を支えてくださった矢野重信先生、小倉俊一郎先生（東工大）、片岡洋望先生（名市大）、大崎智弘先生（鳥取大）はじめ諸先生方に深く感謝申し上げます。今後も会の発展、先端錯体工学をより進展させるため、誠心誠意務めて参る所存です。

本稿では、本 SPACC に入会した経緯なども含めて、受賞研究について説明させて頂きたいと存じます。

背景：

現在、錯体化学分野は大いなる成果を挙げ続けています。触媒、医療、センサなどの分野は言うまでもなく、これら各分野が複合した新分野が一層の発展を進めている中で、本先端錯体工学領域は、次世代の真理の探究とそこから導かれる「社会的ニーズを先取りする基盤技術開発」に極めて重要な役割を果たすと思考する次第です。

私が先端錯体工学領域に触れる機会となった最初は、当研究室の小川教授が奈良女子大在籍時に、バナジウム錯体について矢野重信教授（SPACC 顧問）と進めておられた酸化反応活性に関する共同研究がきっかけでした。酸化反応研究が進む中で、当時矢野先生（京大・奈良先端大）、柴原先生（岡山理大）とその修士課程学生の今は亡き川本先生が推進、成果を挙げられておられた抗癌活性を有する錯体研究について、柴原先生の御退官、川本先生の大阪市立大学への御進学を機に、当研究室では新たに白金錯体の合成に挑戦することになりました。

特に川本先生は距離的にも近くなったことから何度か行き来し、研究背景などをご説明頂きました。御急逝の報にあたっては驚愕とともに、あの朗らかな笑顔がもう伺えないことが惜しまれてなりません。改めて御冥福をお祈りいたします。

その後、私がポストク時代に奈良先端大の小夫家芳明教授の下でポルフィリン光電変換に関する研究を行っていた経験から矢野先生、赤司先生（岡山理大）が推進されていた光線力学療法用の新しい光癌治療薬の開発を共同で進めることとなりました。

これらについて以下にご説明申し上げます。

抗癌活性を有するアミノ酸エステルまたはグルコサミンを連結した白金、パラジウム錯体の開発

癌は遺伝子の複製ミスによって引き起こされる深刻な病であり、歳を重ねるにつれて罹病のリスクは飛躍的に増大する。癌の治療法は、光線力学療法・外科治療・放射線療法・温熱療法・化学療法・免疫療法など様々であるが、未だその死亡率は高く、しかも人口の高齢化が進む我が国では、癌は1981年から死因の第一位であり、最近では総死亡の約3割を占めるに至っている。特に悪性腫瘍については、化学療法が有効な治療法であるにもかかわらず、治療薬は限られたものとなっている。その中でもシスプラチンは高い効果を有する白金錯体薬剤であり、強い副作用にもかかわらず、現在も臨床現場で用いられている。抗癌性白金錯体薬剤は副作用が小さいカーボプラチンなど5種類が臨床薬として用いられており (Fig. 1)、より高活性な薬剤開発が強く望まれている。

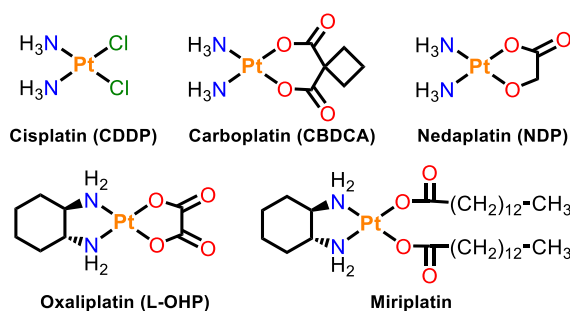


Fig.1 臨床抗がん性白金錯体薬剤

白金製剤は古い薬剤と思われがちだが、信頼性が何より優先する医療現場では、副作用はあるもののシスプラチンなど白金錯体が今なお多用されており、高い信頼感が寄せられている。従って糖などの生体関連物質を導入することで細胞内への導入性を向上させれば、高い汎用性を有する抗癌剤となることが期待される。

これまで合成されたアミノ糖を導入したキノリノールパラジウム(II)錯体 (Pd-Oqn) は良好な抗癌活性を示すものの、キノリノール白金(II)錯体の合成は困難であった。そこで新たに糖鎖を有する白金(II)錯体 (Pt-Oqn) の合成に取り組んだところ、原料の白金(II)化合物の DMSO 溶媒分子含有錯体を經由することで目的の錯体の合成に成功した (Fig. 2)。

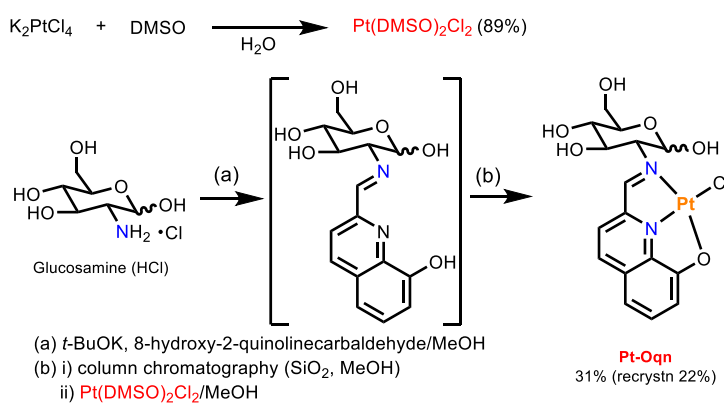


Fig. 2 白金原料、配位子、および錯体の合成

| | MKN28 | MKN45 | HT29 | HCT116 | Panc-1 | MiaPaca-2 |
|--------|---------|---------|---------|--------|---------|-----------|
| Pd-Oqn | 37.500 | 40.534 | 103.760 | 46.011 | 63.099 | 55.461 |
| Pt-Oqn | 239.362 | 132.744 | 145.988 | 56.871 | 215.398 | 98.030 |
| CDDP | 119.718 | 87.637 | 59.359 | 14.740 | 124.183 | |
| L-OHP | 99.161 | 13.463 | | 23.894 | 43.728 | 19.443 |
| CABDA | 70.753 | 240.449 | 158.240 | 43.847 | 330.373 | |

Fig. 3 合成した錯体と種々の白金薬剤の抗癌活性評価

この確立した手法により、種々の Pt(II) 錯体および Pd(II) 錯体の合成と比較が可能となった。X線結晶解析により分子構造を決定し抗癌活性を評価したところ、シスプラチン耐性細胞株に対し従来の白金錯体に比べ、Pt-Oqn、Pd-Oqn は高い効果を有す

ることが明らかとなった (Fig. 3)。¹⁾ またアミノ糖をアミノ酸エステルに変えたキノリノール錯体においても抗癌活性が観測された。²⁾

研究を進める中で、国立がん研究センターの中島克彦研究員、堺隆一先生（現北里大・医）との共同研究がスタートし、グルコサミン連結錯体が従来の白金錯体とは異なり、転移性胃癌の増殖機能を抑制する働きがあることが判明した。これは癌の転移に関わる膜タンパク CDCP1 とキナーゼ (PKC δ) 間の相互作用を抑制し癌増殖を抑えるもので、本開発での白金、パラジウム錯体が高い効果を有することが明らかとなった (Fig. 4)。³⁾ このようなタンパク複合系に関する知見は、近年創薬分野で注目される中分子薬剤の機能化に繋がる重要な結果であると考えられる。

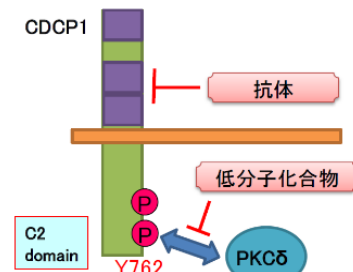


Fig. 4 CDCP1-PKC δ 複合体形成阻害の模式図

光線力学療法 (PDT) のための糖鎖導入錯体の開発

光線力学療法 (Photodynamic Therapy: PDT) は非侵襲性癌治療の一つで、身体への負荷が小さく、近年非常に注目されている。従来の薬剤では、吸収波長の生体透過性が低い、患部への集積性が乏しい、などの諸問題を抱えている。そこで生体適合性や癌細胞導入性が高い糖を、生体透過性が高い 650 nm 付近に吸収体を有する天然由来のクロリン e6 のエステル体、および合成クロリンに対し導入する合成について研究を進めた。薬剤動態試験、毒性試験などには大量の薬剤が必要であり、天然物由来のクロリン e6 系薬剤では 5 段階の反応を経て硫黄を介して糖部位を導入する大スケール合成 (20 g) を達成した (Fig. 5)。⁴⁾ その結果、本格的な外部専門機関における毒性試験も可能となり、本薬剤の毒性は既存薬よりも低く、イヌ乳腺癌細胞、および動物 (イヌ) の腫瘍治療においても PDT 効果が高いことも明らかとなった。⁵⁾

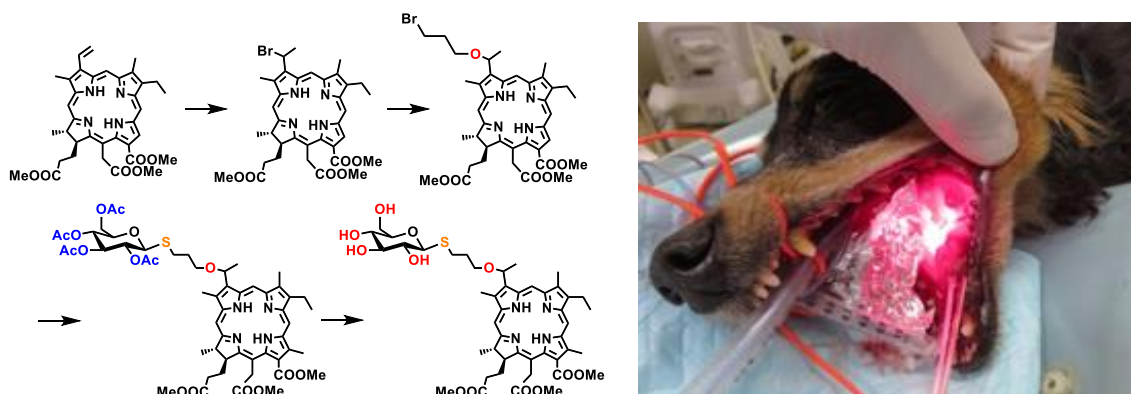


Fig. 5 糖導入クロリン e6 の多段階大量合成とイヌの口内腫瘍レーザー治療 (6 か月後に寛解)

合成クロリン系薬剤では、いくつかの糖含有誘導体が合成されており、体外排出性能が劣るものの、マルトトリオースを 4 箇所配置することで高水溶性化、抗癌活性を達成していた。⁶⁾ マウスでの *in vivo* 試験において良好な腫瘍集積性を示すことも

明らかとなり (Fig. 6)、現在、一重項酸素の発生能がより高い白金、パラジウムを導入した錯体での殺細胞効果測定を進め、金属のないものよりも高い効果を有することが判明しつつあり、治療とイメージングを両立可能な薬剤として、開発を続けている。

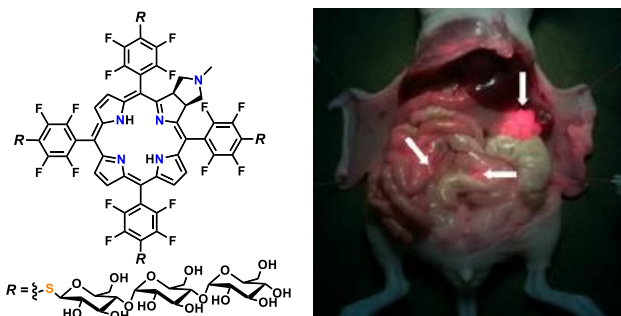


Fig. 6 マルトトリオース導入クロリンとマウス内腫瘍集積性

さらに、一重項酸素の直接観察を行うため、活性酸素発生能が高いと考えられる金属錯体を新たに合成し活性酸素から生じる発光スペクトルの測定を行い、Ir 錯体⁷⁾や Pt 錯体において良好な一重項酸素発生

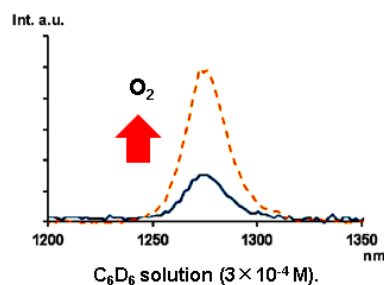


Fig. 7 Ir 錯体での励起酸素発光スペクトル

にともなう発光スペクトルを観測し (Fig. 7)、これらの錯体が光癌治療薬剤として高いポテンシャルを有することも明らかとなった。

おわりに

以上の研究は単純な有機合成や錯体化学のみならず、多くの領域、多くの研究者との関わりや信頼関係から生まれるもので、私にとっては先端錯体工学研究会がその場を与え下さり、大いに研究を展開することができました。素晴らしい機会を頂いたことに対し、先端錯体工学研究会の皆様へ改めて御礼申し上げますとともに、本投稿を御了承頂きました編集委員の皆様へ、末筆ながら篤く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) N. Hayashi, H. Kataoka, S. Yano, J.-i. Kikuchi, M. Tanaka, H. Nishie, A. Nomoto, A. Ogawa, M. Inoue, T. Mizoshita, T. Shimura, Y. Mori, E. Kubota, S. Tanida, T. Joh *et al.*, *Anticancer Res.*, 2016, **36**, 6005.
- 2) A. Nomoto, N. Sakamoto, Y. Sakai, K. Fukumoto, S.-i. Ogura, K. Shouhei, K. Kakiuchi, J.-i. Kikuchi, S. Yano, A. Ogawa, *Res. Chem. Intermed.*, 2019, **45**, 3.
- 3) K. Nakashima, T. Uekita, S. Yano, J.-i. Kikuchi, R. Nakanishi, N. Sakamoto, K. Fukumoto, A. Nomoto, K. Kawamoto, T. Shibahara, H. Yamaguchi, R. Sakai, *Cancer Sci.*, 2017, **108**, 1049.
- 4) A. Nomoto, H. Yamaguchi, M. Masuda, K. Hyakumura, S. Kodama, T. Osaki, Y. Okamoto, M. Tanaka, H. Kataoka, A. Narumi, T. Yoshimura, S. Yano, A. Ogawa, *Heterocycles*, *in press*.
- 5) T. Osaki, S. Hibino, I. Yokoe, Y. Okamoto, H. Yamaguchi, A. Nomoto, S. Yano, Y. Mikata, M. Tanaka, H. Kataoka, *Cancers*, 2019, **11**, 636:1.
- 6) A. Narumi, T. Tsuji, K. Shinohara, H. Yamaguchi, M. Kikuchi, S. Kawaguchi, T. Mae, A. Ikeda, Y. Sakai, H. Kataoka, M. Inoue, A. Nomoto, J.-i. Kikuchi, S. Yano, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 3608.
- 7) K. Fukumoto, K. Hyakumura, A. Murata, Y. Sakai, S. Yano, A. Nomoto, S. Miyashita, A. Narumi, A. Ogawa, *J. Mater. Sci. Eng. A*, 2016, **6**, 283.

紅色光合成細菌 *Rsp. rubrum* G9+ の LH1 型複合体と

フコキサンチンを用いた LH1 複合体の再構成

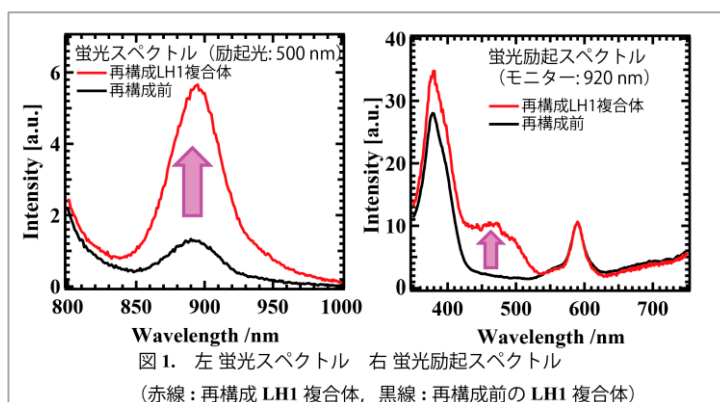
関西学院大学 理工学研究科 環境・応用化学専攻 博士後期課程3年
行平 奈央
e-mail: nao-yukihira@kwansei.ac.jp

この度は2020年度先端錯体工学研究会学生研究奨励賞を賜り、大変光栄に思います。まずは、指導教官である橋本秀樹教授をはじめ、ご指導ご協力いただきました多くの方々に心より御礼申し上げます。新型コロナウイルスの影響により研究生活に変化はありましたが、変わらず支えてくださる皆様に感謝し、今後も研究に励み、邁進してまいります。

私たちは、光合成の全エネルギー伝達効率に大きな影響を与える光捕集色素タンパク質複合体 (LH 複合体) のエネルギー伝達に注目しています。今回はフコキサンチン (Fx) を用いることで、Fx からバクテリオクロロフィル *a* (Bchl *a*) への励起エネルギー伝達が高効率になることを明らかにしましたので報告いたします。

本研究では、紅色光合成細菌 *Rsp. rubrum* G9+ から LH1 複合体の構成要素であるサブユニット型複合体を単離し、この複合体に Fx を添加し、界面活性剤の濃度を適切に調節することで新規な LH1 環状複合体 (サブユニット型複合体がリング状に会合した複合体) を作製しました。作製試料について蛍光・蛍光励起スペクトル測定を行った結果、Fx から Bchl *a* へのエネルギー伝達を確認でき (図1参照)、紅色光合成細菌由来の光捕集アンテナ系には導入できないとされてきた、閉環末端・多官能構造の Fx を導入することに世界で初めて成功しました。フェムト秒時間分解吸収分光により、再構成した LH1 複合体には2種類の Fx が存在し、一方は Bchl *a* へ83%の効率でエネルギー伝達をしており [1]、天然に存在する LH1 複合体より非常に高効率であることが分かりました。この再構成の方法を用いて、カロテノイドの構造とエネルギー伝達効率の関係を調査し、高効率な人工光合成アンテナの創成を目指したいと考えています。

[1] N. Yukihira, Y. Sugai, M. Fujiwara, D. Kosumi, M. Iha, K. Sakaguchi, S. Katsumura, A.T. Gardiner, R.J. Cogdell, H. Hashimoto, Strategies to enhance the excitation energy-transfer efficiency in a light-harvesting system using the intra-molecular charge transfer character of carotenoids, *Faraday Discuss* **198** (2017) 59-71 (doi: 10.1039/c6fd00211k).



3. 日本化学会第 101 春季年会 特別企画

「感染症予防技術の構築を目指した化学的アプローチ」を企画して

日本化学会第 101 春季年会 特別企画

「感染症予防技術の構築を目指した化学的アプローチ」を企画して

東京医療保健大学大学院

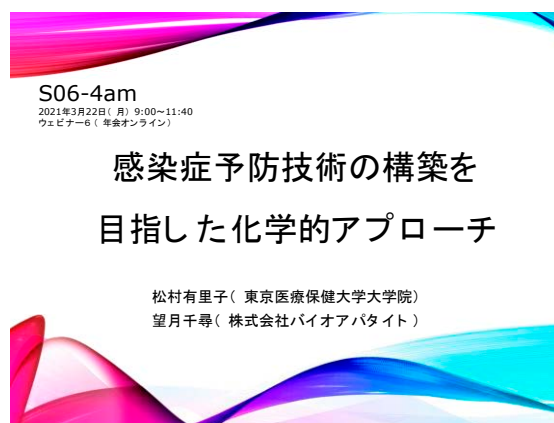
医療保健学研究科 感染制御学領域

松村有里子

e-mail: y-matsumura@thcu.ac.jp

日本化学会第 101 春季年会において、最終日である 3 月 22 日午前にバイオアパタイト株式会社・望月千尋先生とともに特別企画「感染症予防技術の構築を目指した化学的アプローチ」を開催いたしました。

第 100 春季年会は、新型コロナウイルス感染症の蔓延により開催が中止となり、とても残念な思いをいたしました。第 101 春季年会はオンラインウェブ会議システムである ZOOM ウェビナーを活用した開催の運びとなりました。例年とは異なり、興味のある演題をピンポイントに聞くことができる利点があると感じました。また、対面形式ではないことに不安を覚えるとともに、今回の特別企画は学会への参加登録を行わないと聴講できないものとなったため、どのくらいの人にご参加いただけるか全く予想ができませんでした。特別企画が始まってみると、50 名近い参加者の方がいらっしゃいました。最初から最後まで参加していただいた方や、講演者により入れ替わりのある方をお見受けするなど、対面での開催とは異なり、企画者側ではご参加いただいた方のお名前を拝見することもでき、企画及びご講演内容にどのような分野の方からの関心が高いのかをリアルタイムで把握できるものとなりました。質疑応答では Q&A に入力された内容を座長がピックアップして講演者との対話形式で進むものであり、少し物足りなさを感じる面もあったかと思えます。ご講演後の活発な意見交換や、企画終了後の会場内外でのディスカッション等を行うことができず、対面でないといけないことにもどかしさを感じながらも、本企画が参加者の方々のご研究の一助になるも



のと期待しております。

本企画では、以下の先生からご講演をいただきました。

- ◆ 病原微生物の性質と宿主との関わり
中野隆史（大阪医科大学）
- ◆ バイオフィルム形成による口腔および全身疾患とその予防
泉福英信（国立感染症研究所）
- ◆ 新JIS規格 携帯型微生物観察器で見るミクロの世界
狩野清史（株式会社 mil-kin）
- ◆ 口腔内環境の健全化と歯の延命を目指すバイオアクティブ新素材
水野光春（株式会社 松風）
- ◆ 大気圧温度制御プラズマを用いた液中および物質表面の殺菌処理
沖野晃俊（東京工業大学）

中野先生からは、微生物の基礎から病原微生物と感染症との関わりについて基本的な概念をお話し頂いた後、感染制御（インフェクションコントロール）に関する最新の研究内容を紹介していただきました。泉福先生には口腔内細菌と疾患の関係を解説していただき、口腔バイオフィルムの除去や抑制に関する内容を紹介していただきました。狩野先生からは、携帯型微生物観察器について、実際の観察画像と動画を見せていただき、歯科医療分野や農業分野、教育機関で幅広く使用されていることをご紹介いただきました。水野先生には、歯科領域におけるバイオアクティブ材料について解説していただき、ご講演可能な範囲で技術開発についても紹介していただきました。沖野先生からはプラズマに関する研究の歴史をご紹介いただき、表面処理技術や微生物制御への応用展開について最新の研究内容を交えてご紹介いただきました。

今回の企画では、化学者のみならず一般社会での関心の高い感染症の制御を題材に取り上げ、医学と化学という異なる学術分野に集う研究者が協働し、産学官が連携することで、感染症予防技術の構築につながることを示されたかと思います。本企画に携わっていただいた関連の先生、ご講演者の先生、本企画をサポートしていただいた先端錯体工学研究会の先生方に厚く御礼申し上げます。

4. SPACC 一般会員および学生会員ご入会のお願い

先端錯体工学研究会(SPACC)会員の皆様におかれましては、常日頃より本学会の活動にご支援・ご協力を賜り、誠にありがとうございます。学生様につきましてもご入会をお待ちしております。ご希望の場合、1 研究室あたり年会費 1,000 円で、20 名様まで入会・登録していただけます。SPACC が主催する国際会議において、ポスター賞の審査には、必ず学生会員登録が必要です。

[年会費]

- ・個人正会員
賛助会員: 50,000 円, 正会員 : 3,000 円
- ・法人会員 (1 口)
維持会員: 10 万円
一般会員: 2 万円
期限: 4 月 30 日
- ・学生会員 (1 口) 1,000 円
(1 研究室で 1 口につき 20 名まで)
期限: 5 月 28 日

振込先: 先端錯体工学研究会

- ・振込用紙を用いた郵便振込
00130-7-773549
- ・銀行からのお振込
ゆうちょ銀行
(金融機関コード: 9900)
〇一九店 (店番: 019)
当座 0773549

*学生会員の場合:

会費の振り込みの際は、担当教員名か研究室名を、通信欄あるいは振込者名に書き加えて下さい。**また、登録学生およびメールアドレスは、忘れずに事務局宛にお知らせください。**

[入会手続]

- ・電子メールによる手続

以下の URL に記載されているフォームをダウンロードするかコピーして必要事項をご記入の上、
jimukyoku@spacc.gr.jp 宛に送信してください。

個人正会員用: <http://spacc.gr.jp/page2e.html>

学生用会員: <http://spacc.gr.jp/page2f.html>

法人用: <http://spacc.gr.jp/page2g.html>

- ・郵送による手続

以下の URL に記載されているフォームをダウンロードして、必要事項をご記入の上、事務局宛に郵送して下さい。

個人正会員用: <http://spacc.gr.jp/page2e.html>

学生用会員: <http://spacc.gr.jp/page2f.html>

法人用: <http://spacc.gr.jp/page2g.html>

郵送先

〒141-8648 品川区東五反田 4-1-17
東京医療保健大学大学院
医療保健学研究科
松村 有里子

5. 今後の行事予定及び事務局からのお知らせ

主催

The 27th International SPACC
Symposium (SPACC27)

場所: 高知工科大学永国寺キャンパス

会期: 2022年(時期未定)

(再延期しました)

担当: 小廣和哉 (高知工科大)

伊藤亮孝 (高知工科大)

松本健司 (高知大学)

詳細は、追ってご連絡致します。

主催

The 28th International SPACC
Symposium (SPACC28)

場所: 台湾

会期: 2023年(時期未定)

(再延期しました)

担当: 天尾 豊 (大阪市立大学)

Kevin C.-W. Wu

(National Taiwan University)

詳細は、追ってご連絡致します

共催

Pacificchem2021 シンポジウム(#127)

" New Directions in Homo/Heterogenous Catalysis of
Hydrogen Production and CO₂ Utilization "

会期: 2021年12月

会場: ハワイ、Hilton Waikiki Beach

アブストラクト提出締切(再): 日本時間 2021年4月12日(月)

シンポジウム世話人:

Yutaka Amao, Yusuke Yamada, David E Herbert, Shi Zhang Qiao

編集後記

大阪大学の豊中キャンパスでは今、桜が一番見頃です。新入生らしき学生達が写真を撮ったりして楽しんでいる姿も見られます。昨年の今頃もきれいな桜でしたが、キャンパスは閑散としていたなあと思い返すと、少しずつ状況は良くなっている(社会が適応している)のかなあと感じています。一方で花粉症は年々ひどくなっていますが。(桑村)

ニュースレター担当への問い合わせ方法

ご研究紹介等, SPACC ニュースレターへのご寄稿をしていただける場合や, 本会が主催または協賛するシンポジウムの情報は, 事務局までお気軽にお知らせください。

先端錯体工学研究会事務局

E-mail: jimukyoku@spacc.gr.jp

東京医療保健大学大学院 松村有里子

信頼・実績 No.1 !

超純水装置 Mill-Q® Integral MT

マルチアプリケーション対応装置・バリデーション可能



水質保証付き！ Water in a Bottled

分子生物学用水・細胞培養用水

「水割」プランでお得にまとめて購入可能！



メルク 水割

検索



 竹田理化工業株式会社

本社 〒150-0021 東京都渋谷区恵比寿西2-7-5 <http://www.takeda-rika.co.jp>

営業本部 TEL.03(5489)8511
 東京支店 TEL.03(5489)8521
 西東京支店 TEL.042(589)1192
 千葉支店 TEL.043(441)4881
 筑波支店 TEL.029(855)1031

いわき営業所 TEL.0246(85)0650
 鹿島支店 TEL.0299(92)1041
 湘南支店 TEL.0463(25)6891
 横浜支店 TEL.045(642)4341
 三島支店 TEL.055(991)2711

埼玉支店 TEL.048(729)6937
 高崎支店 TEL.027(310)8860
 宇都宮支店 TEL.028(611)3761
 延岡事務所 TEL.0982(29)3602