

**SPACC**  
**先端錯体工学研究会**  

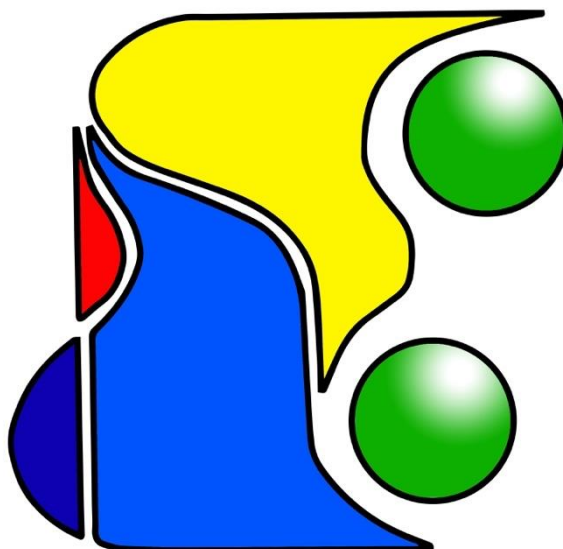
---

**The Society of Pure and Applied Coordination Chemistry**



# **News Letter**

## **(December, 2022)**



SPACC ニュースレター  
(2022 年 12 月号)

目次

1. 研究紹介

「ピリジンホスホン酸アームを持つ大環状配位子による錯体合成」

大阪大学放射線科学基盤機構  
附属ラジオアイソトープ総合センター  
永田 光知郎

2. 各賞受賞者の決定

3. The 27th International SPACC Symposium (SPACC27), First Circular

4. SPACC 一般会員及び学生会員ご入会のお願い

5. 今後の行事予定及び事務局からのお知らせ

★賛助会員からのお知らせ

## ピリジンホスホン酸アームを持つ大環状配位子による錯体合成

大阪大学放射線科学基盤機構

附属ラジオアイソトープ総合センター

永田 光知郎

e-mail: nagatak13@rirc.osaka-u.ac.jp

がんに対して有効な治療の1つとして核医学治療がある。<sup>1</sup> この治療法は放射線を放出する放射性同位元素(RI)を、がん細胞に対する選択性の高い分子に連結することで、転移したがん細胞でも選択的に破壊することが可能である。その中でも治療効果の高い $\alpha$ 線を放出する RI を用いた研究が行われている。<sup>2</sup>  $\alpha$ 線を放出し、かつ、治療に適用可能な半減期を有する金属の RI は限られており、その中でも半減期が 9.9 日の  $^{225}\text{Ac}$  (アクチニウム-225)、半減期が 11.4 日の  $^{223}\text{Ra}$  (ラジウム-223)が挙げられる。<sup>1,3</sup> これらの RI が体内の意図しない部位に蓄積し、正常な細胞に障害を与えることを防ぐために、適切な配位子を適用することが必要であり、常温で放射性金属元素と錯形成し、生体内でも安定性の高い錯体を形成する配位子の開発が求められる。

また、Ac と Ra は安定同位体を持たない金属の RI であり、取り扱える量が非常に少なく、その安定性を議論する際にはそれぞれ同族元素でイオン半径の近い La や Ba を用いて推定する手法が取られる。最近、大環状エーテル部位を持ち、イオン半径の小さい  $\text{Lu}^{3+}$  よりも  $\text{La}^{3+}$  の方が熱力学的に安定な錯体を形成する配位子  $\text{H}_2\text{macropa}$ (*N,N'*-Bis[(6-carboxy-2-pyridyl)methyl]-4,13-diaza-18-crown-6)が報告された。<sup>4</sup> この配位子は、 $\text{K}^+$ のような大きいイオンサイズ選択性のある 18 員環状エーテル骨格上に、2つのピリジンカルボン酸のペンダントアームが結合した構造を持ち、 $\text{Ac}^{3+}$ と同族の  $\text{La}^{3+}$ の錯生成定数は約  $K = 10^{15}$  である。また、核医学治療で用いられる  $\text{H}_4\text{DOTA}$ (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid)は一般に+2 や+3 の金属イオンと  $K = 10^{25}$  程度の錯生成定数を有し、標準的な配位子と見なされている。<sup>5</sup>

本研究では核医学治療に適用可能な Ac 及び Ra 錯体形成を実現するため、 $\text{H}_2\text{macropa}$  のアーム部分にカルボン酸ではなくホスホン酸を導入した配位子を設計した。ホスホン酸はカルボン酸と比較してより高い熱力学的安定性を与えるアーム部位として知られている。<sup>5</sup>そこで、ジアザ-18-クラウン-6-エーテル上にピリジンホスホン酸エステル (L1)を導入し、さらにそれを加水分解して得られたピリジンホスホン酸アームを有する配位子 ( $\text{H}_4\text{L2}$ )を設計した(図 1)。その La 錯体及び Ba 錯体を合成し水中での安定性を調べた。<sup>6</sup>

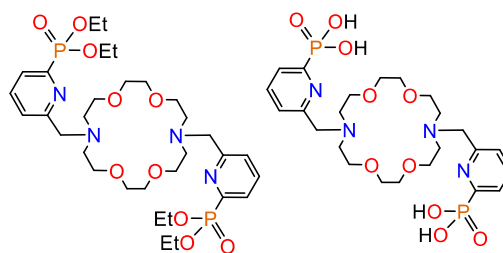
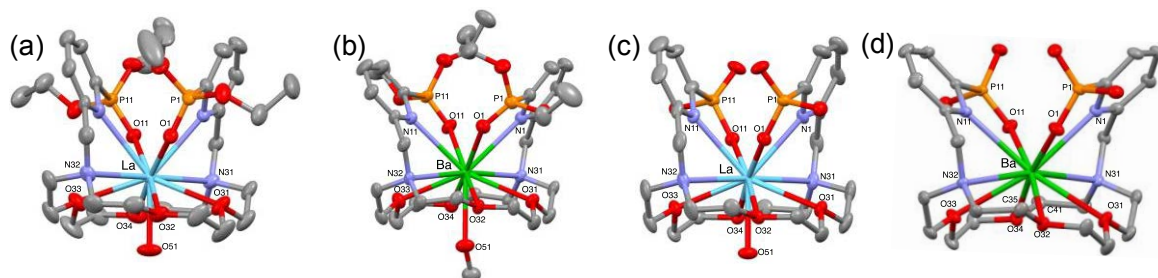


図 1. L1 と  $\text{H}_4\text{L2}$  の分子構造

L1 を用いて得られた **La-1** と **Ba-1** の結晶構造を図 2a,2b に示す。両錯体とも、ジアザクラウンエーテル中の酸素原子 4 個と窒素原子 2 個、アーム中の酸素原子 2 個と窒素原子 2 個が中心金属に配位していることが分かった。さらに、用いた溶媒分子 1 個が金属イオンに結合し、配位数は 11 であった。次に H<sub>4</sub>L2 を用いて得られた **La-2** と **Ba-2** の分子構造を図 2c, 2d に示す。**La-2** は L1 の場合と同様に、配位子からの 10 配位と溶媒分子の配位によって La 原子の配位数は 11 であった。一方、**Ba-2** は配位子の配位のみで Ba 原子の配位数は 10 であった。



	La-1	Ba-1	La-2	Ba-2
配位数	11	11	11	10
M-O <sub>phos</sub>	2.494(4)	2.786(4)	2.395(4)	2.667(3)
M-O <sub>cr</sub>	2.774(4)	2.900(6)	2.817(5)	2.941(3)

図 2. (a)La-1, (b)Ba-1, (c)La-2, (d)Ba-2 の結晶構造、配位数と結合距離

電荷の異なる L1 と H<sub>4</sub>L2 の各配位原子からの平均結合距離をそれぞれ La 錯体と Ba 錯体で比較してみると、H<sub>4</sub>L2 は L1 よりもホスホン酸部位から中心金属への結合距離(M-O<sub>phos</sub>)がいずれも 0.1 Å 程度短くなっていた。一方でクラウンエーテル部位からの結合距離(M-O<sub>cr</sub>)はいずれも 0.05 Å 程度長くなっていた。興味深いことに **Ba-2** は 10 配位であるにも関わらず、M-O<sub>cr</sub> の結合距離が長くなっていた。

次に各錯体の熱力学的安定性を明らかにするため、La<sup>3+</sup>や Ba<sup>2+</sup>に対する L1 と H<sub>4</sub>L2 の錯体の逐次安定度定数を電位差滴定により決定した(表 1)。その結果、La<sup>3+</sup>

表 1. 各配位子の La 錯体と Ba 錯体の平衡定数

	L1	(L2) <sup>4-</sup>	(macropa) <sup>2-</sup>
logK <sub>LaL</sub>	5.75	10.27	14.99
logK <sub>LaHL</sub>	—	8.27	2.28
logK <sub>LaH<sub>2</sub>L</sub>	—	5.63	—
logK <sub>LaH<sub>3</sub>L</sub>	—	5.04	—
logK <sub>BaL</sub>	8.07	6.15	11.11
logK <sub>BaHL</sub>	3.15	8.08	3.76
logK <sub>BaH<sub>2</sub>L</sub>	—	7.31	2.49
logK <sub>BaH<sub>3</sub>L</sub>	—	4.64	—

及び Ba<sup>2+</sup>に対する錯体の安定度定数を比較すると、脱プロトン化しないホスホン酸エステルを持つ L1 よりも、ホスホン酸を持つ H<sub>4</sub>L2 の方がいずれも高い値を示すことが判った。また、H<sub>2</sub>macropa<sup>4-</sup> と比較しても、H<sub>4</sub>L2 の安定度定数が高い。H<sub>4</sub>L2 が持つホスホン酸部分は複数のプロトンを持つため、pH に依存した化学種が生成するこ

とが判った。電位差滴定の結果から水溶液中に溶存している Ba 及び La の化学種の pH 依存性を表した図を示す (図. 3)。La<sup>3+</sup>と L1 の反応系 (図 3a) では pH > 4.0 で [La(L1)]<sup>3+</sup> の割合が溶液の pH の上昇とともに増加し、pH > 5.3 では 1:1 錯体が主成分になった。Ba<sup>2+</sup>と L1 の系 (図 3b) では、溶液の pH が上昇すると [Ba(L1)]<sup>2+</sup> の割合が増加し、pH > 4.2 では [Ba(L1)]<sup>2+</sup> が主成分になることがわかった。

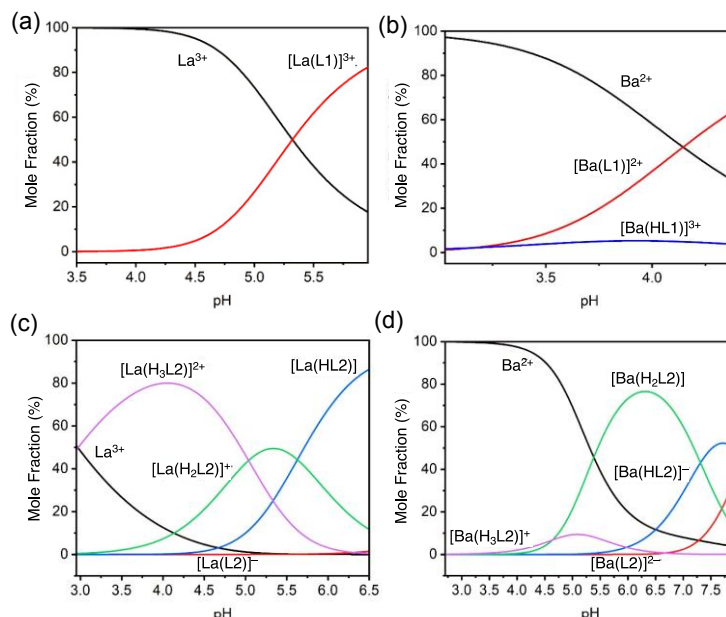


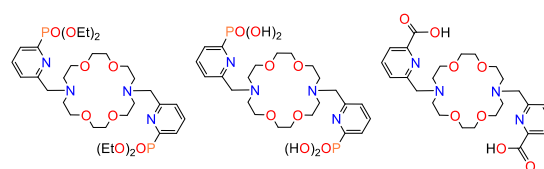
図 3. 各錯体系での溶存化学種の pH 依存性

La と Ba のいずれの系でも pH 上昇と共に錯体の割合が増加す

る傾向にあり、La 錯体の形成は Ba 錯体の形成より低い pH で起こっている。これは La<sup>3+</sup>は Ba<sup>2+</sup>に比べて正電荷が大きいため配位子との静電相互作用が強いことに起因すると考えられる。

次に La<sup>3+</sup>と H<sub>4</sub>L<sub>2</sub> の系(図 3c)では、La<sup>3+</sup>と L1 の系に比べ、低い pH でも錯体形成反応が進行することがわかった。これは H<sub>4</sub>L<sub>2</sub> のピリジンホスホン酸が脱プロトン化してホスホン酸アニオンとして La<sup>3+</sup>に配位するため、La<sup>3+</sup>との間に L1 よりも強く静電的な相互作用が働くためと考えられる。この結果は、単結晶 X 線構造解析によって得られた **La-2** の La-O(phos)距離は、**La-1** の La-O(phos)距離よりも短くなっていることから支持される。また、Ba<sup>2+</sup>と(L<sub>2</sub>)<sup>4-</sup>の反応系(図 3d)では、pH < 3 ではほぼ全ての Ba<sup>2+</sup>が遊離金属イオンとして存在し、pH 6.3 で[Ba(H<sub>2</sub>L<sub>2</sub>)]の割合が最大となったが、遊離の Ba<sup>2+</sup>が La<sup>3+</sup>の場合とは異なり、pH 6 でも残っている。これは Ba<sup>2+</sup>の持つ正電荷が La<sup>3+</sup>と比べて小さく、イオン半径が大きいため、金属イオンと配位子の間の静電的な相互作用が弱くなっているためと考えている。

最後に、生体内での利用を考慮に入れた錯体の安定性の指標として、La<sup>3+</sup>と Ba<sup>2+</sup>の各 L1 と H<sub>4</sub>L<sub>2</sub> に対する pM 値について比較を行った。pM 値とは生理学的 pH における遊離金属イオン濃度の指標である。配位子濃度 10 mM、金属イオン濃度 1 mM で、pH 7.4 における遊離金属イオン濃度 (-log[M<sup>n+</sup>]) を対数



	L1	H <sub>4</sub> L <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> macropa <sup>4</sup>
pLa	6.5	< 10.7	8.5
pBa	8.8	> 6.2	11.7

図 4. 各配位子系の pM 値

で表しており、遊離金属イオンが少ないことは、錯形成している金属イオンの割合が多いことを示し、錯体の安定性が高いことを示している。 $^{225}\text{Ac}^{3+}$ 錯体が血清中で安定であることが報告されている  $\text{H}_2\text{macropa}$  を含めて pLa 値を比較したところ、 $\text{H}_4\text{L}_2$  (10.7) >  $\text{H}_2\text{macropa}$  (8.5) > L1 (6.5)を示し、 $\text{H}_4\text{L}_2$  が最も高い値を示した。この結果はより負電荷の大きい配位原子を持つ配位子ほど、安定な La 錯体を形成するということを示している。一方で、Ba 錯体は La 錯体の場合とは異なり、 $\text{H}_4\text{L}_2$  よりも L1の方が高い値を示しており、これは結晶構造から示されたように環状部位と Ba の結合がかなり長く、弱いことが原因と考えている。

以上の結果、 $\text{H}_4\text{L}_2$  は  $\text{H}_2\text{macropa}$  よりも高い pM 値を示したことから、生体内でも  $^{225}\text{Ac}^{3+}$  のキレート剤として使用できる可能性が示唆された。現在、 $^{225}\text{Ac}^{3+}$  の配位子として使用できる可能性があることが示唆された。現在、 $\text{H}_4\text{L}_2$  と  $^{225}\text{Ac}$  との標識反応、安定性評価や分子標的薬との結合方法等に関しては検討中である。

【謝辞】本研究は大阪大学放射線科学基盤機構附属ラジオアイソトープ総合センターにて実施されました。ご指導及びご助言くださいました吉村崇 教授、矢島辰雄 教授（関西大学）に深く感謝いたします。また、共同研究者の馬場一彰さんに感謝申し上げます。

#### 【参考文献】

1. M. G. Ferrier, V. Radchenko and D. S. Wilbur, *Radiochimica Acta*, **2019**, *107*, 1065.
2. C. Kratochwil, F. Bruchertseifer, F. L. Giesel, M. Weis, F. A. Verburg, F. Mottaghy, K. Kopka, C. Apostolidis, U. Haberkorn and A. Morgenstern, *Journal of Nuclear Medicine*, **2016**, *57*, 1941.
3. K. A. Deal, I. A. Davis, S. Mirzadeh, S. J. Kennel and M. W. Brechbiel, *Journal of Medicinal Chemistry*, **1999**, *42*, 2988.
- 4.(a) A. Roca-Sabio, M. Mato-Iglesias, D. Esteban-Gomez, E. Toth, A. De Blas, C. Platas-Iglesias, T. Rodriguez-Blas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3331. (b) N. A. Thiele, S. N. Macmillan, J. J. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 17071.
5. S.A. Pisareva, F. I. Bel'skii, T. Ya. Medved, M. I. Kabachnik, *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science.*, **1987**, *36*, 372.
6. K. Baba, K. Nagata, T. Yajima, T. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2022**, *95*, 466.

## 2. 各受賞者の決定

2021年度 先端錯体工学研究会賞

2022年度 先端錯体工学研究会 学生研究奨励賞（竹田理化工業賞）

受賞者の決定のお知らせ

先端錯体工学研究会賞、先端錯体工学研究会 学生研究奨励賞（竹田理化工業賞）の各賞について、受賞者を決定いたしましたので、ご案内申し上げます。

- 先端錯体工学研究会賞は、錯体関連の基礎及び応用研究分野で、学術上または産業上、優秀な研究業績をおさめたものに授与されます。前年度の業績に対する受賞となります。
- 先端錯体工学研究会 学生研究奨励賞（竹田理化工業賞）は、錯体関連及びバイオ・エンジニアリング関連の基礎及び応用研究分野に関して、学術上優れた研究を行い、将来の発展を期待しうる学生会員に授与されます。

2021年度 先端錯体工学研究会賞 受賞者

東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所

中村 浩之 氏

<業績題目>

ルテニウム錯体を利用した標的タンパク質の化学操作

2022年度 先端錯体工学研究会 学生研究奨励賞（竹田理化工業賞） 受賞者

大阪大学 大学院理学研究科 化学専攻 船橋靖博研究室

博士後期課程 3年

楠瀬 ひなの 氏

<研究題目>

第一遷移系列元素からなる異種金属二核錯体を用いた小分子活性化法の研究  
(Study on small molecule activation mediated by heterometallic complexes of first-row)

以上

受賞者の方々の研究紹介は、次号以降のニューズレターにて、掲載させていただきます。

3. The 27th International SPACC Symposium (SPACC27), First Circular

Dear Colleagues,

I am writing to invite you to The 27th International SPACC Symposium (SPACC27), which will be held via online in December 10–11, 2022.

Please find the first circular below. More details will be found in the symposium website: <http://www.scsai.kochi-tech.ac.jp/akito/SPACC27/>

[The 27th International SPACC Symposium (SPACC27)]

Date: December 10–11, 2022

Venue: online

Abstract Submission: <https://forms.gle/Fr3TJA3D739rhj8C9> (Google account required)

Abstract Deadline: November 21st, 2022

Registration: [https://app.payvent.net/embedded\\_forms/show/6375fa545b08523f18aa19db](https://app.payvent.net/embedded_forms/show/6375fa545b08523f18aa19db)

Registration Deadline: December 8th, 2022

Fee: 4000JPY (full participant), 1000JPY (student)

Local Organizing Committee:

Kazuya Kobiro (Chair, Kochi University of Technology)

Akitaka Ito (Kochi University of Technology)

Kenji Matsumoto (Kochi University)

Contact: [ito.akitaka@kochi-tech.ac.jp](mailto:ito.akitaka@kochi-tech.ac.jp) (A.I.)

I look forward to meeting you and your research members at SPACC27!

With best wishes,

Kazuya Kobiro

Chair of SPACC27

Kochi University of Technology



#### 4. SPACC 一般会員及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: 1 0 万円

一般会員: 2 万円

###### ・学生会員 (1 口) 1,000 円

(1 研究室で 1 口につき 2 0 名まで)

振込先: 先端錯体工学研究会

###### ・振込用紙を用いた郵便振込

0 0 1 3 0 - 7 - 7 7 3 5 4 9

###### ・銀行からのお振込

ゆうちょ銀行

(金融機関コード: 9 9 0 0)

〇一九店 (店番: 0 1 9)

当座 0 7 7 3 5 4 9

###### \*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、登録学生及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 27<sup>th</sup> International SPACC  
Symposium (SPACC27)

場所: オンライン開催

会期: 2022年12月10~11日(土・日)

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)

主催

The 28<sup>th</sup> International SPACC  
Symposium (SPACC28)

場所: 台湾

会期: 2023年(時期未定)

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

編集後記

久しぶりの SPACC 学会が開催されます。残念ながら現地開催とはなりませんでしたが、オンラインならではの機動力の高いシンポジウムになり、関連の先生方や学生さんの発表が大変楽しみです。本会は、特に学生さんの初めての国際学会発表にはうってつけの学会です。色々なバックグラウンドの研究者がより集い、しかも大変優しい先生方ばかりです。研究会の会員、非会員に関わらず、この機会に是非ご参加いただければ嬉しく思います。(桑村(工学院大))

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