

研究課題名 f 金属錯体の磁気異方性制御

研究代表者名
奈良女子大学・理学部・梶原孝志

1. はじめに

これまで二年間の研究に引き続き、個々の分子が磁石として振舞う単分子磁石 (Single Molecule Magnet, SMM) を研究対象とし、その設計指針の探索と磁気異方性の評価法開拓を目指した研究を展開した。20 年ほど前に Mn₁₂ 核クラスター錯体を対象として開始された SMM の研究ではあるが、希土類金属イオンを含む f 金属錯体へと研究の対象がシフトしてまもなく 10 年が経とうとしている。分子設計に基づく磁気異方性の制御・強化により SMM を構築する手法がある程度定着してきているが、結晶場の構造と磁気異方性の相関が必ずしも認知されているとはいえず、合目的な分子設計の指針を確立するためには合成研究と理論研究のさらなる進展が望まれているところである。

2012 年度以降も希土類イオンを含む SMM 研究は世界的に加速されており、アメリカ化学会誌 *J. Am. Chem. Soc.* やドイツ化学会誌 *Angew. Chem. Int. Ed.* あるいは王立化学会誌 *Dalton Trans.* など重要性の高い論文誌に掲載される新規希土類 SMM の件数は年間数十件に達している。研究の方向性として、① 磁気特性の向上、② 磁気構造の解明、③ これまでとは異なる金属を用いた新規 SMM の開発 が模索されており、筆者らもこれらの方向性を踏まえながら研究を遂行した。筆者らはこれまで Tb(III) や Dy(III) など重希土類イオンに着目し、磁気異方性制御のための方法論の確立を目指し研究を遂行して来たが、2012 年度は対象金属イオンを希土類イオン全体に拡大し、磁気異方性発現のメカニズム解明と合目的な分子設計の指針確立を目指し研究を展開した。

2. 研究経過

本年度は軽希土類イオンである Ce(III) と重希土類イオンである Tb(III) の電子構造の類似性に着目し、これらを含む同型の直線状 Zn(II)-Ln(III)-Zn(II) 三核錯体を 2 シリーズ合成し、それぞれについて結晶構造の比較と磁気特性の解明を行った。酢酸架橋を含むシリーズについては重希土類金属イオン Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb を含むすべての錯体を合成し、SMM 挙動の発現と結晶構造との相関を系統的に検討した (原著論文 1)。一方、Zn(II) 上の末端配位子として臭化物イオンを含む直線状 Zn(II)-Tb(III)-Zn(II), Zn(II)-Ce(III)-Zn(II) 三核錯体については、Tb(III) に特有な発光特性を用いた電子構造の詳細解明 (原著論文 2) と、軽希土類 Ce によるはじめての SMM 合成 (原著論文 3) の実現に成功した。

3. 研究成果

2012 年度の研究成果に基づく原著論文が 3 報掲載された。

1) M. Maeda, S. Hino, K. Yamashita, Y. Kataoka, M. Nakano, T. Yamamura, T. Kajiwara*, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 13640-13648. DOI: 10.1039/C2DT31399E

2) K. Yamashita, R. Miyazaki, Y. Kataoka, T. Nakanishi, Y. Hasegawa,* M. Nakano, T. Yamamura, T. Kajiwara*, *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 1987-1990. DOI: 10.1039/c2dt32785f.

3) S. Hino, M. Maeda, K. Yamashita, Y. Kataoka, M. Nakano, T. Yamamura, H. Nojiri, M. Kofu, O. Yamamuro, T. Kajiwara*, *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 2683-2686. DOI: 10.1039/c2dt32812g.

Dalton Trans. はイギリス王立化学会が発行している論文誌であり、無機化学系では重要性の高い学術雑誌である。この中でも三番目の論文は軽希土類を用いたはじめての SMM の報告であり、掲載当初から広く注目を集め、2013 年 1 月の月間アクセストップ 10 にもランキングされた。また、2011 年度の研究成果ではあるが、既報の二報

A. Watanabe, A. Yamashita, M. Nakano,* T. Yamamura, T. Kajiwara*, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 7428-7432

A. Yamashita, A. Watanabe, S. Akine, T. Nabeshima,* M. Nakano, T. Yamamura, T. Kajiwara*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 4016-4019

については 2012 年の一年間の被引用数がそれぞれ 15 回、23 回に達しており、本研究課題で得られた研究成果は広く注目を集めているといえる。

4. まとめ

これまでの研究により、希土類系 SMM の設計指針はほぼ確立できたといえる。SMM 特性の向上のためには磁気異方性の強化とともに、より遅いトンネル緩和の実現が重要である。バイアス磁場中で数十分の緩和時間を示す Dy(III) SMM の合成にも成功しており、今後は磁化緩和の速度論的な側面にも注目しながら、より優れた磁石特性を有する SMM の創成に向け研究を展開していく予定である。

研究課題名

 ^{225}Ac や ^{213}Bi の α 線を利用した悪性黒色腫治療の検討

研究代表者名

金沢大学・医薬保健研究域保健学系・鷺山幸信

研究分担者名

金沢大学・医薬保健学域保健学類・篠原絵里香、金沢大学・医薬保健研究域保健学系・天野良平
東北大学・金属材料研究所・山村朝雄

1. はじめに

悪性黒色腫は皮膚癌の一種で、進行度が早く全身に転移する癌である。また、低 LET 放射線に対して高い放射線抵抗性を持っている。近年この病気に対して、 β 線、 α 線を放出する RI を利用した内用療法が注目されている。悪性黒色腫の腫瘍細胞は、細胞膜表面にメラノコルチン-1 型受容体を過剰発現している。この受容体と色素細胞刺激ホルモン (Melanocyte Stimulating Hormone) の 1 つである α -MSH は結合親和性を持つ。 α -MSH にペプチドを結合させた類似体 DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH に放射性同位体をキレート結合させ標識することにより、悪性黒色腫の腫瘍細胞に集中的に放射線を照射することができる放射性薬剤を創ることができる。

^{225}Ac はネプツニウム系列の核種の 1 つであり、壊変過程で 4 つの α 線を放出する。 α 線は高 LET 放射線であり飛程が短く、正常細胞の被曝を抑制しながら腫瘍細胞に対して効果的な線量を照射することができる。さらに ^{225}Ac は極めて短時間で安定同位体 ^{209}Bi まで壊変することから、娘核種が腫瘍細胞外に移動することも少なく短時間で複数本の α 線を照射することが可能と考えられる。本研究では、放射性同位体 ^{225}Ac およびその娘核種 ^{213}Bi の DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH への標識について検討した。

2. 研究経過

^{225}Ac は、金属材料研究所アルファ放射体実験室で分離精製して調製した。目的標識化合物は、DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH 溶液にアスコルビン酸、 ^{225}Ra - ^{225}Ac 溶液、0.5M NH_4OAc の順に加え、加熱下で合成した(pH 測定)。反応後、化合物を HPLC で分析し、フリーフラクション(ペプチドに標識していないフラクション: 2-5 分)およびペプチドフラクション(ペプチドに標識されているフラクション: 13-18 分)の溶離液を 1mL ずつ分取し ^{221}Fr および ^{213}Bi の γ 線ピークにおける γ カウントを計測した。標識核種の確認は、溶離したフラクションの γ カウントの経時的計測により行った。

3. 研究成果

HPLC での分析結果からペプチドフラクションとフリーフラクションの放射能測定を行い、ペプチドフラクションに確かに放射性核種が存在し、DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH が放射性核種で標識されていることが分かった。さらにフラクション内の放射能の減衰を 30 日後まで追跡した結果、フリーフラクションには ^{225}Ra が存在すること、ペプチドフラクションは ^{225}Ac および ^{213}Bi 両方により標識されていることが

pH	標識率 (%)	温度 (°C)	標識率 (%)	時間 (分)	標識率 (%)
4	29.3	40	16.7	15	41.2
5	37.7	75	46.5	40	33.0
5.5	33.7	95	50.9	120	27.3

表 1 ^{225}Ac -DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH の合成条件と標識率

確認された。表 1 は、溶液の pH、反応温度、反応時間をそれぞれ変化させ、 ^{225}Ac 標識させた実験の結果を示した。pH はバッファーの量を調節して変化させた。表より最適標識条件は pH5、湯浴温度 95°C、湯浴時間 15 分であることが分かった。また、これまで懸念されてきた ^{225}Ac 標識ペプチドの放射線分解に関しては、標識後 1 日程度では Ac がペプチドから解離することもなく、また、ペプチド自身が放射線によって分解することもないことが判明した。

4. まとめ

^{225}Ac の最適標識条件は、pH5、反応温度 95°C、反応時間 15 分であることが分かった。今後は ^{225}Ac 標識ペプチドを担がん動物に投与して治療効果を検証する臨床前試験を展開していく予定である。