

「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」
平成13年度採択研究代表者

山瀬 利博

(東京工業大学資源化学研究所 教授)

「ナノクラスターポリ酸を用いた分子機械の構築」

1. 研究実施の概要

金属酸化物クラスターイオンであるポリ酸の骨格構造は多岐にわたっていてほとんど全ての原子をヘテロ原子として骨格に取り込むことが可能であることから、応用範囲は分子カプセル、電子素子、発光素子、光学素子、医薬と幅広い分野に及ぶことを約1 nmのサイズのポリ酸について示してきた。本研究はポリ酸が光化学的にナノサイズのスーパーポリ酸へと自己集合化することの発見に基づいて新規な構造を持つナノサイズスーパーポリ酸の創製と電子材料から医薬までのそれぞれの機能発現に要求されるポリ酸の分子設計を行い更にこれらの統合による分子機械あるいは分子素子の構築を目指している。このためスーパーポリ酸の創製およびその基礎となる自己集合メカニズムの解明、構造化学、電磁気物性、光物性、生物活性を求めるとしてナノリング、ナノチューブ、ナノチェーン、ナノクラウンのポリ酸、非線形光学材料、光触媒、新規分子磁石、有望な抗腫瘍剤、抗ウイルス剤、抗バクテリア剤の開発へと展開し、特に無機創薬としての抗腫瘍剤の実現化を目指している。

2. 研究実施内容

これまで以下のテーマを実施してきた。

- (イ) 新規ビルディングブロックとリンカーの開発と構造化学
- (ロ) スーパーポリ酸を得るための最適な光酸化還元系の構築と時間分解ESR分光法による光自己集合反応メカニズム
- (ハ) 光変調、光触媒、ホトクロミック、及び電磁気材料
- (ニ) 抗腫瘍活性、抗ウイルス（ヘルペス、インフルエンザ、HIV）活性、抗MRSA、VRSA、ヘリコバクターピロリ活性とメカニズム

(イ)および(ロ)ではこれまでのWのポリ酸ブロックとリンカーとしての希土類金属イオン (Ln^{3+}) によるクラウン構造のナノスーパーポリ酸などの発見、Moブルーナノリングおよびナノチューブへの光自己集合反応の発見に続き、H16年度では Ln^{3+} を用いたMoブルーナノリングのサイズおよび形状制御に取り組むと同時にこれらの基本反応である光自

己集合反応の構造化学の全体像を求めた。

まず D_{8d} 対称の完全リング構造の $\{Mo_{176}\}$ の光合成に成功した。次いで Ln^{3+} の強い水分子の配位能とリンカーとしての性質を組み合わせ、Moブルーリングを楕円リング ($\{Mo_{120}Ln_6\}$ (1)、 $\{Mo_{150}Ln_2\}$ (2)、 $\{Mo_{134}Ln_{10}\}$ (3))へと形状制御できることも明らかにした。またリング内に有機分子(カルボン酸、スルフィン酸、例えば $\{Mo_{150}(MeFSO_2)_4Ln\}$)を配位できることも明らかとなりこれらの導入によるリングのhydrophobic性の付与、および更なる有機分子との複合体も合成できることが示唆された。光自己集合反応メカニズムではこれまで得られた時間分解ESRスペクトルによる自己集合化の光反応初期過程の詳細に加えて、H16年度では $\{Mo_{36}\}$ だけでなく単純な $[Mo_7O_{24}]^{6-}$ もMoブルーリングのブロック分子として働くことを見出し、さらには $\{Mo_{142}\}$ に認められる D_{7d} リングの欠損の原因について考察しMoナノリング生成の自己集合構造化学の全体像を提案した。

(ハ)ではこれまでの非線形光学材料への応用、すなわち三欠損Keggin構造のWポリ酸、 $Na_{10}SiW_9O_{34}\cdot 18H_2O$ や $Na_{10}GeW_9O_{34}\cdot 18H_2O$ が窓の広さは $1 > 320nm$ と狭いもののKDP (KH_2PO_4)に優る第二高調波発生(SHG)することの発見、およびantisymmetric Dzyaloshinsky-Moriya相互作用によるナノ分子ポリ酸磁性体の発見、すなわちV原子にd¹電子が位置する VO^{2+} が3個exterior状でV \cdots V距離5.4Åでほぼ正三角形に配位した $K_{11}H[(VO)_3(SbW_9O_{33})_2]\cdot 27H_2O$ 、 $K_{12}[(VO)_3(BiW_9O_{33})_2]\cdot 29H_2O$ はspin frustration化合物であってT=0.3-0.4Kの超低温で $S=1/2 \leftrightarrow S=3/2$ のquantum tunnelingによる磁化の跳びとquantum hysteresisの発見に続いてH16年度はポリ酸を二次元状に配列させることで面タイプの物性(たとえば面発光素子、シート素子)が期待できることに注目し、機能性ポリ酸のLangmuir-Blodgett(LB)膜を作成した。ポリ酸を水に溶解させこの水溶液面上に界面活性剤の薄膜を展開させることで良好なLB膜が得、二次元状に配列されたポリ酸の発光特性が求められた。また混合多核希土類ポリ酸、 $[Er_xYb_{6-x}(H_2O)_6(OH)_6O_2Al_2(Nb_6O_{19})_5]^{24-}$ を焼成することでperovskite構造の $NaNbO_3$ 類似体(Ln^{3+} は Na^+ を Al^{3+} は Nb^{5+} サイトを占める)が得られ、 Ln^{3+} のup-conversionを利用した光変調が見出された。すなわち Er^{3+} と Yb^{3+} の光吸収に相当する980nm赤外光を照射することで Er^{3+} の $^4F_{9/2} \rightarrow ^4I_{15/2}$ (赤)、 $^2H_{11/2}, ^4S_{3/2} \rightarrow ^4I_{15/2}$ (緑)の発光が観測され、二つの可視光の強度比は励起光のパルス幅に依存しており、これは $^4F_{9/2} \rightarrow ^4I_{15/2}$ (赤)発光の立ち上がりが後者のそれより遅いことによるものと推定された。 $[W_6O_{24}]^{6-}$ を光触媒とした光 \rightarrow 化学 \rightarrow 電気 \rightarrow 動力エネルギーのシステムの構築も行った。

(ニ)ではこれまでのポリ酸の生理活性作用として、(i)固形腫瘍(人乳癌、人結腸癌)に対する抗腫瘍活性、(ii)ヘルペス、エイズ、ミクソ(例えばインフルエンザ)ウイルスに対する抗ウイルス活性、(iii)院内感染の主因であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、及びペニシリン耐性肺炎連鎖球菌Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)に対する抗菌活性を見出してきたことに加えて、H16年度では $[Mo_7O_{24}]^{6-}$ が人胃癌(MKN45)や有効な治療薬

がない人膵臓癌 (AsPC-1)にも有効であって、ポリ酸による人癌細胞のapoptosis誘導を示すDNAのladder形成が確認された。またイオン電荷の大きいWのポリ酸 $[KSb_9W_{21}O_{86}]^{18-}$, $[KAs_4W_{40}O_{140}]^{27-}$, $[SiVW_{11}O_{40}]^{5-}$ が*Helicobacter pylori* に対し有効な抗菌活性を示すこと。またMRSAへのポリ酸のb-lactam剤との強い相乗作用メカニズムの一つとしてmecA geneにより誘導されるmRNAの発現阻害が示された。

本実施テーマの(イ)–(ハ)に関連して平成16年11月21日–25日にはポリ酸のナノ構と物性に関する国際会議 “Nano-structures and Physicochemical Properties of Polyoxometalate Superclusters and Related Colloid Particles” at Shonan Village Center, Kanagawa, Japan, on 21-25 November 2004, organized by T. Yamase, M. T. Pope, and A. Müller を湘南国際村で開催し大変好評であった。この会議の様子はAngew. Chem. Int. Ed., 44, 844-846 (2005)にMeeting Reviewsとして紹介された。

3. 研究の実施体制

山瀬グループ

- ① 研究分担グループ長：山瀬利博（東京工業大学資源化学研究所、教授）
- ② 研究項目：
 - (1) リング型モリブデンブルーの合成とキャラクタリゼーション
 - (2) ポリ酸の生物活性と無機医薬化
 - (3) 分子素子、分子機械の構築と総合評価

尾関グループ

- ① 研究分担グループ長：尾関智二（東京工業大・大学院物質科学専攻、助教授）
- ② 研究項目
 - (1) 放射光によるポリ酸の結晶構造
 - (2) ビルディングブロックとリンカー（ボルト、糊）との組み合わせによる分子素子、機械のモデル化

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

(1) 論文発表

- L. Kazansky and T. Yamase, Electronic population on tungsten, molybdenum, and vanadium atoms and ^{183}W , ^{95}Mo , ^{51}V , and ^{31}P NMR in polyoxometalates, *J. Phys. Chem. A*, 108, 6437-6448 (2004).
- Lisa Tilkins, Kristen Randall, Jian Sun, Mary T. Berry, P. Stanley May, and T. Yamase, Spectroscopic Evidence for Equilibrium between Eight- and Nine-Coordinate $Eu^{3+}(aq)$ Species in 0.1 M $EuCl_3(aq)$, *J. Phys. Chem. A*, 108, 6624-6628 (2004).

- T. Yamase, K. Fukaya, E. Ishikawa, H. Nojiri, T. Taniguchi, and T. Atake, Spin-frustrated VO^{2+} -Triangle-sandwiching Octadecatungstates as a New Class of Molecular Magnets, *Inorg. Chem.*, **43**, 8150-8157 (2004).
- H. Naruke and T. Yamase, Green/Yellowish-White Color-tunable Up-conversion Phosphor Prepared from Er/Yb-Polyoxoaluminoniobate Complex, *J. Alloys & Compounds*, **391**, 302-306 (2005).
- Shiro Shigeta and Toshihiro Yamase, Current Status of Anti-SARS Agents, *Antiviral Chem. & Chemother*, **16**, 23-32 (2005).

(2) 特許出願

H16年度特許出願件数：3件（CREST研究期間累積件数：7件）