

「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、生物活性を求める中でナノリング、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。H17 年度の主な成果としてナノリング Mo ブルーポリ酸の自己集合メカニズムの解明と有機分子や希土類イオンのリングへの配位モードの詳細、新規ナノチェーン構造のポリ酸、強磁性新規ポリ酸分子磁石、AsPC-1 ヒトすい臓癌に対する強い *in vivo* 抗腫瘍活性、MRSA/VRSA 抗菌活性メカニズムの詳細が得られた。

2. 研究実施内容

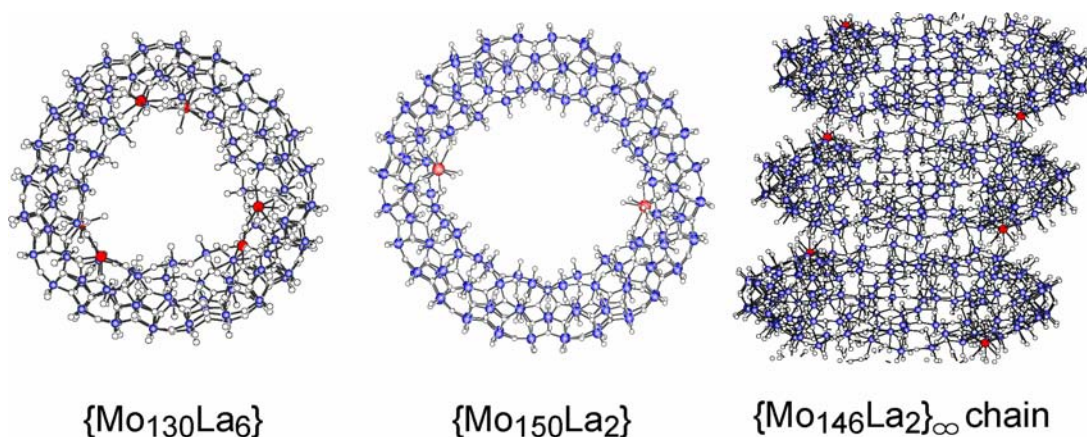
H17 年度はポリ酸を基盤とする分子素子や分子機械を構築するために要求される新規ナノリング状ポリ酸、ナノチューブ、ナノチェーン状ポリ酸の創製、自己集合反応機構の解明、新規物性の発現、無機創薬としての可能性を検討し、以下のテーマを実施してきた。

- (イ) 新規ポリ酸の分子設計の基礎の確立、
- (ロ) 新規ナノ分子磁性体、
- (ハ) 抗腫瘍活性、抗ウイルス (SARS) 活性、

(二) ポリ酸の抗バクテリア (MRSA, VISA) 活性のメカニズム。

(イ) ではこれまで見出してきた種々の構造 (例えば 3-4 nm 径のタイヤ状ナノリング) のポリ酸に磁性イオン、例えば希土類金属イオン (Ln^{3+}) を導入し non-colinear なスピン構造 (三角、六角、プリズム、ボール、リング、鎖状) のナノ (4 nm) 構造のポリ酸を得る試みの中で希土類イオンが導入された一連の楕円構造の希土類ナノリングポリ酸 $\{\text{Mo}_{150}\text{Ln}_2\}$, $\{\text{Mo}_{120}\text{Ln}_6\}$, $\{\text{Mo}_{130}\text{Ln}_{10}\}$ を発見しその合成法を確立した。また

$[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$ から $\{\text{Mo}_{142}\}$ リングとしての $\{\text{Mo}_{142}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_5(\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2)\}$ への光自己集合反応のメカニズムが構造化学と時間分解 ESR 分光法との組み合わせにより明らかにされ、同時



(ロ) ではほぼ正六角形のスピンクラスターを含むポリ酸の創製に成功しこれが強磁性を示すことを発見した。これら新規ポリ酸は $(n\text{-BuNH}_3)_{12}[(\text{CuCl})_6(\text{AsW}_9\text{O}_{33})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $(n\text{-BuNH}_3)_{12}[(\text{MnCl})_6(\text{SbW}_9\text{O}_{33})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**2**), $(n\text{-BuNH}_3)_{12}[(\text{CuCl})_6(\text{AsW}_9\text{O}_{33})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**3**), $(n\text{-BuNH}_3)_{12}[(\text{MnCl})_6(\text{AsW}_9\text{O}_{33})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**4**) の化学式で表される D_{3d} 対称のアニオンと $n\text{-BuNH}_3^+$ カチオンとの塩であって、中心は 6 個の Cu^{2+} および Mn^{2+} 常磁性イオンからなる 2.9-3.2 Å の辺の正六角形の geometry を示し **1-3** は強磁性的相互作用を、**4** は反強磁性的相互作用を示した。最近接の常磁性イオン間の交換作用のみを考慮した場合これらの値は磁化率、ESR スペクトルの温度依存性の結果からそれぞれ $J=15.5\text{K}$ ($g=2.06$), 0.2K ($g=2.00$), 5.6K ($g=2.49$), -0.1K ($g=1.88$) と求められた。基底状態、励起状態のエネルギー準位も見積もられ、今回発見された六角スピンポリ酸は現在、分子磁石として実験的、理論的に盛んに研究されている Mn_{12} に比べ構造的にも単純であることから理論的解明も容易と推定された。

(ハ) 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 (ヒト乳癌、ヒト結腸癌、ヒト胃癌、ヒトすい臓癌) に対する apoptosis 誘導 (DNA の ladder 形成) と予想された抗腫

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を見出してきた。H17年度では実用的観点に的を絞って行った。まず抗腫瘍活性に関しては、現在、有効な治療薬がないヒト膵臓癌 AsPC-1 を移植したヌードマウスに対する効果を調べ、 $[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]^{6-}$ の光還元種である $[\text{H}_2\text{Mo}^{\text{V}}_{12}\text{O}_{28}(\text{OH})_{12}(\text{Mo}^{\text{VI}}\text{O}_3)_4]^{6-}$ による増殖抑制率が60%となることを見出し有望な治療薬として期待できることを見出した。また apoptosis 誘導に加え autophagy 誘導による抗腫瘍活性経路を見出した。抗ウイルス効果では *in vitro* で世界的流行が懸念される SARSCoV ウイルスに対する効果も調べ $[(\text{VO})_3(\text{XW}_9\text{O}_{33})_2]^{12-}$ (X=As, Sb, Bi)が nelfinavir に優る抗 SARSCoV 効果を見出した。これらの抗ウイルス効果は宿主の細胞膜へのウイルスの吸着と関連するシアリル酸転移酵素 ST3Ga-1 や硫酸転移酵素 Gal3ST-2 などに対するポリ酸のきわめて強い阻害作用 ($\text{ID}_{50}=10^{-9}\text{M}$) と関連するものと推定された。

(二) では院内感染の主因である(i)メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)、及び Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA)に対する W のポリ酸の β -lactam 剤との強い相乗作用による抗菌活性、(ii)電荷の大きい W のポリ酸 $[\text{KSb}_9\text{W}_{21}\text{O}_{86}]^{18-}$, $[\text{KAs}_4\text{W}_{40}\text{O}_{140}]^{27-}$, $[\text{SiVW}_{11}\text{O}_{40}]^{5-}$ が *Helicobacter pylori* に対し有効な抗菌活性を示すことが明らかにされてきた。H17年度ではこれらの効果のメカニズムに的を絞って行った。MRSA へのポリ酸の β -lactam 剤との強い相乗作用メカニズムの一つとして MRSA 細胞内に取り込まれたポリ酸による *mecA* gene により誘導される mRNA への転写阻害が細胞内への Na^+ イオンの異常な流入と関連することを見出した。また Mo のポリ酸 $[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$ も W のポリ酸同様、MRSA、VRSA に対し β -lactam 剤との相乗作用を示すことを見出し、RT-PCR の実験結果から mRNA から PBP などの蛋白質合成の過程の阻害によるものと推定された。

本実施テーマの(イ)に関連して山瀬利博、“球、リングおよび関連構造のスーパーポリ酸の分子設計と興味深い物性”、*現代化学*、1月42-49(2006)を掲載の際、リング構造が、また(二)に関連して T. Yamase, Anti-tumor, Antiviral, and Antibacterial Activities of Polyoxometalates for Realizing an Inorganic Drug, *J. Mater. Chem.*, **15**, 4773-4782 (2005) を掲載の際、ポリ酸の TEM 像が雑誌のカバーとして採択された。

3. 研究実施体制

「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（東京工業大学大学院理工学研究科、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（原著論文）発表

- H. Naruke and T. Yamase, The crystal structure of the monohydrate $R_2Mo_6O_{21} \cdot H_2O$ ($R=Pr, Nd, Sm$, and Eu): a layer structure containing disordered $[Mo_2O_7]^{2-}$ groups, *J. Solid State Chem.*, **178**, 702-708 (2005).
- Aya Ogata, Sayaka Mitsui, Hironobu Yanagie, Hiroyuki Kasano, Tomoyuki His, Toshihiro Yamase, and Masazumi Eriguchi, A Novel Anti-tumor Agent, Polyoxomolybdate Induces Apoptotic Cell Death in AsPC-1 Human Pancreatic Cancer Cells, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **59**, 240-244 (2005)
- Miyao Inoue, Keiko Segawa, Sahe. Matsunaga, Nobuhiro Matsumoto, Mayumi Oda, and Toshihiro Yamase, Antimicrobial Activity of Highly Negative Charged Polyoxotungstates, $K_{27}[KAs_4W_{44}O_{140}]$ and $K_{18}[KSb_9W_{21}O_{86}]$, and Keggin-structural Polyoxotungstates Against *Helicobacter pylori*, *J. Inorg. Biochem.*, **99**, 1023-1031 (2005).
- T. Yamase, Y. Yano, and E. Ishikawa, Photoreductive Self-Assembly from $[Mo_7O_{24}]^{6-}$ to Carboxylates-Coordinated $\{Mo_{42}\}$ Mo-Blue Nanoring in the Presence of Carboxylic Acids, *Langmuir*, **21**, 7823-7832 (2005).
- T. Yamase, Anti-tumor, -viral, and -bacterial activities of polyoxometalates for realizing an inorganic drug, *J. Mater. Chem.*, **15**, 4773-4782 (2005).
- Toshihiro Yamase, Eri Ishikawa, Yohko Abe, and Yutaka Yano, Photoinduced Self-Assembly to Lanthanide-Containing Molybdenum-Blue Superclusters and Molecular Design, *J. Alloys & Compounds*, 208-412, 693-700 (2006).
- Takeru Itoh and Toshihiro Yamase, Molecular Luminescence spectroscopy of decatungstate europate Langmuir-Blodgett monolayers, *J. Alloys & Compounds*, 208-412,

813-815 (2006).

- Keisuke Fukaya and Toshihiro Yamase, Structures and Photoluminescence of Another Crown-typed Polyoxotungstoeuropate $[\text{H}_2\text{O} \subset \{\text{Eu}(\text{H}_2\text{O})_4\}_2 \{\text{Eu}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{AsW}_9\text{O}_{33})\}_4]^{x-}$ in the Presence of Na^+ or Ca^{2+} , *J. Alloys & Compounds*, 208-412, 915-920 (2006).
- E. Ishikawa and T. Yamase, ^{31}P -nmr and Isothermal Titration Calorimetry Studies on Polyoxomolybdates-catalyzed Hydrolysis of ATP, *J. Inorg. Biochem.*, **100**, 344-350 (2006).

(2) 特許出願

H17 年度出願件数：4 件（CREST 研究期間累積件数：12 件）