

- ta, et.al., "Development and pharmacologic characterization of TMP P/DMPP with antileukemic activity; inhibition of cell cycle progression through FoxM1", *Cancer Research*, 2009.5.14 (Web on line).
- [8] Michio Fujie, Mitsuji Yamashita, et.al., "Synthesis and in vitro Evaluation of 2,3-Dibromo-3-methyl-1-phenylphospholane 1-Oxide for Potential Anti-proliferative Effects", *J. Environ. Biol.*, 30(6) 945-950 (2009).
- [9] 山下光司、尾崎伸久、山下純子、「がん組織を捉える革新的MRI造影剤の開発」、*化学*、64(11) 56-61 (2009).
- [10] Yu, Gang; Yamashita, Mitsuji, et.al., "The development of dendritic Gd-DTPA complexes for MRI contrast agents" *Current Medical Imaging Reviews*, 6(1), 42-45 (2010).
- [11] Nobuhisa Ozaki, Arigala Uma Ravi Sankar, Mitsuji Yamashita, et.al., "Synthesis, In vitro and In vivo studies of Gd-DTPA-XDA-D1-Glc(OH) complex as a new Potential MRI Contrast Agent", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(3), 932-934 (2010).
- [12] Michio Fujie, Mitsuji Yamashita, et.al., "A NOVEL PHOSPHA SUGAR ANALOGUE: SYNTHESIS AND EVALUATION OF 2,3-DIBROMO-3-METHYL-1-PHENYLPHOSPHOLANE 1-OXIDE AS A NEW CLASS OF POTENTIAL ANTI-PROLIFERATIVE MATERIALS FOR LEUKEMIA CELLS", *Heterocyclic Commun.*, 15(4), 273-278 (2010).
- [13] Junko Yamashita, Mitsuji Yamashita, et.al., "Syntheses and Evaluation of Branched Deoxyhalo Phospho Sugars as Novel Anti-leukemic Agents", *Heteroatom Chemistry*, (2010), in press.
- [14] Junko Yamashita, Mitsuji Yamashita, et.al., "Research and Development of Phospho Sugar Anti-cancer Agents with Anti-leukemic Activity", *Heterocyclic Commun.*, in press.
- [15] Manabu Yamada, Mitsuji Yamashita, et.al., "Preparation and characterization of phospho sugar analogues, 2,3-dibromo-3-methyl-1-phenylphospholane-1-oxide derivatives, as novel anti-cancer agents", *Phosphorus, Sulfur, Silicon, and the Related Elements*, in press.
- [16] Manabu Yamada, Mitsuji Yamashita, et.al., "SYNTHESIS OF SOME PHOSPHA SUGAR ANALOGUES AS NOVEL ANTI-CANCER AGENTS", *Heterocyclic Commun.*, in press.
- [17] Manabu Yamada, Mitsuji Yamashita, et.al., "Preparation and characterization of novel 4-bromo-3,4-dimethyl-1-phenyl-2-phospholene 1-oxide and the analogous phosphorus heterocycles or phospho sugars", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, (2010), in press.
- [18] Mitsuji Yamashita, Arigala Uma Ravi Sankar, et.al., "Synthesis and in vitro and in vivo studies of Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) complex as a chemically modified new potential MRI contrast agent" *Europ*

ean Journal of Medicinal Chemistry, (2010), in press.

- [19] Arigala Uma Ravi Sankar, Mitsuj i Yamashita, et.al., “Synthesis and in vitro studies of Gd-DTPA-derivatives as new potential MRI contrast agents” *Tetrahedron Letters*, (2010), in press.

学会発表(詳細はデータ集を参照)

- [1] S. Yamashita, “Analysis of Wall Shear Stress of Carotid Bifurcation using Time-Resolved Three-Dimensional Phase-Contrast MR Imaging”, 15<sup>th</sup> Scientific Meeting and Exhibition of International Society for Magnetic Resonance in Medicine”, 19-25 May 2007, Berlin, Germany.
- [2] Y. Takehara, “Assessment of the Flow Dynamics Changes in Splanchnic Arteries in Patients with Median Arcuate Ligament Compression Using Time-Resolved Three-Dimensional Phase-Contrast MRI (4D-Flow) and a New Flow Analysis Application (Flova)”, 15<sup>th</sup> Scientific Meeting and Exhibition of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 19-25 May 2007, Berlin, Germany.
- [3] K. Ogawa, “Studies on novel contrast agents for specific organs, blood vessels, and tumors”, 14<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium, 159, Sept. 2-7, 2007, Luebeck, Germany.
- [4] N. Ozaki, “Synthesis and evaluation of novel Gd-DTPA-Sugar compounds as MRI contrast agents”, 5<sup>th</sup> Inter-academia 2007, Sept. 26-27, Hamamatsu, Japan.
- [5] M. Yamashita, “Research on Novel Sugar Dendritic MRI Contrast Agents for Cancer and Phospho Sugar Anti-cancer Material”, 4<sup>th</sup> Tumor Progression & Therapeutic Resistance Conference, Oct. 4-5, in Philadelphia, PA. U.S.A.
- [6] M. Yamashita, M. Fujie, et.al., “Research on Cancer Finding and Chemotherapy at the Early Stage --- Epoxidation and Bromination of 2-Phospholenes for Preparation of Phospho Sugars and Their Biological Activity”, *XV International Conference on Chemistry of Phosphorus Compounds (ICCP-CXV)*, 25-31 June, 2008, Saint-Petersburg, Russia.
- [7] M. Yamashita, et.al., “Construction of DDS of Gd-DTPA Complex with Sugar Ball Dendrimer for Drawing Blood Vessels and Tumors by MRI”, *ICOM2008*, 13-18 July, 2008, Rennes, France.
- [8] M. Yamashita, et.al., “Studies on Novel MRI Contrast Agents Having a Sugar-Ball-Dendrimer Framework for R & D of Imaging Specific Organs, Blood Vessels, and Tumors”, *24th international Carbohydrate Symposium (ICS2008)*, 27. July~1. August, 2008, Oslo, Norway.
- [9] J. Yamashita, M. Yamashita, et.al., “Medical Materials for Ultra Earlier Finding and Curing Cancer; Syntheses and Evaluation of Anhydro- and Deoxybromo-phospho Sugar or Epoxy- and Bromo-Phospholanes

- for Leukemia Cells”, *24th international Carbohydrate Symposium (ICS 2008)*, 27. July~1. August, 2008, Oslo, Norway.
- [10] M. Yamashita, M. Fujie, et. al., “Research on Novel Materials for Cancer Finding and Chemotherapy at the Early Stage --- Novel MRI Contrast Agents with Sugar Ball Dendrimer Structures and Novel Ant-tumor Agents with Phospho Sugar or Phosphorus Heterocyclic Structures and Their Evaluation”, *Inter-Academia 2008*, 15-18 September, 2008, Pecs, Hungary.
- [11] M. Yamashita, et. al., “Research on Cancer Finding and Chemotherapy at the Early Stage --- Syntheses and Evaluations of Novel Sugar-Ball-Dendrimer MRI Contrast Agents and Phospho Sugars by Sugar Modification”, *11th Bratislava Symposium on Sacharides (11BSS)*, 21-26 September, 2008, Smolenice Castle, Slovakia.
- [12] T. Aoki, M. Yamashita, et. al., “Synthesis and Evaluation of Chemically-Modified Novel MRI Contrast Agents with Sugars”, *11th Bratislava Symposium on Sacharides (11BSS)*, 21-26 September, 2008, Smolenice Castle, Slovakia.
- [13] 山下光司、et. al., 「がんの早期発見・早期治療の為の医用材料開発研究」、第 39 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (名古屋大学)、2008. 11. 8~11. 9.
- [14] 浅井一秀、山下光司、藤江三千男、et. al., 「新規リン糖誘導体の合成およびがんに対する生理活性評価」、第 39 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (名古屋大学)、2008. 11. 8~11. 9.
- [15] 山下光司、山下純子、藤江三千男、et. al., 「がんの早期発見・早期治療を目指す医用材料ーブロモ基を環構造に有する含リン複素環化合物あるいはリン糖誘導体の合成と生理活性の評価」、第 35 回有機典型元素化学討論会 (首都大学)、2008. 12. 11~12. 13.
- [16] 山下光司、藤江三千男、et. al., 「ブロモ基を有する含リン複素環化合物あるいはリン糖誘導体の合成と生理活性」、第 38 回複素環化学討論会 (広島県民文化センターふくやま)、2008. 11. 21~11. 23.
- [17] 浅井一秀、山下光司、et. al., 「新規リン糖誘導体の合成およびがんに対する生理活性評価」、第 38 回複素環化学討論会 (広島県民文化センターふくやま)、2008. 11. 21~11. 23.
- [18] 浅井一秀、山下光司、藤江三千男、et. al., 「新規リン糖誘導体の合成およびがんに対する生理活性評価」、第 35 回有機典型元素化学討論会 (首都大学)、2008. 12. 11~12. 13.
- [19] Y. Takehara, et. al., “Improved Contrast Enhancement of Experimentally Induced Rat Hepatocellular Carcinoma Using New Blood Pool Contrast Agent, Dendrimers DTPA-D1G1c(OH)”, *International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, April 18-22, 2009, Honolulu, Hawaii.
- [20] M. Yamashita, et. al., “Medical Materials for Earlier Finding and Curing Tumors: Syntheses and Evaluation of Sugar-Ball-Dendritic M

- RI Contrast Agents and Deoxybromophospha Sugars for Tumors”, 9th International Conference on Heteroatom Chemistry (ICHAC-9), June 30 - July 4, 2009, Oviedo Spain.
- [21] M. Yamashita, et.al., “STUDIES ON DENDRITIC SUGAR-BALL-Gd-DTPA-COMPLEXES AS NOVEL MRI CONTRAST AGENTS FOR BLOOD VESSELS AND TUMOURS” 15<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium (EuroCarb 15), July 19-24, 2009, Vienna, Austria.
- [22] J. Yamashita, et.al., “NOVEL PREPARATION OF DEOXYBROMOPHOSPHASUGAR ANALOGUES AND *IN VITRO* EVALUATION AS ANTI-TUMOUR AGENTS”, 15<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium (EuroCarb 15), July 19-24, 2009, Vienna, Austria.
- [23] J. Yamashita, M. Yamashita, et.al., “MEDICAL MATERIALS FOR EARLY FINDING AND CURING TUMORS: SYNTHESIS AND EVALUATION OF *DEOXYBROMOPHOSPHASUGARS* FOR ANTI-TUMOR AGENTS”, 22<sup>nd</sup> International Congress on Heterocyclic Chemistry (IHC-22): August 2-7, 2009, St. John's, Newfoundland and Labrador, CANADA
- [24] J. Yamashita, M. Yamashita, et.al., “R & D of Novel Medicinal Materials for Curing Cancer: Sugar Modified Gd-DTPA MRI Contrast Agents and Phospha Sugar Anti-cancer Agents”, 8th Inter-Academia 2009 (IA 2009), September 14-16, 2009; Kazimierz Dolny, Poland.
- [25] Masaki Sugiyama, et.al., “Synthesis and Evaluation of Novel MRI Contrast Agents of Chemically Modified Gd-DTPA Complexes with Sugars”, 8th Inter-Academia 2009 (IA 2009), September 14-16, 2009; Kazimierz Dolny, Poland.
- [26] 山下光司、他「新しい抗がん剤並びにMRI造影剤の研究開発 — プロモ基を有する含リン複素環化合物あるいはデオキシプロモリン糖誘導体の合成と抗がん活性並びに肝細胞がんの画像化の評価」 第39回複素環化学討論会(千葉、柏)、2009.10.14-16
- [27] 山下純子、山下光司、他「がんの早期発見・早期治療の技術革新のための医工連携による医用材料開発研究」、第40回中部科学関係学協会支部連合秋季大会(岐阜)、2009.11.7-8
- [28] 杉山雅紀、他「糖によりGd-DTPAを化学修飾した新規MRI造影剤の合成と評価」、第40回中部科学関係学協会支部連合秋季大会(岐阜)、2009.11.7-8
- [29] 山下光司、他「がんの早期発見・早期治療を目指す医用材料—新規なリン糖誘導体の合成と生理活性評価」第36回有機典型元素化学討論会(鳥取)、2009.12.10-12

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (詳細はデータ集を参照)

##### 1. 特許取得

- [1] ガドリニウム化合物及びMRI造影剤
- [2] ガドリニウム錯体の製造方法
- [3] ジエチレントリアミン五酢酸誘導体、ガドリニウム-ジエチレントリアミン五酢酸誘導体の錯体及びMRI造影剤並びに富血性腫瘍特異性造影剤
- [4] 富血性腫瘍特異性造影剤
- [5] 新規な dendrimer および造影剤

##### 2. 特許出願

- [1] 三浦紀生、山下光司、尾崎伸久、阪原晴海、竹原康雄、藤江三千男「ガドリニウム化合物及び MRI 造影剤」出願番号：2008-038115、出願日：平成 20 年 2 月 20 日.
- [2] 山下光司、他「ガドリニウム化合物及び MRI 造影剤」出願番号：2008-136139、出願日：平成 20 年 5 月 26 日..
- [3] 三浦紀生、山下光司、小川圭介、阪原晴海、竹原康雄、藤江三千男「ガドリニウム錯体の製造方法」、出願番号：2008-038116、出願日：平成 20 年 2 月 20 日.
- [4] N. Miura, M. Yamashita, “Preparation of monosaccharide- and oligosaccharide-containing gadolinium compounds and contrast medium for MRI”, PCT Int. Appl. (2008), 121p p.
- [5] M. Yamashita, M. Fujie, S. Nakamura, “Phospholane oxide derivative s and antitumor agents containing them.” Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2008).

3. 実用新案登録  
なし

4. その他  
なし

## 平成 21 年度 研究代表者・研究分担者・研究協力者一覧

### 研究代表者

山下 光司 静岡大学 創造科学技術大学院 (教授)

### 研究分担者

木村 元彦 静岡大学 工学部 (教授)  
戸田三津夫 静岡大学 工学部 (准教授)  
田中 康隆 静岡大学 工学部 (准教授)  
阪原 晴海 浜松医科大学 医学部 (教授)  
間賀田泰寛 浜松医科大学 光量子医学研究センター (教授)  
竹原 康雄 浜松医科大学 医学部 (准教授)  
藤江三千男 浜松医科大学 実験実習機器センター (技術専門職員)  
岡野 孝 東京慈恵会医科大学 医学部 (教授)  
三好 憲雄 福井大学 医学部 (助教)  
押川 達夫 沼津工業高等専門学校 (教授)  
本間 信行 静岡県工業技術研究所 浜松工業技術支援センター  
(主任研究員)

### 研究協力者

Arigala Uma Ravi Sanker 財団法人 医療機器センター (研究員)  
Kambam Srinivasulu 財団法人 医療機器センター (研究員)  
杉山 雅紀 静岡大学 大学院 工学研究科 (修士課程 2 年)  
石田 真吾 静岡大学 工学部 物質工学科 (4 年)  
小倉 貴章 静岡大学 工学部 物質工学科 (4 年)  
都築 靖隆 静岡大学 工学部 物質工学科 (4 年)  
山岡 真弓 静岡大学 工学部 物質工学科 (4 年)

ガドリニウム錯体の略記およびその名前の対応表

略記	Gd 錯体の名前
Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc (OH)	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-4Glc (OH)
Gd-DTPA-DETA-D2-4Gal (OH)	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-4Gal (OH)
Gd-DTPA-DETA-D2-4Man (OH)	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-4Man (OH)
Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc (OAc)	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-4Glc (OAc)
Gd-DTPA-DETA-D2-4Gal (OAc)	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-4Gal (OAc)
Gd-DTPA-DETA-D2-4Man (OAc)	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-4Man (OAc)
Gd-DTPA-EDA-D1-2Glc (OH)	Gd-DTPA-Ethylenediamine-D-2Glc (OH)
Gd-DTPA-EDA-D1-2Gal (OH)	Gd-DTPA-Ethylenediamine-D-2Gal (OH)
Gd-DTPA-EDA-D1-2Man (OH)	Gd-DTPA-Ethylenediamine-D-2Man (OH)
Gd-DTPA-DETA-AS2-2Glc (OH)	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-AS-2Glc (OH)
Gd-DTPA-DETA-AS2-2Glc (OAc)	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-AS-2Glc (OAc)
Gd-DTPA-EDA-AS1-1Glc (OH)	Gd-DTPA-Ethylenediamine-AS-1Glc (OH)
Gd-DTPA-AP-E1-2Glc (OH)	Gd-DTPA-aminopropanol-E-2Glc (OH)
Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc (4OAc) (10H)	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-4Glc (4OAc) (10H)
Gd-DTPA-DETA-AS1-3Glc (OH, OAc) 誘導体	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-AS1-3Glc (OH, OAc) 誘導体
Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc (OH)	Gd-DTPA-Hexamethylenetriamine-D-4Glc (OH)
Gd-DTPA-Phe	Gd-DTPA-Phenylalanine
Gd-DTPA-Gly	Gd-DTPA-Glycine
Gd-DTPA-Asp	Gd-DTPA-Aspartic acid
Gd-DTPA-2-AP	Gd-DTPA-2-AP

平成 21 年度に新規に合成された Gd 錯体の略記およびその名前の対応表

略記	Gd 錯体の名前
(平成 20 年度の例)	
Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc (OH)	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-4Glc (OH)
Gd-DTPA-DETA-D2-4Pht	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-4Phthalimide
Gd-DTPA-BHMTA-D2-4Pht	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-4Phthalimide
Gd-DTPA-BHMTA-D2-2Glc (OH) 2NH <sub>2</sub>	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-2Glc (OH) Diamine
Gd-DTPA-BHMTA-D2-2Glc (OH) 2Pht	Gd-DTPA-Bis(hexamethylene) triamine-D-2Glc (OH) 2Phthalimide
Gd-DTPA-BPTA-4Glc (OH)	Gd-DTPA-Bis(propylene) triamine-D-4Phthalimide

Gd-DTPA-BHMTA-D2-4Glc (OH)	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D-4Glc (OH)
Gd-DTPA-BPTA-D2-4Glc (OH)	Gd-DTPA-Bis (propylene) triamine-D-4Glc (OH)
Gd-DTPA-BTPA-D2-4Pht (4OH)	Gd-DTPA-Bis (propylene) triamine-D-4Phthalamide
Gd-DTPA-DETA-D2-4NH <sub>2</sub>	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-Tetraamine
Gd-DTPA-D2-2DL-Thy	Gd-DTPA-D-2DL-Thyronine
Gd-DTPA-D2-2L-Trypt	Gd-DTPA-D-2L-Tryptophan
Gd-DTPA-D2-2Asp	Gd-DTPA-D-2Aspartame
Gd-DTPA-D2-2NHS	Gd-DTPA-D-2N-hydroxysuccinic imide
Gd-DTPA-BHMTA-D2- (1, 14)-2Glc (OH)	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D- (1, 14)-2Glc (OH)
Gd-DTPA-D2-2Kyn	Gd-DTPA-D-2Kynurenine
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc (15OH) (50Ac)	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D-4Glc (15OH) (50Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc (13OH) (70Ac)	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D-4Glc (13OH) (70Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc (11OH) (90Ac)	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D-4Glc (11OH) (90Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc (10OH) (100Ac)	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D-4Glc (10OH) (100Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc (6OH) (140Ac)	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D-4Glc (6OH) (140Ac)
Gd-DTPA-XylDA-D-2Glc (OH)	Gd-DTPA-Xylylenediamine-D-2Glc (OH)
Gd-DTPA-D2-BDA (NH <sub>2</sub> )	Gd-DTPA-D-2Butylamine
Gd-DTPA-Sper-D2-2Glc (OH)	Gd-DTPA-Spermidine-D-2Glc (OH)
Gd-DTPA-D2-2ABThiaz	Gd-DTPA-D-2Aminobenzenothiazole
Gd-DTPA-2L-Trypt	Gd-DTPA-D-2L-Tryptophan
Gd-DTPA-Sper-AsD1-2Glc (OH)	Gd-DTPA-Spermidine-AsD1-2Glc (OH)
Gd-DTPA-D2-2BAEAmine	Gd-DTPA-D-2Bis (2-aminoethyl) amine
Gd-DTPA-DHMTA-D2-2Glc (OH) 2HBAld	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D-2Glc (OH) 2 (2-hydroxy-benzaldehyde)
Gd-DTPA-DETA-D2-2HBAld	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-2 (2-hydroxybenzaldehyde)
Gd-DTPA-Sper-AsD1-2Glc (OH)	Gd-DTPA-Spermidine-AsD-2Glc (OH)



# 1. 緒言

## 1. 緒言(3年間の計画及び纏めと今後の課題・計画)

研究代表者 山下光司

### 1-1 開発研究の要約

本開発研究は、現在実用に供されている MRI 造影剤の Gd-DTPA 錯体（ガドリニウム-ジエチレントリアミン五酢酸錯体：Gadolinium-(Diethylenetriaminepentaacetic acid)：商品名 マグネビスト Magnevist；ガドペンテト酸メグルミン注射液として入手可能であり、臨床使用されている）が血管外漏出型の造影剤であるために持っている幾つかの欠点を改良して、次の様な高度な機能性を備えた造影剤を開発し、実用化を図ることを目標とした。

- (1) 現在の造影剤では画像化が難しい「血管造影」を可能にすること
- (2) 小さな初期がんを低濃度の造影剤で高感度（Magnevist の 10 倍の感度）で鮮明に画像化すること
- (3) 高感度で画像化できる造影剤であるために安価な普及型の MR 装置（1.5 T（あるいは、3.0 T））により「がんを安全・安心に高感度で鮮明に画像化できるナノサイズシュガーボール dendrimer 型新規 MRI 造影剤」を実用化する
- (4) 近年ガドリニウム錯体による発症例として知られるようになった腎性全身性線維症 Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) の問題を解決する MRI 造影剤（単回投与で Imaging Window が広い MRI 造影剤）の開発研究を行う
- (5) 前臨床前試験までの研究を行う
- (6) 当該研究成果の今後の応用として、抗がん剤との複合化、抗体等との結合可能性化を図る。等

当該開発研究課題に対して平成 19 年度～平成 21 年度の 3 年間にわたる厚生労働科学研究費補助金を申請致しましたところ幸いにも開発研究計画の採択を頂き、平成 19 年度から当該のプロジェクトを開始した。当該のプロジェクトを成功させて、医療技術のイノベーションを実現するようと言う社会ニーズの請託を受けたと肝に銘じ、当該のプロジェクトの初期の目標を達成して、次のプロジェクトに依り臨床試験を経て実用化を図り医療技術の革新を実現したいと思っ、研究を進めた。当該の研究開発課題を 3 年間にわたって遂行した研究成果は、平成 22 年 2 月 24 日（水）に国立がんセンターにて報告した様に、約 80%の進捗を見た。

本開発研究は、安全な MRI 法によりがんの超早期発見を普遍的に実現することであり、その為に新規なシュガーボール dendrimer 型 MRI 造影剤を開発する研究を遂行した。がんの早期発見と早期治療との連携に依って『第 3 次対がん 10 年総合戦略』：研究、予防及び医療を総合的に推進することにより、がんの罹患率と死亡率の激減を目指す」という国の戦略に沿った研究であり、がんの死亡率や罹患率を激減させ

(約 30%)、がんによる死亡率を戦後常に右肩上がりであるものを初めて減少に転じさせる医用技術の革新を齎す重要な医用材料開発研究である。

Gd-DTPA 錯体は現在最も良く使用されており、NFS 問題は当該のガドリニウム製剤に対しても指摘されているものの、通常の医薬品の事故例と比較して Magnevist は格段に安全な医薬品である。現在 MRI 造影剤あるいは MRI 装置の研究の方向性としては、鎖状の Gd-DTPA 錯体よりは錯体がより安定と言われる Gd-DOTA の様な環状の錯体あるいは 1.5 T~3.0 T と言う現状の MRI 装置から 7.0 T の装置へと高磁場化の方向へと顕著な流れがある。しかし、Gd-DTPA 錯体の欠点を克服する研究が最も合理的な MRI 画像診断法の開発研究であることが多くの研究者の考えである<sup>1)</sup>。それ故、当該の研究では、現在最も頻繁に臨床使用されている MRI 造影剤の Gd-DTPA 錯体を基本骨格として Gd-DTPA をコア部とし、糖を外殻に配置し、糖によって生体内（特に、血管内の生体機能性成分（例えば、アルブミン等）を分子認識することにより、血管貯留性、高感度、臓器選択性、がんなどの病死特異性等を備え（1）～（4）の目標を達成して、（5）の前臨床前試験データを収集し、次の研究のステージである臨床試験の実施～実用化へとステップアップして商品化する全工程を視野に入れた研究を行う。更に、（6）に示す様な更なる研究の成果をも目指す。この目標を達成する為に、Gd-DTPA 錯体を糖あるいは糖及びその他の機能性残基により化学的に修飾して生体内分子認識機能を備えた血管内貯留型 MRI 造影剤の開発を行った。

当該の研究プロジェクトは、平成 19 年度～21 年度の 3 年間で、目標とする高い造影機能（Magnevist の 10 倍（r1 値））を有する新規なシュガーボール dendrimer 型の MRI 造影剤を開発し、前臨床試験の前段階までの研究目標を達成し、開発研究スキーム（Fig. 1-01）に示すように、引き続き実用化を目指して第 2 次ステージへと研究を展開して、「がんの超早期発見を普遍的に実現する」研究の臨床試験を完成し、更に第 3 次ステージに引き継ぎ、最終目標としては実用化・商品化を達成する開発研究である。

初年度の平成 19 年度の開発研究では、シュガーボール dendrimer 型 Gd-DTPA 錯体を調製し、ラットを用いた *in vivo* 評価を行った。従来の MRI 造影剤（Gd-DTPA 錯体（Magnevist））と比較して、ラットの血管造影を長時間にわたって鮮明に描出し、血管造影の Imaging Window を広げることができた。また、ラットの肝細胞がんを明確に鮮明に描出した。

第 2 年目の平成 20 年度は、様々な、シュガーボール型 Gd-DTPA 錯体を調製し、*in vitro* 及び *in vivo* 評価を行った。従来の MRI 造影剤を用いた場合では画像の描出ができない程度の初期がん（現時点で、*in vivo* 評価により、直径 1 mm 程度のがんの描出ができる）の描出に成功した。その他、平成 20 年度は、シュガーボール dendrimer 型 Gd-DTPA 錯体の様々な Gd 錯体を分子設計し、それらの錯体を調製し、MRI 造影剤として *in vitro* 及び/または *in vivo* 評価を行った。

調製したシュガーボール dendrimer を形状あるいは合成経路により大別すると、

(i)鎖式あるいは環式、(ii)対称型あるいは非対称型、(iii)糖誘導体あるいは非糖誘導体、(iv)加水分解経路あるいは非加水分解経路である。これらの研究結果を該当する章において詳述するが、(i)鎖式、(ii)対称型、(iii)糖誘導体、(iv)加水分解経路に於いて、最も優れた造影効果を示した DEN-OH (緩和速度  $r_1 >=30$  [ $s^{-1}mM^{-1}$ ] (37°C)) を発見した (因みに、マグネビストは緩和速度  $r_1 =3.5$  [ $s^{-1}mM^{-1}$ ] (37°C)である) が、再現性に問題があった。また、(i)鎖式、(ii)対称型、(iii)糖誘導体、(iv)非加水分解経路に於いて、優れた造影効果を示す Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) (緩和速度  $r_1 =8.1$  [ $s^{-1}mM^{-1}$ ] (37°C)) を創製した。また、(i)鎖式、(ii)対称型、(iii)非糖誘導体、(iv)非加水分解経路に於いて優れた造影効果を示す Gd-DTPA-Phenylalanine (緩和速度  $r_1 =11.0$  [ $s^{-1}mM^{-1}$ ] (37°C)) を創製した。また、(i)鎖式、(ii)対称型、(iii)非糖誘導体、(iv)非加水分解経路に於いて優れた造影効果を示す Gd-DTPA-Aspartic acid (緩和速度  $r_1 =10.4$  [ $s^{-1}mM^{-1}$ ] (37°C)) を創製した。平成 20 年度のこれらの研究成果から、(i)鎖式、(ii)対称型、(iii)糖誘導体及び非糖誘導体混成、(iv)非加水分解経路により、非常に優れた MRI 造影剤の開発が期待される。

これらの Gd 錯体について、*in vitro* 評価の他に、*in vivo* 評価を行い、動物実験によっても Magnevist よりも高感度で肝臓がんの造影に成功した。第 3 年目では、DEN-OH の加水分解反応条件の詳細な検討を行い、第 2 年目までに得られたラットの血管造影及び肝細胞における初期がんの造影に於いて非常に優れた効果を示した①DEN-OH の調製の再現性を検討した。また、②コンピュータを用いて、富士通のソフトウェア MOE (Molecular Operating Environment) により、血管内に存在する生体機能材料、特にアルブミン、との相互作用の大きい機能性残基を有する分子をターミナルとし、MSDS (Material Safety Data Sheet (製品安全データシート)) に於いて特に問題のないリンカーを用いた分子設計・化学合成、*in vitro* 評価を行った。また、更に③ターミナルとして糖及び非糖の複合化、④MRI 造影剤と抗がん剤の複合化、⑤がんを特異的に認識する残基の導入、⑥抗体を認識する NHS (N-hydroxysuccinic imide) の導入、等を検討した。これらの新規な MRI 造影剤は、本来ならば、岡崎の大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 生理学研究所の MRI 装置 (3.0 T) を用いて *in vivo* 評価を行う予定であったが、当該年度における同装置のソフトウェアの入れ替えにより従来と同様な 3D 画像を得る事が出来なくなったために、*in vivo* 評価はできなかった。それ故、最終年度の評価は浜松医科大学の MRI の実機 (1.5 T) 及びミニスペック (0.48 T) による *in vitro* 評価を行った。また、C6 リンカーを用いた 4 糖 (グルコース) をターミナルとしたサンプル (非加水分解ルート) に対して安全性試験を実施した。

平成 19 年度～21 年度の 3 年間の開発研究の第 1 次ステージは平成 22 年 3 月をもって終了する。当該の厚生労働科研費補助による研究成果は、「Magnevist の 10 倍」と言う目標値に対しては約 80%の進捗度であるが、この目標達成度で十分な成果と考えられる。それ故、次の第 2 次ステージへと引き継がれ実用化・商品化へと繋がる研究費の導入を図る為の研究費の申請を行った。また、MRI 造影剤と抗がん剤の複合化の研究課題は文部科学省関係の科学研究費の採択を得ている。画像診断技術の革新のプロジェクト提案は JST の A-STEP に申請し最終選考の段階となっている。当該研究プロジェ

クトの研究成果を基にして、次の研究ステージ以降の計画に従って、臨床試験を実施し、実用化・製品化を目指した研究を是非とも完成したい。

## 1-2 開発研究の概要

本開発研究は、現在使用されている MRI 造影剤の備えていない機能（即ち、血管貯留性、血管造影機能や特定の臓器あるいは生体組織、がんなどの病変部の選択的造影能）を生体分子認識能を持つ糖により付与された新規な MRI 造影剤を開発する。当該研究は、特に「血管及びがん」に焦点を当てて、安全で容易且つ高感度で画像化する MRI 造影剤を実用化（更には商品化）するための開発研究である。本研究で開発する MRI 造影剤は、現在実用に供されている Gd-DTPA 錯体をコア部の基本骨格として、外殻部に糖質（あるいはペプチド）をリンカーを介して 1 個～12 個備えたナノサイズシュガーボールデンドリマー構造を基本的な骨格とする MRI 造影剤であり、Gd-DTPA 錯体を血管内で運搬する DDS 型の造影剤であり、分子サイズを若干大きくした効果の他に、当該の MRI 造影剤が生体内分子を認識する糖等を外殻に備えることにより得られる画像の増強効果による「造影剤自身の効果の他に他力の効果も利用した自力及び他力併用型の造影剤」とも言える新しい開発のコンセプトの実現である。この場合、糖の種類はグルコースやガラクトース、マンノース、ラクトース等様々な種類・性質の糖が使用できる。またコア部と外殻部とのリンカーの結合様式はアミド結合やエステル結合など生体内で代謝あるいは分解される速度の異なる結合を使用し、血管造影およびがん組織を選択的に造影する安全・安心、高感度で画像化を可能にする MRI 造影剤である。

研究の流れを、次ページ Fig. 1-01 開発研究のスキームに示す。

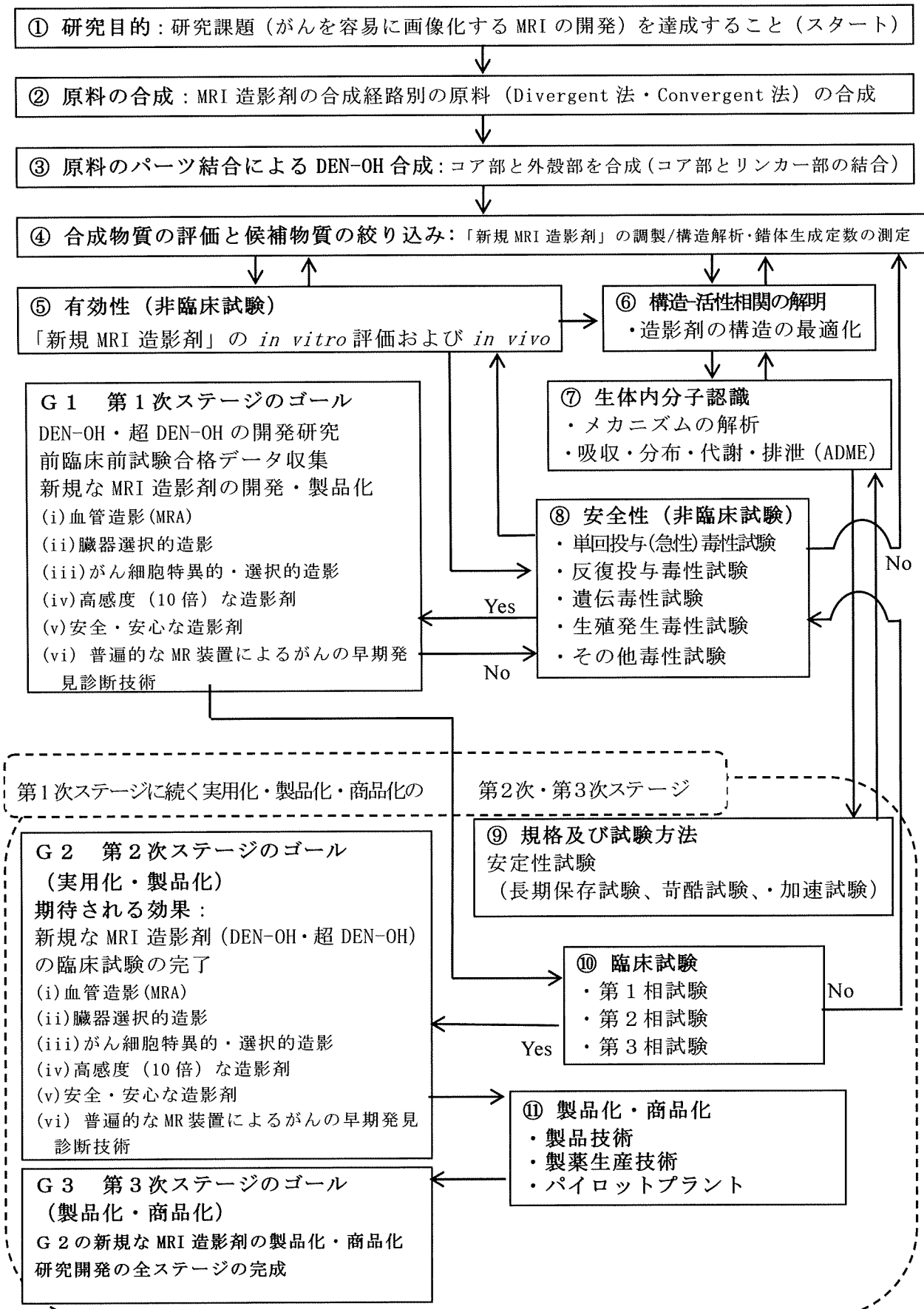


Fig. 1-01 開発研究のスキーム

### 1-3 開発研究の目的、必要性及び期待される成果

開発研究の目的は、血管造影機能、臓器選択性、がん組織造影機能を備えた新規なMRI造影剤の開発研究である。これらの画像化技術、特にがん組織の画像化技術は、死因の第1原因のがんの治療や患者のQOL改善の観点から社会的、医学・工学的に最重要課題である。本開発研究が成功すれば、MRI画像化技術は、X線（X線CT等）や放射性同位元素（PET等）を必要としない故に、医療技術的にも患者にとっても非常に安全・安心で鮮明な画像化技術を提供できる。本開発研究で開発される造影剤は非常に高い緩和率を有し高感度で生体内を画像化・可視化し画像診断ができるので、現在通常の病院に設備されているレベルのMRI装置により、普遍的に、がん組織や血管が画像化でき、がんの超早期発見・早期治療に画期的な医療技術を提供できる生体イメージングの研究である。

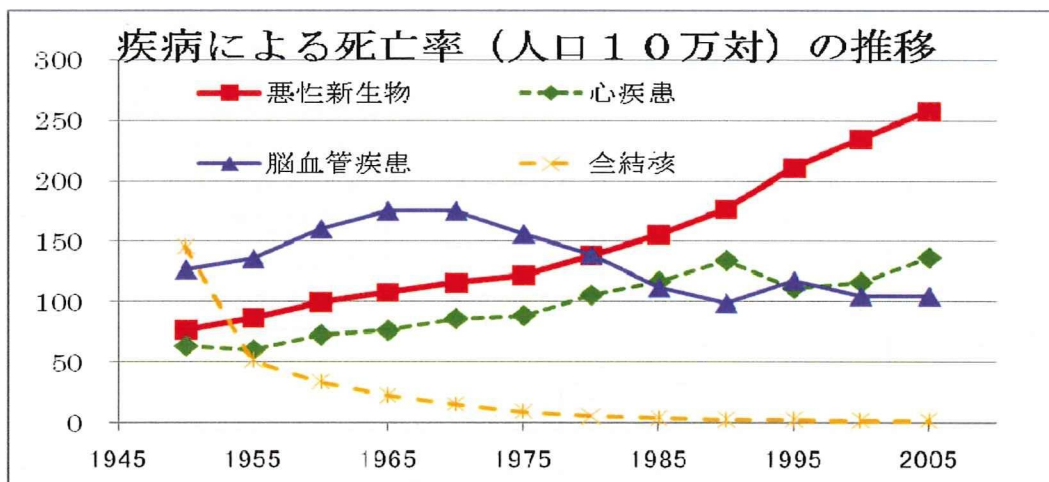


Fig. 1-02 疾病による死亡者（人口10万人当たりの死者数）の推移の傾向

### 1-4 この開発研究に関連する国内・国外における研究状況及びこの研究の特色・独創的な点

現在は、糖質を外殻に持たないGd-DTPA錯体（Magnevist マグネビスト）等のMRI造影剤が核磁気共鳴画像診断法（MRI）の主流であるが、この造影剤は、分子サイズが小さいために血管壁から漏出し易く（血管漏出型造影剤）、それ故、血管造影が難しい。また、特定の臓器や病変部をターゲティング（非特異的造影剤）できない為に、がんや血管、特定臓器等の標的箇所での鮮明なMRI画像が得られない（あるいは、得難い）。Gd-DTPAをコア部に持ち、外殻部に糖を配した大きな分子サイズのMRI造影剤は国内外において当研究室以外の報告例は少ない<sup>2-6)</sup>。当研究室では、Gd-DTPAをコア部として持ち、生体機能性物質である糖を外殻に配置することにより、血管内に留まり（血管貯留性）、臓器・組織を分子認識（組織・病変部選択性）して（特に、がん病変部を認識して）、がんなどの標的を鮮明に画像化するナノスケールのシュガーボール dendrimer型MRI造影剤の開発に世界で初めて着手した<sup>2, 7-9)</sup>。

本開発研究は、平成19年度までに、世界で初めての新規な糖デンドリマー型MRI造影剤の分子設計とその造影剤の調製ならびにその評価の基礎的な研究に成功した例である。平成19年度に厚生労働科研のプロジェクトとして採択され、「1-1 開発研究の要約」に記述した様に、平成20年度までに、DEN-OHにより、ラットを使った *in vivo* 評価により、血管造影、肝細胞がんの造影、小さな初期がんの描出に成功した。

平成20年度では、更に、安定に再現できる Gd-DTPA 錯体として、様々な誘導体を合成し *in vitro* 評価を行った。開発の標的分子のMRI造影剤の母核である Gd-DTPA 錯体の約3倍以上の緩和速度をミニスペックによる *in vitro* 評価で示した Gd-DTPA 錯体は、Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) (緩和速度  $r_1 = 8.1 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$  (37°C))、Gd-DTPA-Phenylalanine (緩和速度  $r_1 = 11.0 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$  (37°C))、Gd-DTPA-Aspartic acid (緩和速度  $r_1 = 10.4 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$  (37°C))、であった。(共同研究により、当該の新規MRI造影剤の開発を支援しているベルギーの Mons 大学の Robert N. Muller 教授によれば、「マグネシストの  $r_1 = 3.5 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$  と比べて  $r_1 = 5 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$  程度以上の緩和速度を有する Gd-DTPA 錯体は十分に研究の意味がある」としている<sup>1)</sup>。それ故、これらの、Gd-DTPA 錯体の発見はMRI造影剤の研究面で十分な価値があり、安全性試験を行い、更に今後も臨床試験～実用化に向けた開発研究を継続する。また、DEN-OHの再現研究、DEN-OHを凌ぐ Gd-DTPA 錯体の創製は、平成21年度も継続して行った。平成21年度末までに、「初期がんを造影できるMRI造影剤」としての前臨床前のデータ(*in vitro* 評価、*in vivo* 評価、安全性試験(委託事業)等の必要なデータを収集した。この種のシュガーボールデンドリマー型の造影剤が実用化(更に、商品化)すれば、危険なX線や高額なPETなどによらなくても、安全・安心、普遍的に、通常のMRI装置によって血管や特定臓器、がん(特に、初期がん)組織が鮮明に画像化できる商品となる。

## 1-5 申請者がこの開発研究に関連して現在までに行った研究状況

平成19年度から採択された厚生労働科学研究費補助金および関連した医療機器センターの諸事業によるサポートを受けて、シュガーボールデンドリマー型Gd-DTPA錯体のMRI造影剤としての実用化に向けての開発研究を平成19年度～平成21年度の当該事業年度の3年間において研究を進めた。

当研究室では、Gd-DTPAをコア部に持ち、臓器を分子認識し、血管貯留性の機能のあるナノスケールのシュガーボールデンドリマーの調製を進めた<sup>2,7,8,10-28)</sup>。核磁気共鳴装置を用いた *in vitro* 評価で従来のGd-DTPA錯体よりも約8倍緩和率が優れ、ラットやマウス等による *in vivo* 評価では血管造影や臓器選択性が顕著に認められ、特に肝細胞がんを鮮明に画像化することに成功した。

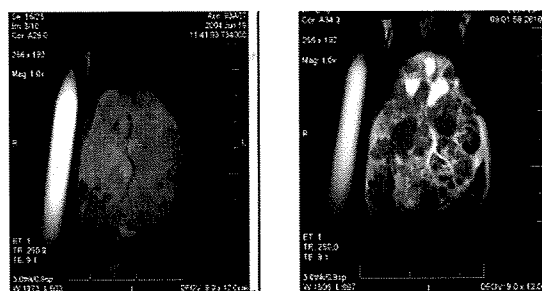


Fig. 1-03 MRI 画像の比較  
造影剤: Gd-DTPA (左)、DEN-OH (右)



現在までの開発研究により、分子量1,000～10,000程度のGd-DTPA-シュガーボールデンドリマー型の造影剤は、ラットの肝臓がんや血管の画像において従来のGd-DTPAよりはるかに高感度で鮮明であることが証明された (Fig. 1-03 の右の新造影剤によるMRI画像)。

それ故、本開発研究が目指す造影剤は、広く、一般の病院にある普遍タイプのMRI装置によりがんの画像化 (Fig. 1-03 MRI画像 (右:新造影剤DEN-OH)) が可能であるので、がんの超早期発見・早期治療に画期的な核磁気共鳴画像診断法の技術革新を齎すことが期待される。医工連携による本開発研究成果は国内外に特許出願し<sup>3,10-17)</sup>、成果の一部は国内外の学会あるいは論文で当該のMRI造影剤、あるいは当該のMRI造影剤とがん治療とをセットにして「がんの撲滅」に関連した内容を発表し、高い評価を得ている<sup>9,18-54)</sup>。

## 1-6 開発研究計画・方法及び倫理面への配慮

平成19年度と平成20年度、平成21年度の研究計画・方法を、以下に具体的に箇条書および図 (Fig. 1-01 参照) にて記述する。

### ●平成19年度

- 1) エチレンジアミン類やトリアミン類により、シュガーボールデンドリマーのコア部と外殻の中間部を構築する。
- 2) 各種の糖あるいは糖ラクトンを合成し、中間部とアミド結合やエステル結合により、DDS 配位子シュガーボールデンドリマー分子の配位子を合成する (例えば、Fig. 1-04) に示す Gd-DTPA-D2-12Glc(OAc) の配位子部分、等)。デンドリマーの配位子の構造解析を行う。

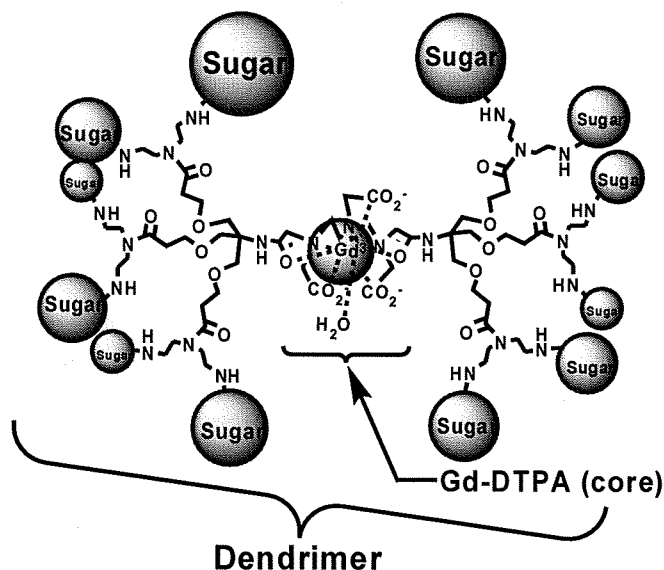


Fig. 1-04 デンドリマーコア部への Gd の配位 (Gd-DTPA-D2-12Glc(OAc)) の場合

- 3) 得られた様々な配位子に Gd(III) イオンを配位させ、新規な Gd 錯体を調製する。

- 4) Gd を配位した新規な MRI 造影剤の構造解析を行う。また、Gd 錯体の生成定数、緩和率の測定（純水中、生理食塩水中、血清中、等）、分子認識（動物実験によるターゲティング機能や高感度化のメカニズム）等の機能を明らかにし、MRI 造影剤の性能を *in vitro* 評価する。
- 5) 新規な MRI 造影剤の *in vivo* 評価を行う。また、重要な Gd 錯体に対して、安全性評価を行う。
- 6) 構造-活性相関の研究や分子設計を開始する。

●平成 20 年度（開発研究のスキームは、概要の Fig. 1-01 を参照して頂きたい。）

平成 20 年度（第 2 年度目）の研究計画・方法と評価（丸数字は、Fig. 1-01 の流れ図の番号に対応する）

- 1) デンドリマーコア部の Gd-DTPA に対して外殻の糖部を対称系（例示：Fig. 1-05）あるいは非対称系とし、外殻の糖部の種類や数を変化させ、多様な結合、多様な糖、多様な分子サイズ、多様な配位形式の MRI 造影剤を調製する。（③；④）
- 2) 様々なデンドリマーコア部に配位した Gd 錯体の MRI 造影剤としての動物実験試料の Gd の定量や純度や分子量・構造を解析する。キシレノールオレンジなどの試薬やスペクトロメトリー等により定性、定量を行う。<sup>1</sup>H-及び <sup>13</sup>C-NMR や HPLC、元素分析装置、GPC、IPC、MS、複合電頭、NMR ミニスペック等大型機器を *in vitro* または構造解析に使用する。（④；⑤；⑥；⑦）
- 3) 創製したデンドリマー型 MRI 造影剤を、実用化のために *in vitro* や *in vivo* 評価（例示：Fig. 1-03）により造影機能を評価する。また、動物実験により造影機能のみでなく代謝経路や体外排出速度などを測定する（非臨床試験）。（⑥；⑦；⑧；⑨）
- 4) 新規な MRI 造影剤の安定性評価・安全性評価を行う（非臨床試験）。（⑧；⑨）平成 20 年度は、Gd-DTPA 錯体の配位子及び錯体の調製グループを強化し、新規な Gd-DTPA の対称型非対称型デンドリマーの合成を推進し、MRI 造影剤として *in vitro* 評価及び構造最適化を行う。また、分子認識のメカニズム及び、*in vivo* 評価グループも強化し、平成 20 年度の研究の進捗を図り、臨床試験に続くアプローチを行う。

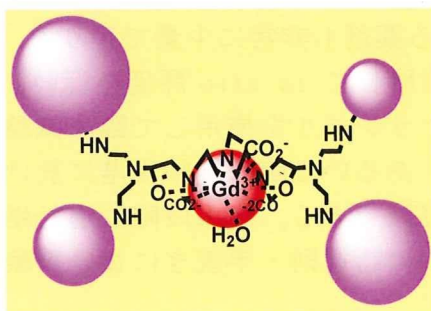


Fig. 1-05 シュガーボールデンドリマーDEN-(OH)（構造未確定）

●平成 21 年度（開発研究のスキームは、概要の Fig. 1-01 を参照して頂きたい。）

- 1) 様々な dendrimer コア部に配位した Gd 錯体の MRI 造影剤としての動物実験試料の Gd の定量や純度や分子量・構造を解析する。キシレノールオレンジなどの試薬や紫外・可視吸収スペクトルを使用し定量する。<sup>1</sup>H-及び <sup>13</sup>C-NMR や HPLC、元素分析装置、GPC、IPC、MS、複合電顕、NMR ミニスペック等大型機器を使用する。(④ ; ⑤ ; ⑥ ; ⑦)
- 2) 創製した dendrimer 型 MRI 造影剤を、実用化のために *in vitro* や *in vivo* 評価により造影機能を解析する。また、動物実験により造影機能のみでなく代謝経路や体外排出速度などを測定する（非臨床試験）。(⑥ ; ⑦ ; ⑧ ; ⑨)
- 3) 当該開発研究の最終段階として、安全性評価（非臨床試験）、臨床試験（第 1 相試験～第 3 相試験）を行い、研究目的を達成する。創製した dendrimer 型 MRI 造影剤を、実用化のために *in vitro* や *in vivo* 評価により造影機能を解析する。また、動物実験により造影機能のみでなく代謝経路や体外排出速度などを測定する。(⑧ ; ⑨ ; ⑩ ; ⑪)
- 4) 更に、平成 20 年度までの研究を総括して、平成 21 年度は次の課題にも注力した。
  - i) DEN-OH の調製の再現性を検討した。
  - ii) コンピュータを用いて、富士通のソフトウェア MOE (Molecular Operating Environment) により、血管内に存在する生体機能材料、特にアルブミン、との相互作用の大きい機能性残基を有する分子をターミナルとし、MSDS (Material Safety Data Sheet (製品安全データシート)) に於いて特に問題のないリンカーを用いた分子設計・化学合成、*in vitro* 評価を行った。
  - iii) ターミナルとして糖及び非糖の複合化
  - iv) MRI 造影剤と抗がん剤の複合化
  - v) がんを特異的に認識する残基の導入
  - vi) 抗体を認識する NHS (N-hydroxysuccinic imide) の導入等の検討、分子設計・化学合成、*in vitro* 評価、安全性試験を行った。

●倫理面の配慮

本開発研究により齎される新規 MRI 造影剤は、安全で感度が非常に高く、組織特異的・選択的であるので、使用する薬剤も非常に少量で足りる<sup>7,8-54)</sup>。また、基本的には、安全性を担保したサンプルを使用して *in vivo* 評価を行い、更に当該開発研究の最終段階で安全性試験等を通したサンプルを使用して臨床試験を実施する。それ故、動物実験（非臨床試験）の段階、あるいは臨床試験段階に於ける被験動物に対する配慮あるいは被験者の負担は極々軽減できる。臨床段階に進む場合及び臨床段階では、各研究機関及び当該の大学の学内の諸規則・手続きに従い被験者の同意等通常の倫理面の配慮はもちろん十分に尽くす。

## 1-7 当該開発研究の成果

平成 19 年度は、先開発の Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) 誘導体（所謂、青島サンプル；恐らく、Gd-DTPA-Gd-DTPA-DETA-AS2-3Glc(OH, OAc) 誘導体で表記できる Gd-DTPA 錯体）の再現性に関する研究、Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) の別途合成による、合成経路の開発に関する研究、リンカー部分と外殻部分の化学的修飾に関する研究、対称型 Gd-DTPA 錯体・非対称型 Gd-DTPA 錯体の調製、構造と造影剤効果に関する *in vitro* および *in vivo* 評価に関する研究、Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) の研究、新規な Gd-DTPA の安全性評価に関する研究、構造-活性相関の研究と分子設計に関する研究、生体内分子への集積性に関する研究、がん組織への集積性に関する研究、等を精力的に行った。各項目の研究成果については、平成 19 年度の報告書の対応する章を参照願いたい。（但し、特許の関係で、結果の開示ができない研究については、簡単な研究内容の記述に留めた。）

平成 20 年度は、平成 19 年度の研究開発結果に基づいて、主として、4 つのパターンに分類される様々な種類の新規な MRI 造影剤の開発を行った。4 つのパターンは、「1-1 開発研究の要約」に示した項目（(i)鎖式あるいは環式、(ii)対称型あるいは非対称型、(iii)糖誘導体あるいは非糖誘導体、(iv)加水分解経路あるいは非加水分解経路）に従って分類すれば、次の 4 つのカテゴリーに相当する。

- ① 最も注力した MRI 造影剤：(i)鎖式、(ii)対称型及び非対称型、(iii)糖誘導体及び非糖誘導体、(iv)非加水分解経路
- ② 次に注力した MRI 造影剤：(i)鎖式、(ii)対称型、(iii)糖誘導体、(iv)加水分解経路
- ③ 第 3 番目に注力した MRI 造影剤：(i)環式、(ii)対称型あるいは非対称型、(iii)糖誘導体、(iv)非加水分解経路
- ④ その他：(a)配位子の主鎖に置換基を導入する MRI 造影剤：(i)鎖式、(ii)非対称型、(iii)糖誘導体、(iv)非加水分解経路；(b)複合機能化 MRI 造影剤<sup>27-42)</sup>

それぞれの戦略で合成された Gd-DTPA 錯体を *in vitro* 及び/又は *in vivo* により評価した。評価結果より、①では、Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH)（緩和速度  $r_1 = 8.1 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$  (37°C)）、Gd-DTPA-Phenylalanine（緩和速度  $r_1 = 11.0 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$  (37°C)）、Gd-DTPA-Aspartic acid（緩和速度  $r_1 = 10.4 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$  (37°C)）が優れた MRI 造影剤としての性質を有しており、平成 21 年度に研究成果を引き継いで、前臨床前データの収集を行った。②では、DEN-OH で示される Gd-DTPA 錯体誘導体が特に優れた MRI 造影効果を示した。しかし、同 Gd-DTPA 錯体の再現性は非常に難しく、平成 21 年度に構造決定を持ち越すことになった。③及び④については、特許の関係で、本報告書の平成 20 年度版には、詳細な記述を行うことができなかった。

平成 21 年度の総括研究報告では、MRI 造影剤の調製に関する研究内容・成果は第 2 章に示した。研究成果として新規に合成された Gd-DTPA を Table 1-01 に示す。