

水中、ピリジン触媒下、室温で化合物 13 と塩化ガドリニウム (III) 六水和物を 1.2 当量反応させることで Gd-DTPA-HMTA-D2-4Pht 20 を収率 73% で合成した。減圧ろ過をすることで副生成物であるピリジン塩と錯体を形成していないガドリニウムを除去した。

以下に化合物 20 の MS スペクトル (Fig. 2-1-48) のデータを示す。

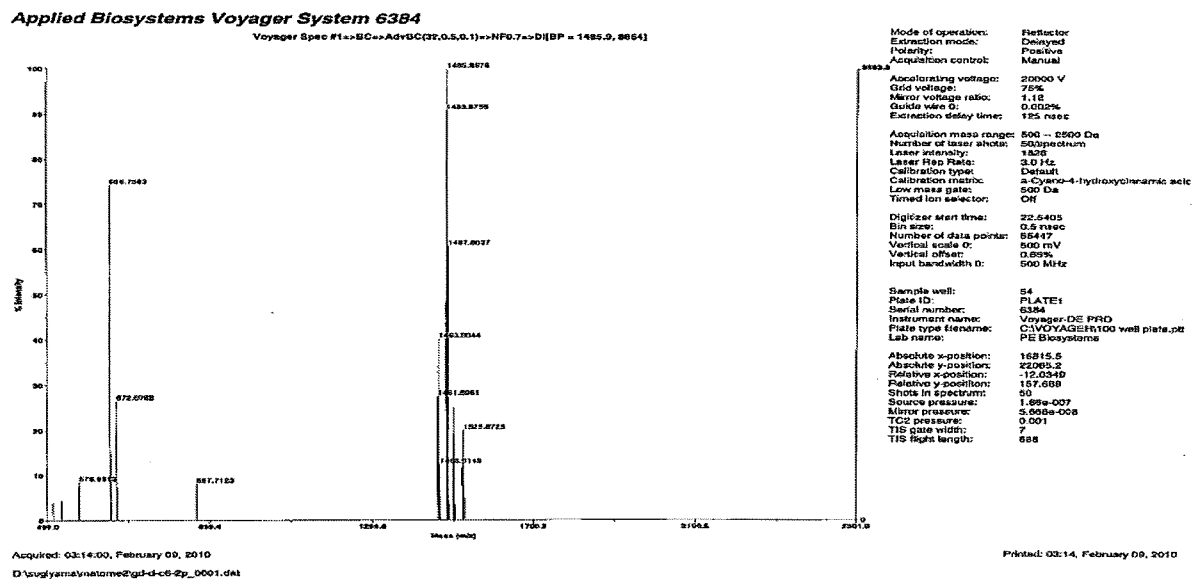
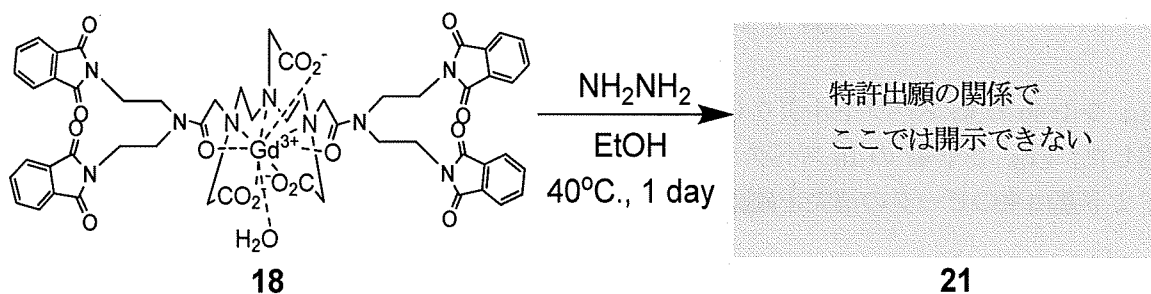


Fig. 2-1-48 化合物 20-1 の MS スペクトル

Fig. 2-1-48 の MS スペクトルより Gd 錯体の特徴的な同位体ピークが 1462.70 [M+H]⁺にあるのを確認した。以上から化合物 20 の構造を同定した。

Gd-DTPA-DETA-D2 21



Scheme 2-1-21

EtOH 中、40°C で化合物 18 とヒドラジンを反応させることで Gd-DTPA-DETA-D2 21 を収率 54% で合成した。

以下に化合物 21 の MS スペクトル (Fig. 2-1-49)、IR スペクトル (Fig. 2-1-50) のデータを示す。

EtOH 中、40°C で化合物 20 とヒドラジンを反応させることで Gd-DTPA-HMTA-D2 22 を収率 54% で合成した。

以下に化合物 22 の MS スペクトル (Fig. 2-1-51)、IR スペクトル (Fig. 2-1-52) のデータを示す。

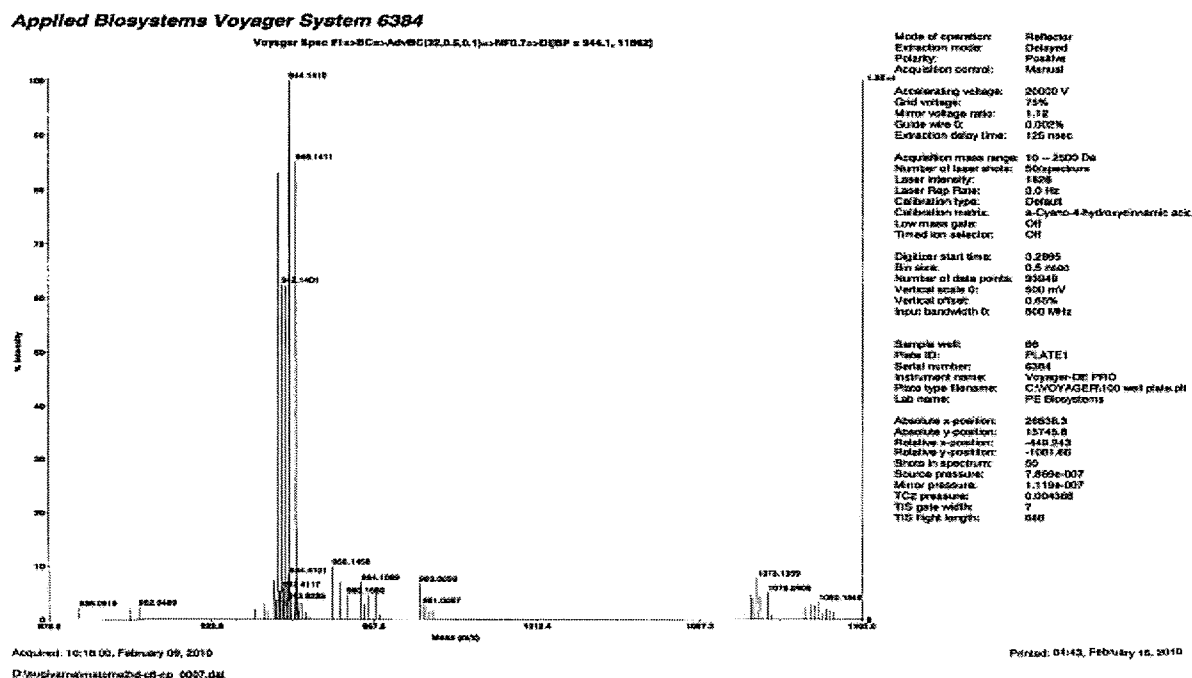


Fig. 2-1-51 化合物 22-1 の MS スペクトル

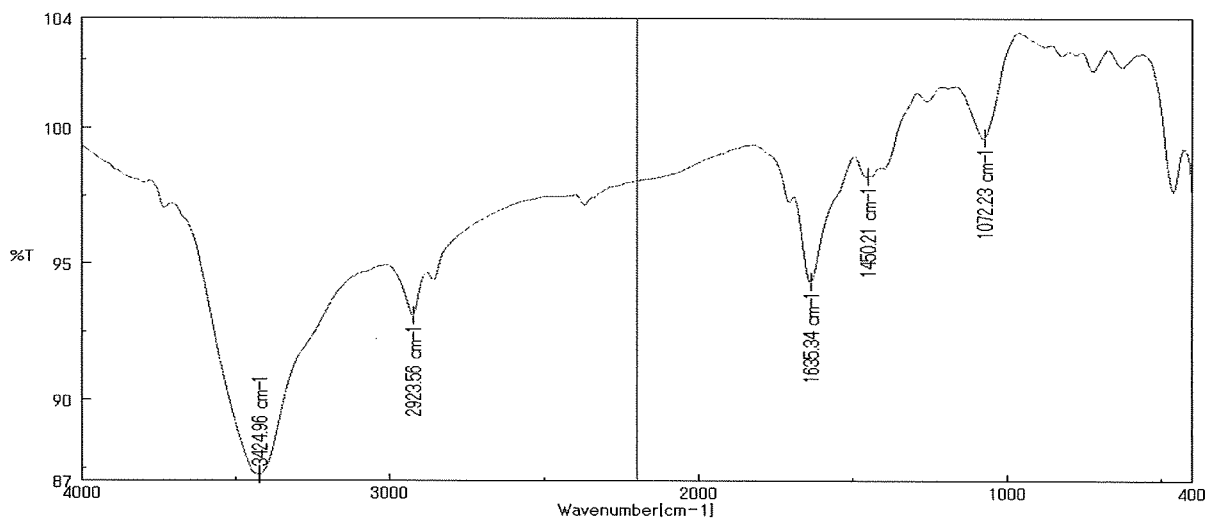


Fig. 2-1-52 化合物 22 の IR スペクトル

Fig. 2-1-51 の MS スペクトルより Gd 錯体の特徴的な同位体ピークが 718.92 [M+H]⁺にあるのを確認した。Fig. 2-1-52 の IR スペクトルより化合物 20 にあった 1712 cm⁻¹ のイミド基由来のピークの消失を確認した。以上から化合物 22 の構造を同定した。

Fig. 2-1-53 の MS スペクトルより Gd 錯体の特徴的な同位体ピークが 1462.70 [M+H]⁺にあるのを確認した。Fig. 2-1-54 の IR スペクトルより 1712 cm⁻¹ のイミド基由来のピークの消失からイミドがアミドになっている。以上から化合物 23 の構造を同定した。

2-1-3 合成した Gd 錯体の *In-vitro* 評価

MRI は体内に存在する水のプロトンの緩和速度を測定しコンピューター処理することで画像化を行っている。そのため、造影剤により増強された水のプロトンの緩和時間を測定し緩和特性を調べることは、造影剤としての性能を知る重要なパラメータとなる。また、緩和時間に関して言えば MRI 造影剤は T_1 強調型造影剤および T_2 強調型造影剤の 2 種類が知られている。それぞれの造影剤は水のプロトンの縦緩和時間 (T_1) あるいは横緩和時間 (T_2) を短縮させる効果を持っている⁷⁻⁹⁾。ランタノイド系金属である Gd は、従来プロトンの縦緩和時間 (T_1) の強い短縮効果を持つ造影剤であるため、合成した Gd 錯体は T_1 強調型造影剤と言える。そこで、*In-vitro* における水のプロトンの縦緩和時間 (T_1) を測定することにより合成した Gd 錯体の造影剤としての性能評価を試みた。

2-1-3-1 縦緩和率 (r_1) の測定

造影剤により増強された水のプロトンの緩和時間を測定し緩和特性を調べることは、造影剤としての性能を知る重要なパラメータとなる。しかし、緩和時間は造影剤の Gd 濃度に依存するため緩和時間を Gd 濃度で割った緩和率が指標として用いられている。縦緩和率 (r_1) は以下の式から求めることが出来る。

$$r_1 = \frac{\frac{1}{T_1} \times 1000 - r_1^{H_2O}}{[Gd^{3+}]} \quad (1)$$

r_1 ; 縦緩和率 [$s^{-1}mM^{-1}$]

T_1 ; 縦緩和時間 [ms]

$r_1^{H_2O}$; 水の縦緩和率 [$s^{-1}mM^{-1}$]

[Gd^{3+}] ; Gd 濃度 [mM]

現在注目されている造影剤の中に Blood Pool Agents と呼ばれるものがある。この種の造影剤は投与後に血中に存在している巨大分子であるタンパク質と結合することで緩和率を高めている。大きな分子 (ポリエチレングリコール、デンドリマー、デキストリン等) と結合した造影剤はその緩和率が向上するということが報告がなされている^{4,5,8-14)}。Blood Pool Agents の一つである MS-325 (Vasovist) は血液中に最も多く存在するタンパク質である血清アルブミンをターゲットとしている¹⁵⁾。そこで、本研究で合成した各 Gd 錯体についても血清アルブミンによる緩和率の増強効果を得られるか否かを検討した。血清アルブミンは人のものを用いて血中濃度である 37.3 g/l となるように血清アルブミン溶液を調整し、 r_1 測定は水中と同様の条件および方法で行なった。

以下に T_1 および [Gd^{3+}] の測定結果から式(1)を用いて求めた各 Gd 錯体の r_1 を表にして示す。

Table 2-1-01 各 Gd 錯体の縦緩和率 (r_1)

Name	緩和率 r_1	
	H ₂ O	Albumin
DTPA (Magnevist)	3.5	3.5
Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) 15	3.9	5.1
Gd-DTPA-APA-D2-4Glc(OH) 16	5.8	4.1
Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) 17	7.4	6.7
Gd-DTPA-DETA-D2-4Pht 18	4.3	4.7
Gd-DTPA-DETA-D2-4Pht(OH) 19	4.8	4.1
Gd-DTPA-HMTA-D2-4Pht 20	5.2	5.9
Gd-DTPA-DETA-D2 21	5.4	6.3
Gd-DTPA-HMTA-D2 22	5.9	6.1
Gd-DTPA-HMTA-D2-2Glc(OH)-2Pht(OH) 23	6.4	7.6

Table 2-1-01 からの Gd-DTPA (Magnevist) は臨床の現場において最も一般的に用いられている。そこで、各 Gd 錯体の造影剤としての性能を評価するために Gd-DTPA をスタンダードとした。

本研究で合成した全ての Gd 錯体は水中でもアルブミン中でも Gd-DTPA と比較して高い r_1 を示した。スペンサーが長い方が緩和率の値が高くなるという傾向があった。中でも

Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) **17** は緩和率が 7.4 [$s^{-1}mM^{-1}$] と Gd-DTPA と比較して 2 倍以上であった。

Gd-DTPA-C2-D2-4Pht **18** と Gd-DTPA-C2-D2-4Pht(OH) **19** を比較すると結合がアミドに変わっても緩和率は大きな差がないという結果になった。

またアルブミン中での緩和率上昇もスペンサーが長い方が高くなるという傾向があった。

Blood Pool Agents である MS-325 はその末端部にフェニル基を 2 つ有した構造をしており、Gd-DTPA-C2-D2-4Pht **18** 及び Gd-DTPA-C6-D2-4Pht **19** も末端部にフェニル基を有しているためアルブミン中での緩和率上昇に期待したが、思っていたような結果は得られず、むしろフェニル基を外した方が良いという結果になってしまった。

Gd-DTPA-C6-D2-2Glc(OH)-2Pht(OH) **23** が最もアルブミン中での緩和率上昇が高く、アルブミン中での緩和率も 7.6 [$s^{-1}mM^{-1}$] と Gd-DTPA-C6-D2-4Glc(OH) **17** よりも上で、各 Gd 錯体で最高の値を出した。

以上の結果から、本研究で合成した Gd 錯体は新規 MRI 造影剤としてのポテンシャルを有しており、これらの分子構造は更なる性能向上のための指標になると考えられる。

2-1-4 参考文献

1. 小川圭介, 平成 19 年度静岡大学理工学研究科修士論文, 2007.
2. 青木峻, 平成 19 年度静岡大学工学研究科修士論文, 2008.
3. 青木峻, 平成 18 年度静岡大学工学部卒業論文, 2007.
4. C. F. Joseph, H. Regeling, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **2002**, 58, 6910.
5. H. Kobayashi, S. Kawamoto, T. Saga, N. Sato, *M. W. Bioconjug. Chem.* **2001**, 12, 587-593.
6. H. Kobayashi, S. Kawamoto, S. K. Jo, H. L. Bryant Jr., *Bioconjug. Chem.* **2003**, 14, 388-394.
7. Moustafa K. Soltan, Hassan M. Ghonaim, Mohamed El Sadek, M. Abou Kull, Lubna Abd El-aziz

- and Ian S. Blagbrough, *Pharmaceutical Research* **2009**, 26, 2, 286-295
8. T. S. Desser, D. L. Rubin, H. H. Muller, F. Qing, S. Khodor, G. Zanazzi, S. W. Young, D. L. Ladd, J. A. Welloms, K. E. Kellar, J. L. Toner, *J. Magn. Reson. Imaging* **1994**, 4, 467-472.
 9. D. M. J. Doble, M. Botta, J. Wang, S. Aime, A. Barge, K. N, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10758-10759.
 10. S. Langereis, Q. G. Lussanet, M. H. P. Genderen, W. H. Backes, E. W. Meijer, *Macromolecules* **2004**, 37, 3084-3091.
 11. V. J. Venditto, C. Aida, M. W. Brechbiel, *Mol. Pharmacol.* **2005**, 2, 302-311.
 12. R. Arebizak, M. Schaffer, E. Dellacherie, *Bioconjug. Chem.* **1997**, 8, 605-610.
 13. C. Corot, M. Schaffer, S. Beaute, P. Bourrinet, S. Zehaf, V. Benize, M. Sabatou, D. Meyer, *Physical. Acta Radiol.* **1997**, 38 (Supplement 412), 605-610.
 14. M. V. Knopp, S. O. Shoenberg, C. Rehm, and F. Floemer, *Investigative Radiology.* **2002**, 37 (12), 706-715.
 15. Peter Caravan, Jeffrey J. Ellison, Thomas J. McMurry, and Randall B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2293-2352.

2-2 MOE を用いたアルブミンとのドッキングシミュレーションを基にアルブミン認識を期待した造影剤の合成及び評価

石田 真吾

2-2-1 MOE を用いたアルブミンとのドッキングシミュレーション

MOE(Molecular Modeling and Simulations)は、構築した分子系に対して、分子力学や分子動力学計算、配座解析、分子アラインメント、静電ポテンシャル計算等を行うことが出来る計算ソフトである。その中で、たんぱく質-リガンド相互作用解析により、結合様式が予測される。計算は、リガンドの配座解析、サイトへの配置、スコア計算、ポテンシャルエネルギー最適化の過程を経て行われる。この計算により、たんぱく質-アルブミン間のドッキングシミュレーションを行うことが出来る。

2-2-2 本研究の目的

当研究室では末端部をアミノ酸とした Gd-DTPA-アミノ酸錯体が合成されている (Fig. 2-2-01)。本研究では、末端に用いるアミノ酸の決定方法として MOE を用いた。MOE で、アルブミンと DTPA-アミノ酸のドッキングシミュレーションを行い、その計算結果から高数値を示したものを、Gd-DTPA-アミノ酸錯体の合成に用いた。合成した Gd-DTPA-アミノ酸錯体が、アルブミン認識をすることで、アルブミン中での緩和率向上を目指した。本研究では Gd-DTPA アミノ酸錯体の造影剤としての性能評価を行なうと共にそれぞれの MOE での計算結果の違いが MRI 造影剤としての性能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

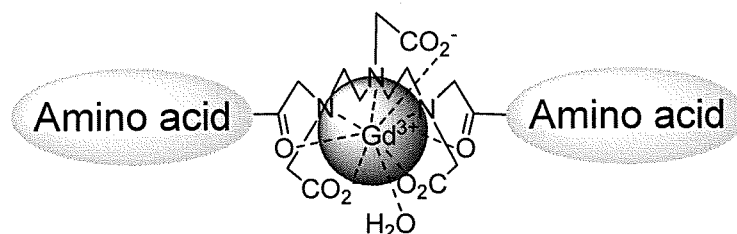


Fig. 2-2-01 Gd-DTPA アミノ酸錯体の分子モデル

2-2-3 結果と考察

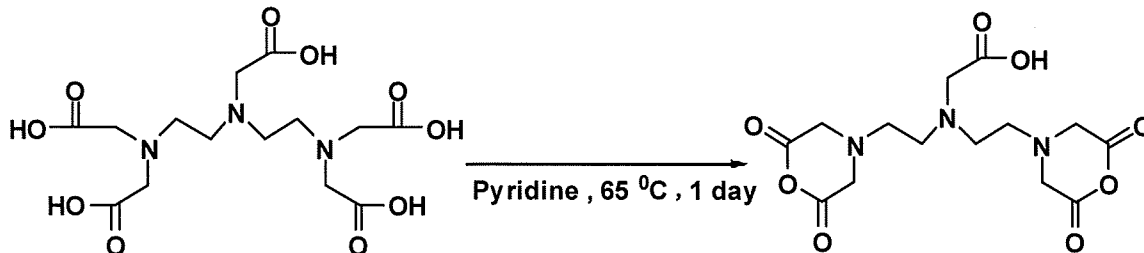
コア部である DTPA に対してアミノ酸の末端部を反応させることで合成したリガンドへのガドリニウムのキレーションにも成功し、優れた造影効果を有する新規 MRI 造影剤である Gd-DTPA アミノ酸錯体の合成を達成した。MOE のドッキングシミュレーション結果とアルブミン認識による造影効果の増大に関しては関連がある結果であった。以下にそれぞれの項目の詳細について述べる。

2-2-3-1 コア (Core) 部の合成

コア部は DTPA であるが、他のカルボン酸誘導体に比べて反応性が劣る、5 個のカルボキシル基を有しているため反応点が限定できない等の問題点があった。そのため、コア部はアミノ基との反応性の向上および反応点を限定する目的で、DTPA の脱水反応を行ない DTPA 二無水物へと誘導した。これにより、5 個のカルボキシル基

のうち4個を環状酸無水物とし、残り1個のカルボキシル基を相対的に不活性基とし、反応点を2個に限定した。

DTPA dianhydride 1



Scheme 2-2-01

2-2-3-2 リガンド (Ligand) の合成

MOE のドッキングシミュレーションで高数値を示したアミノ酸を末端に用いて、リガンドを合成した。高数値を示したアミノ酸は、DL-Thyronine (Fig. 2-2-02)、5-Hydroxy-L-tryptophan (Fig. 2-2-03)、Aspartame (Fig. 2-2-04) の3つであった。2-2-3-1において合成したコア部の DTPA dianhydride 1 に対してこれらのアミノ酸を2当量反応させることでリガンドの合成を行なった。

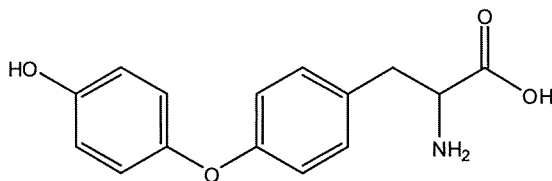


Fig. 2-2-02 DL-Thyronine

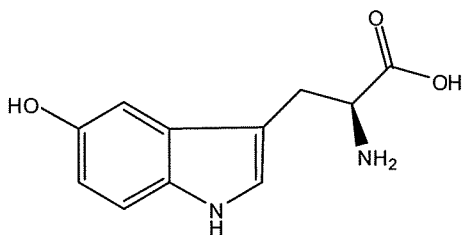


Fig. 2-2-03 5-Hydroxy-L-tryptophan

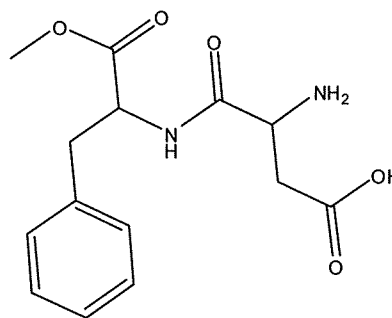


Fig. 2-2-04 Aspartame

MOE を用いて DTPA-アミノ酸のリガンドをドッキングシミュレーションした。高数値を示したものは全てベンゼン環を構造の中に含んでいた。いくつかシミュレーション結果を Table 2-2-01 に示す。用いたアミノ酸は、Fig. 2-2-02~04 に示したが、比較対象に直鎖のアミノ酸も Table 2-2-01 に示した。

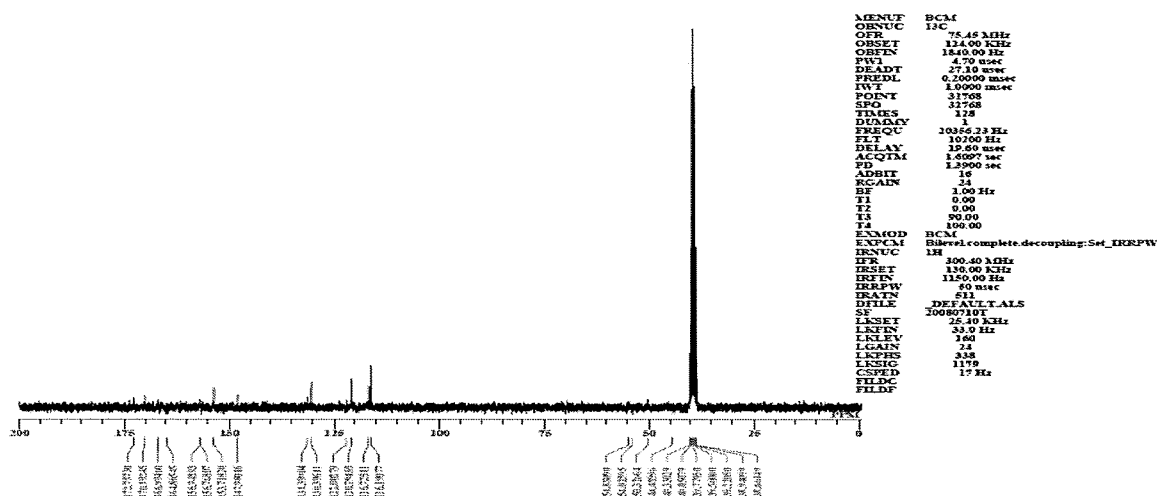


Fig. 2-2-06 化合物 2 ¹³C-NMR スペクトル

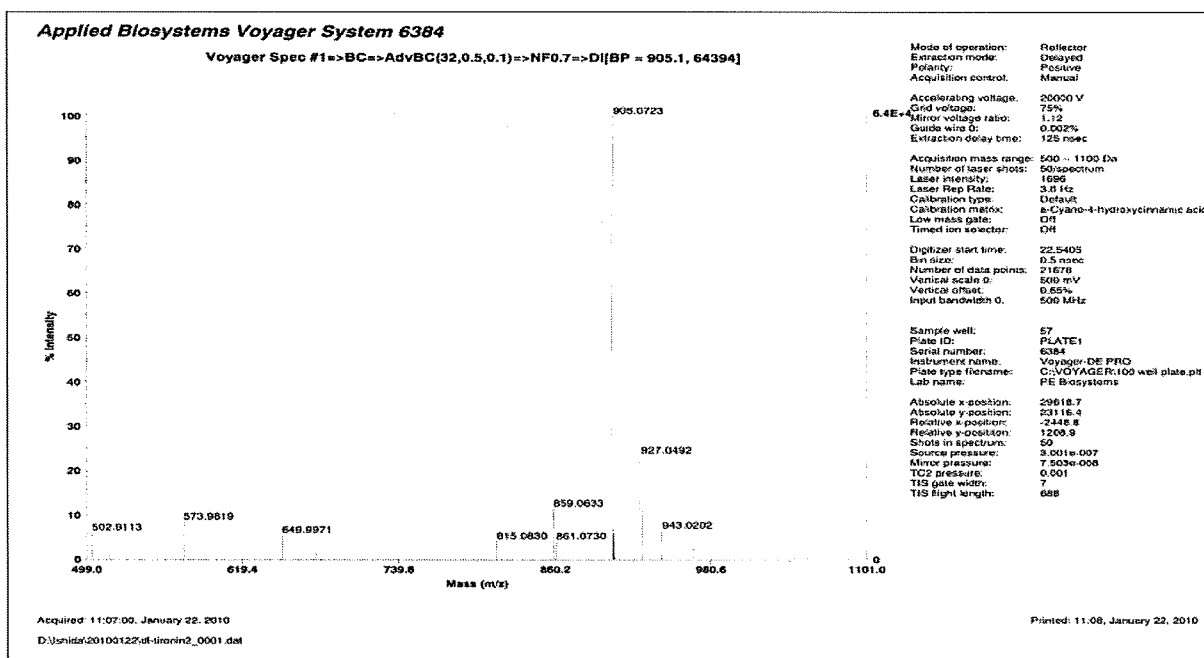
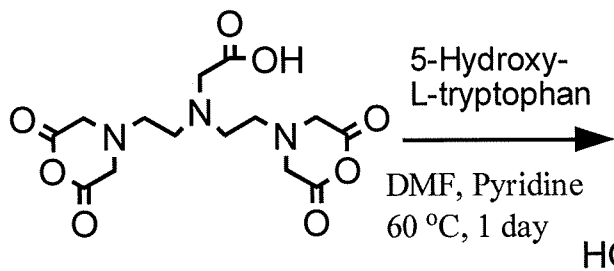


Fig. 2-2-07 化合物 2 MS

Fig. 2-2-05 の ¹H-NMR スペクトルより 7.16-7.14ppm にフェニル基由来のピークを確認し、それらのプロトン数とメチンおよびメチレンのプロトン数を比較した。Fig. 2-2-07 の MS より 905.07 [M-H]⁺ のピークを確認した。続いて、927.04 [M-Na]⁺ のピーク、943.02 [M-K]⁺ のピークを確認した。以上から化合物 2 の構造を同定した。

DMF 中、60℃で DTPA dianhydride 1 に対して 5-Hydroxy-L-tryptophan を 2 当量反応させることで DTPA-5-Hydroxy-L-tryptophan を収率 61%で合成した。以下に化合物 3 の ¹H-NMR スペクトル (Fig. 2-2-08), ¹³C-NMR スペクトル (Fig. 2-2-09), MS (Fig. 2-2-10) のデータを示す。

DTPA-5-Hydroxy-L-tryptophan 3



特許出願の関係で
ここでは開示できない

Scheme 2-2-03

3

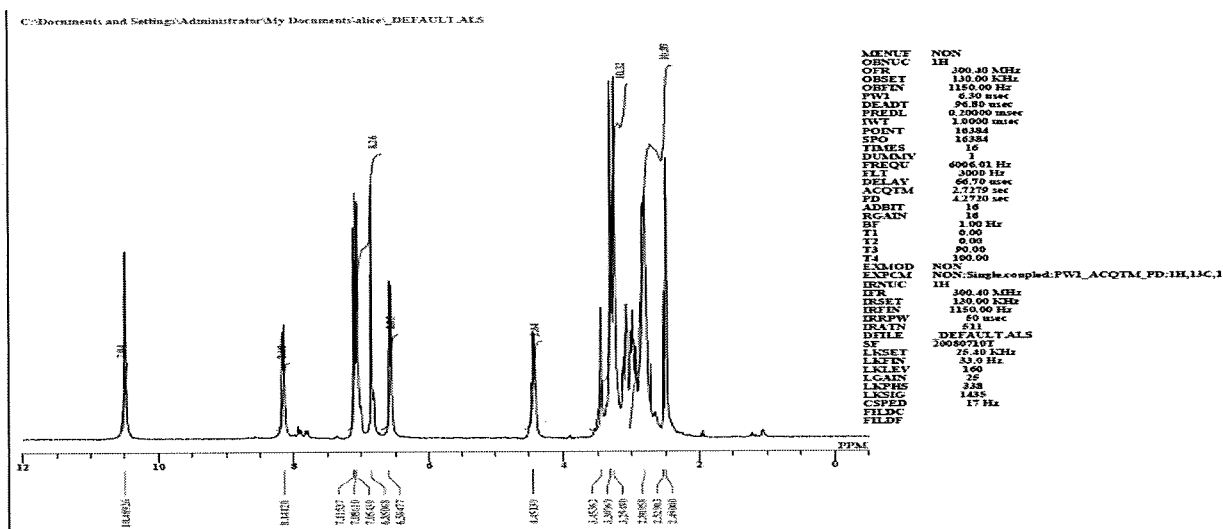


Fig. 2-2-08 化合物 3 ¹H-NMR スペクトル

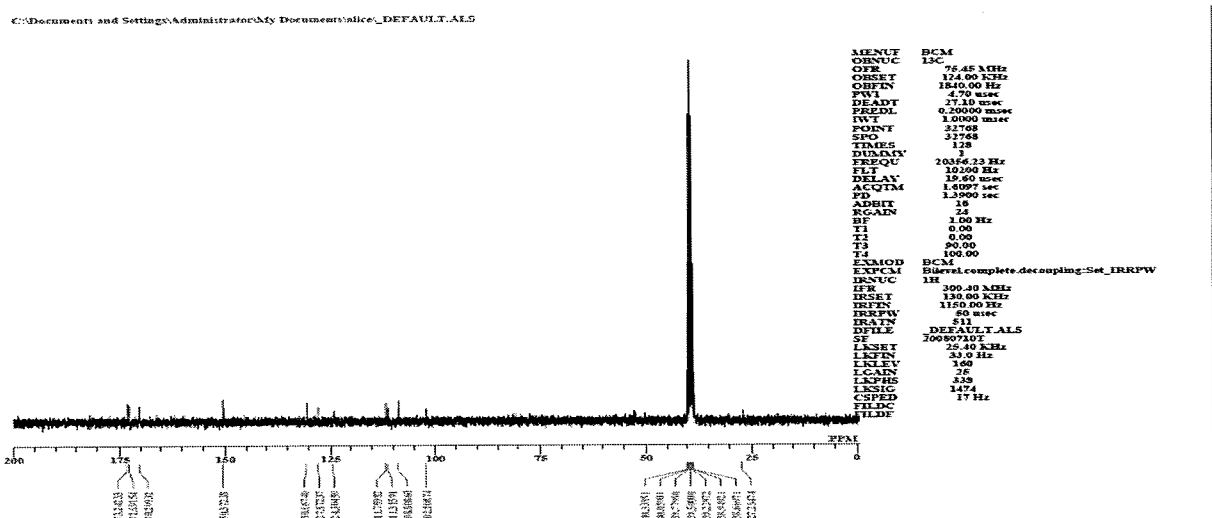


Fig. 2-2-09 化合物 3 ¹³C-NMR スペクトル

Applied Biosystems Voyager System 6384

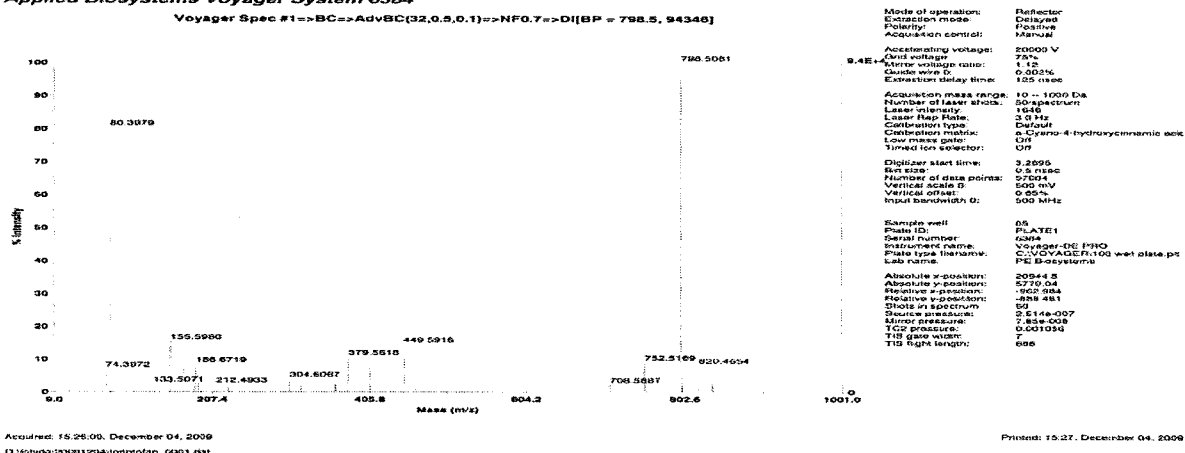
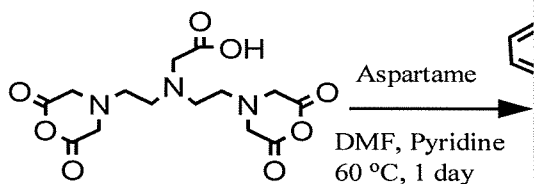


Fig. 2-2-10 化合物 3 MS

Fig. 2-2-08 の ¹H-NMR スペクトルより 8.14 ppm にアミド基由来のピークを確認し、それらのプロトン数とメチンおよびメチレンのプロトン数を比較した。Fig. 2-2-10 の MS より 798.50 [M-H]⁺ のピークを確認した。続いて、820.46 [M-Na]⁺ のピークを確認した。以上から化合物 3 の構造を同定した。

DTPA-Aspartame 4



特許出願の関係で
 ここでは開示できない

Scheme 2-2-04

4

DMF 中、60°C で DTPA dianhydride 1 に対して Aspartame を 2 当量反応させることで DTPA-Aspartame を収率 68% で合成した。以下に化合物 4 の ¹H-NMR スペクトル (Fig. 2-2-11), ¹³C-NMR スペクトル (Fig. 2-2-12), MS (Fig. 2-2-13) のデータを示す。

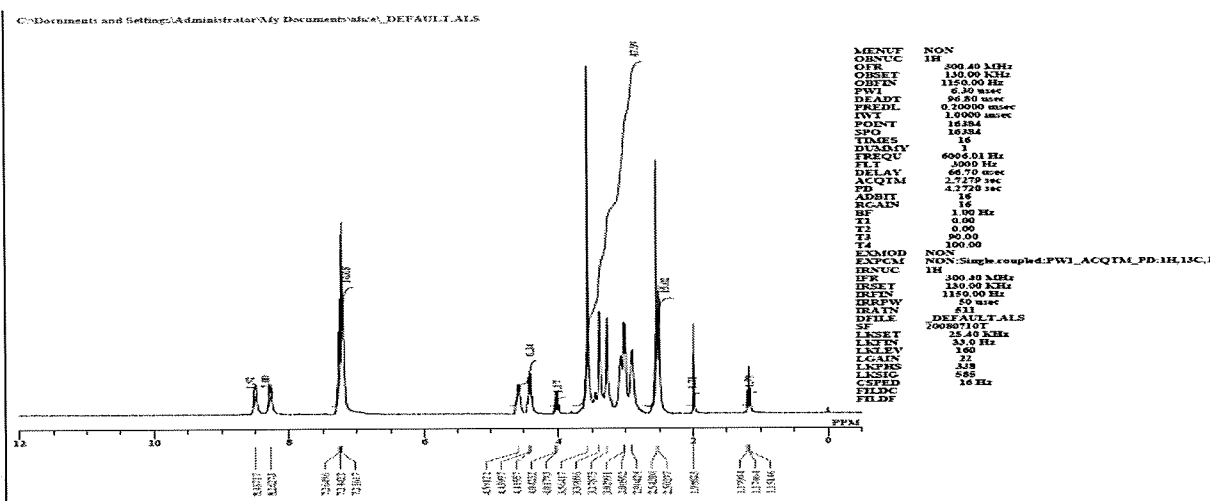


Fig. 2-2-11 化合物 4 ¹H-NMR スペクトル

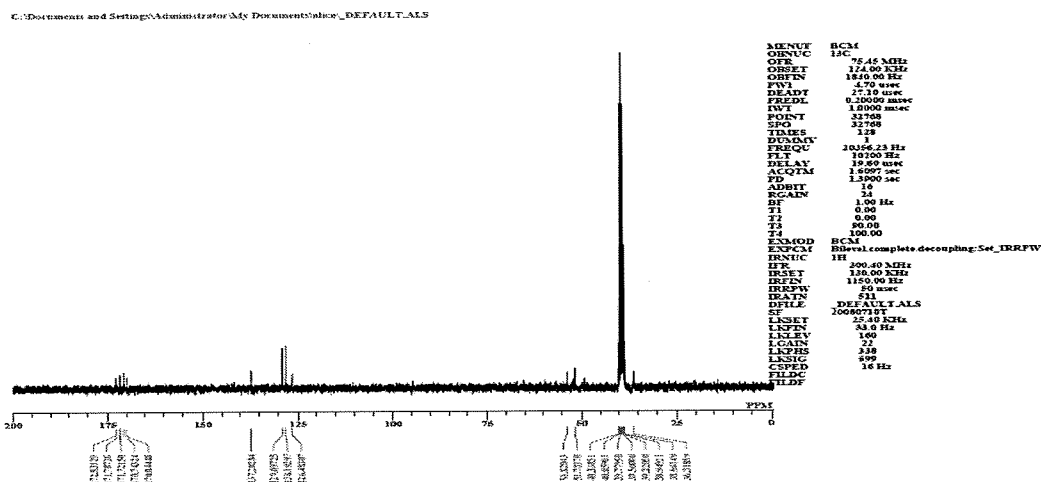


Fig. 2-2-12 化合物 4 ¹³C-NMR スペクトル

Applied Biosystems Voyager System 6384

Voyager Spec #1=>BC=>AdvBC(32.0,5.0,1)->NF0.7=>D(BP = 946.5, 43246)

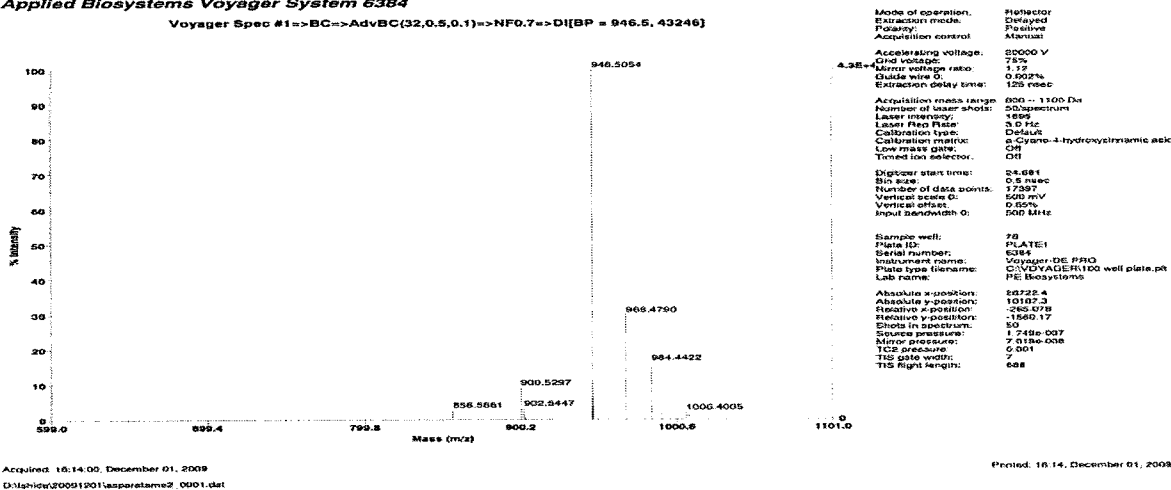


Fig. 2-2-13 化合物 4 MS

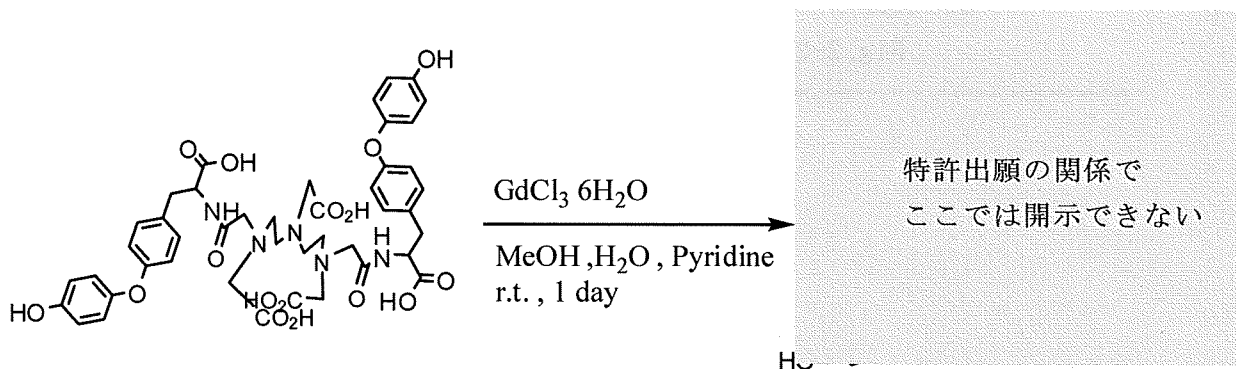
Fig. 2-2-11 の ¹H-NMR スペクトルより 8.26 ppm にアミド基由来のピークを確認し、

それらのプロトン数とメチンおよびメチレンのプロトン数を比較した。Fig. 2-2-13のMSより 946.50 [M-H]⁺のピークを確認した。続いて、968.47 [M-Na]⁺のピーク、984.44 [M+K]⁺のピークを確認した。以上から化合物 4 の構造を同定した。

2-2-3-3 Gd 錯体の合成

2-2-3-2において合成したリガンドへのガドリニウムのキレーションを行なうことで目的の Gd-DTPA-アミノ酸錯体を合成した。ガドリニウム源としては塩化ガドリニウム (III) 六水和物を用いた。

Gd-DTPA-DL-Thyronine 5



Scheme 2-2-05

5

塩化ガドリニウム (III) 六水和物をガドリニウム源とし、水及びメタノール中、ピリジン触媒下、室温で DTPA-DL-Thyronine 2 に対してガドリニウムを 1.2 当量反応させることで Gd-DTPA-DL-Thyronine 5 を合成した。錯体を形成していないガドリニウムは Chelex®100 Resin を用いて除去した。以下に化合物 5 の MS スペクトル (Fig. 2-2-14) のデータを示す。

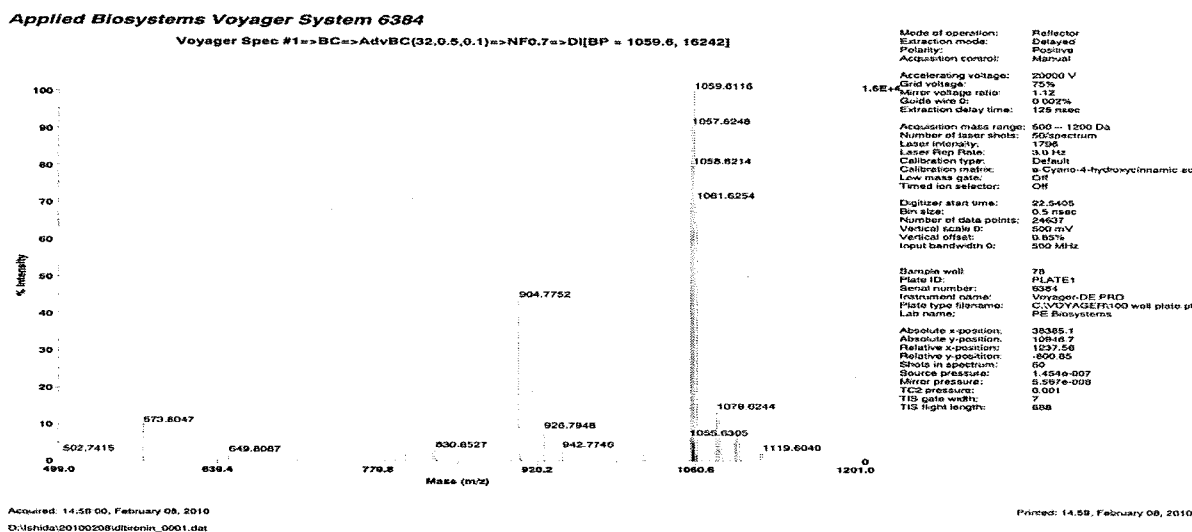
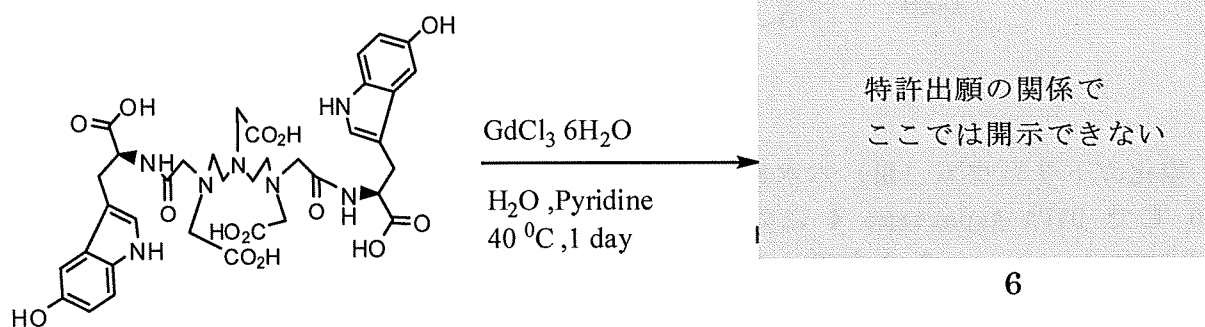


Fig. 2-2-14 化合物 5 MS

Fig. 2-2-14 の MS より 1059.61 [M+H]⁺ のピークを確認した。以上から化合物 5 の構造を同定した。

Gd-DTPA-5-Hydroxy-L-tryptophan 6



Scheme 2-2-06

塩化ガドリニウム（Ⅲ）六水和物をガドリニウム源とし、水中、ピリジン触媒下、40 °C で DTPA-5-Hydroxy-L-tryptophan 3 に対してガドリニウムを 1.2 当量反応させることで Gd-DTPA-5-Hydroxy-L-tryptophan 6 を合成した。錯体を形成していないガドリニウムは Chelex®100 Resin を用いて除去した。以下に化合物 6 の MS スペクトル (Fig. 2-2-15) のデータを示す。

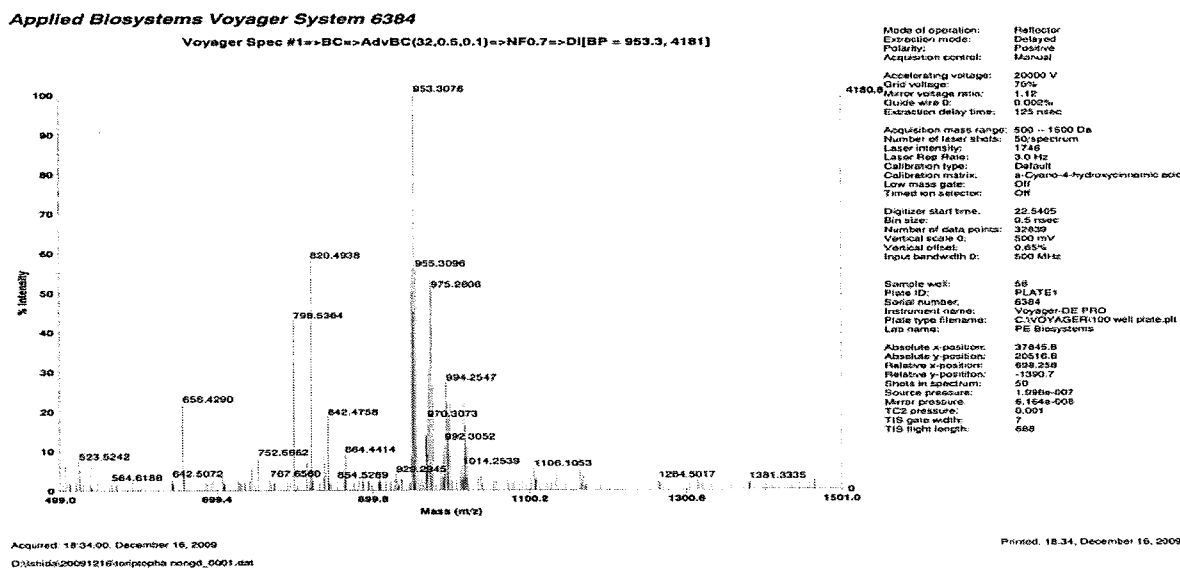
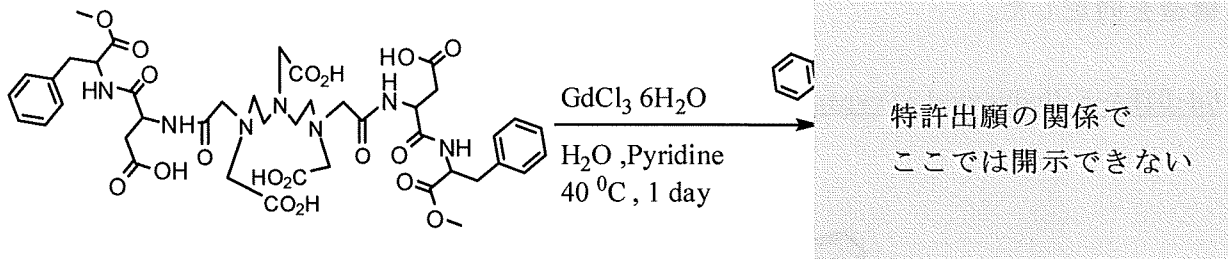


Fig. 2-2-15 化合物 6 の MS

Fig. 2-2-15 の MS 953.30 [M+H]⁺ のピークを確認した。以上から化合物 6 の構造を同定した。

Gd-DTPA-Aspartame 7



Scheme 2-2-07

7

塩化ガドリニウム (III) 六水和物をガドリニウム源とし、水中、ピリジン触媒下、40 °Cで DTPA-Aspartame 4 に対してガドリニウムを 1.2 当量反応させることで Gd-DTPA-Aspartame 7 を合成した。錯体を形成していないガドリニウムは Chelex®100 Resin を用いて除去した。

以下に化合物 7 の MS スペクトル (Fig. 2-2-16) のデータを示す。

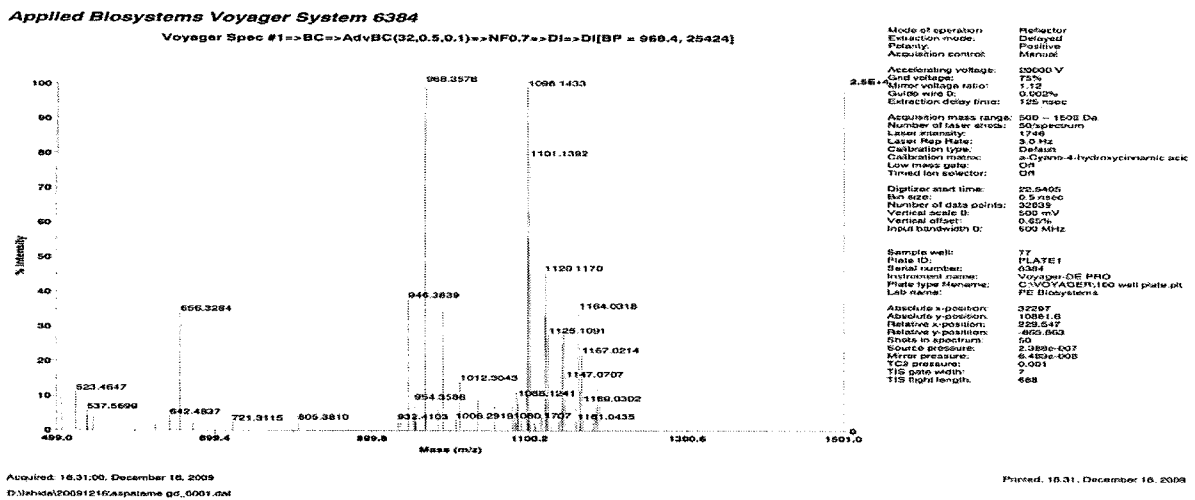


Fig. 2-2-16 化合物 7 の MS

Fig. 2-2-16 の MS1101.13 [M+H]⁺のピークを確認した。以上から化合物 7 の構造を特定した。

2-2-4 血清アルブミン溶液中における縦緩和率 (r₁) の測定

現在注目されている造影剤の中に Blood Pool Agents と呼ばれるものがある。この種の造影剤は投与後に血中に存在している巨大分子であるタンパク質と結合することで緩和率を高めている。大きな分子 (ポリエチレングリコール、 dendrimer、デキストリン等) と結合した造影剤はその緩和率が向上するということが報告がなされている。Blood Pool Agents の一つである MS-325 (Vasovist) は血液中に最も多く存在するタンパク質である血清アルブミンをターゲットとしている。そこで、本研究で合成した各 Gd 錯体についても血清アルブミンによる緩和率の増強効果を得られるか否かを

検討した。さらに、MOE でアルブミン-リガンド間のドッキングシミュレーションの結果との関連について検討した。血清アルブミンは牛のものを用いて血中濃度である 37.3 g/l となるように血清アルブミン溶液を調整し、 r_1 測定は前項と同様の条件および方法で行なった。

以下に T_1 および $[Gd^{3+}]$ の測定結果から式(1)を用いて求めた各 Gd 錯体の結成アルブミン溶液中における r_1 を表にして示す。

Table 2-2-2 血清アルブミン溶液中における各 Gd 錯体の縦緩和率 (r_1)

Name	Relaxivity r_1 [s-1mM ⁻¹] at 37°C	
	in H ₂ O	in albumin
Gd-DTPA	3.5	3.5
Gd-DTPA- DL-Thyronine 5	4.1	9.8
Gd-DTPA- 5-Hydroxy-L-tryptophan 6	5.5	6.1
Gd-DTPA-Aspartame 7	4.7	8.3

Table 2-2-2 においても Table 2-2-1 と同様に Gd-DTPA (Magnevist) をスタンダードとした。

Table 2-2-2 より本研究で合成した全ての Gd 錯体は Gd-DTPA と比較して高い r_1 を示した。合成した全ての Gd 錯体において水中よりもアルブミン中で高い r_1 を示した。このことから、MOE で行うドッキングシミュレーションのアルブミン-リガンド間の計算結果は、アルブミン認識と関連があると考えられる結果となった。中でも化合物 5 は水中に比べ 2 倍以上の r_1 を示した。他の Gd 錯体も 2 倍までとはいかないが、増加された r_1 を示した。

2-3 生体内分子認識サイトあるいは長鎖アルキル鎖及び糖を備えた新規 MRI 造影剤の設計・合成及び評価

小倉 貴章

2-3-1 本研究の目的

疾病の増加に伴い MR 技術の進歩、装置の普及が進められており、MRI による検査の重要性がますます高まっている。このことから、高機能 MRI 造影剤の開発が重要であると考えられる。そこで、当研究室では糖の組織認識機能と dendrimer の構造に着目し、Gd-DTPA をコア部とし糖を末端部にした dendrimer 構造の新規 MRI 造影剤である Gd-DTPA-糖錯体の合成を行っている (Fig. 2-3-01)。

当研究室では糖をグルコースとし DTPA とのスペーサーをジエチレントリアミンとした Gd-DTPA-糖錯体である Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH), Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OAc) が既に合成されている^{1,2)}。基本骨格をそのままとし末端部を伸ばすためにスペーサーを炭素数の多いヘキサメチレントリアミンとした Gd-DTPA-HMTA-D2-4Glc(OH) が合成されており Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH), Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OAc) に比べて緩和率が向上したと報告されている³⁾。また、当研究室では末端部を糖ではなくアミノ酸とした Gd-DTPA-アミノ酸錯体が合成されている (Fig. 2-3-02)⁴⁾。しかしながら、アミノ酸自身の生体内での組織認識性の評価及びスペーサーの炭素数が 6 個以上の Gd-DTPA 糖錯体、糖以外の組織認識機能を有した Gd-DTPA を基本骨格とした新規 MRI 造影剤は合成されていなかった。

そこで、本研究では血液中に含まれる血清タンパクであるアルブミンに着目し、アミノ酸とアルブミンとの相互作用を MOE のドッキングシミュレーションによって計算し、アミノ酸を選別し、Gd-DTPA-アミノ酸錯体及び、スペーサーの炭素数の多い Gd-DTPA-糖錯体、1 級アミンとの反応性の高い N-ヒドロキシスクシンイミド (NHS) を含むエステルによる生体内の分子認識を期待した Gd-DTPA-NHS (Fig. 2-3-03) といった、既存の造影剤には無い機能を有し、より高い緩和率の新規 MRI 造影剤を合成することを目的とした。

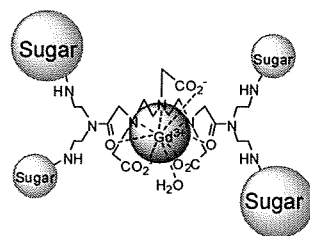


Fig. 2-3-01 Gd-DTPA 糖錯体の分子モデル

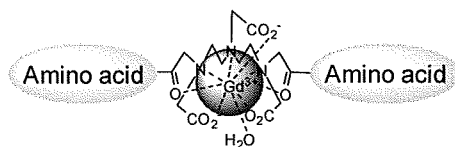


Fig. 2-3-02 Gd-DTPA アミノ酸錯体の分子モデル