

2-4-6-2 Gd-DTPA-C6-D-4Glc(150H)(50Ac)の合成(化合物8)の合成

Ethanol 中、氷浴下で化合物 6 と 0.05 mol/l に調製した Sodium ethoxide を反応させることで化合物 8 を収率 89.7 % で合成した。

化合物 8 の構造は、MALDI-TOF-MS における化合物 8 の分子イオンピーク 1887 ([M+H]⁺) が確認されたことにより同定した (Fig. 2-4-08)。

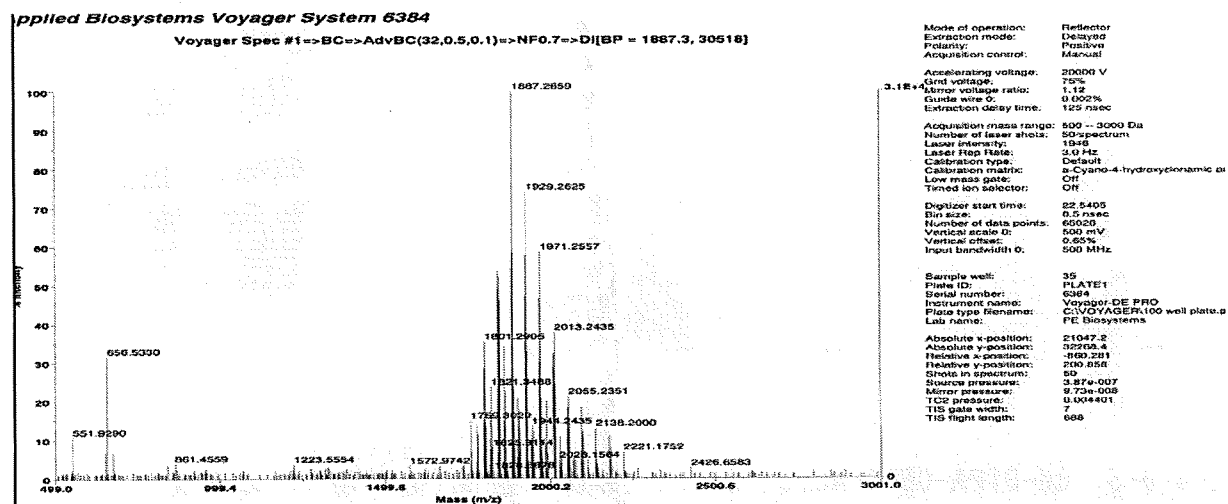


Fig. 2-4-08

2-4-6-3 Gd-DTPA-C6-D-4Glc(130H)(70Ac)の合成(化合物9)の合成

Ethanol 中、氷浴下で化合物 6 と 0.05 mol/l に調製した Sodium ethoxide を反応させることで化合物 9 を収率 87.8 % で合成した。

化合物 9 の構造は、MALDI-TOF-MS における化合物 9 の分子イオンピーク 1970 ([M+H]⁺) が確認されたことにより同定した (Fig. 2-4-09)。

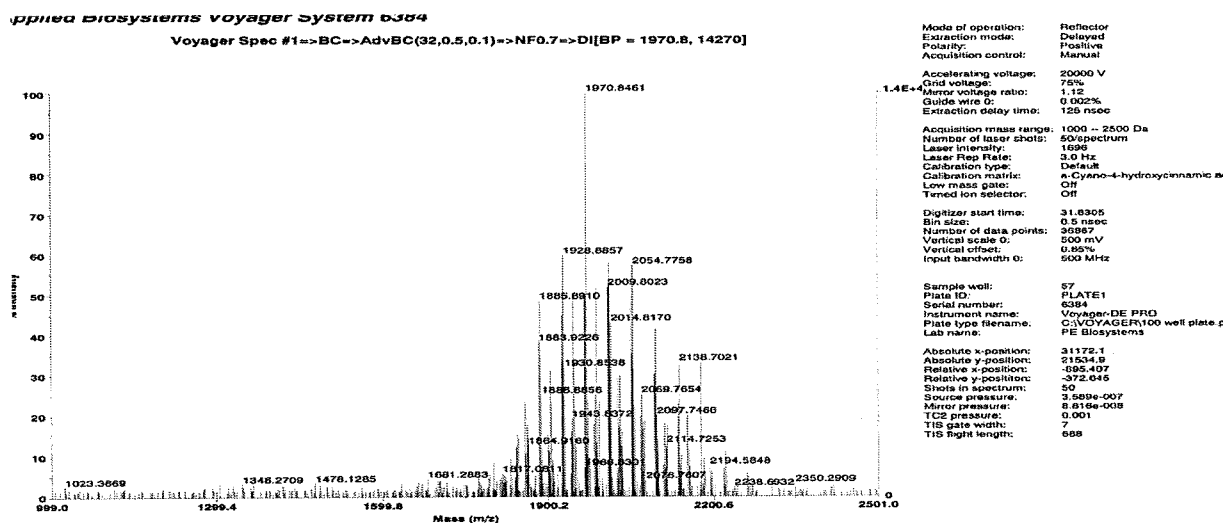


Fig. 2-4-09

2-4-6-4 Gd-DTPA-C6-D-4Glc(110H)(90Ac)の合成(化合物10)の合成

Ethanol 中、氷浴下で化合物 6 と 0.05 mol/l に調製した Sodium ethoxide を反応させることで化合物 10 を収率 90.9 % で合成した。

化合物 10 の構造は、MALDI-TOF-MS における化合物 10 の分子イオンピーク 2054

([M+H]⁺)が確認されたことにより同定した(Fig. 2-4-10)。

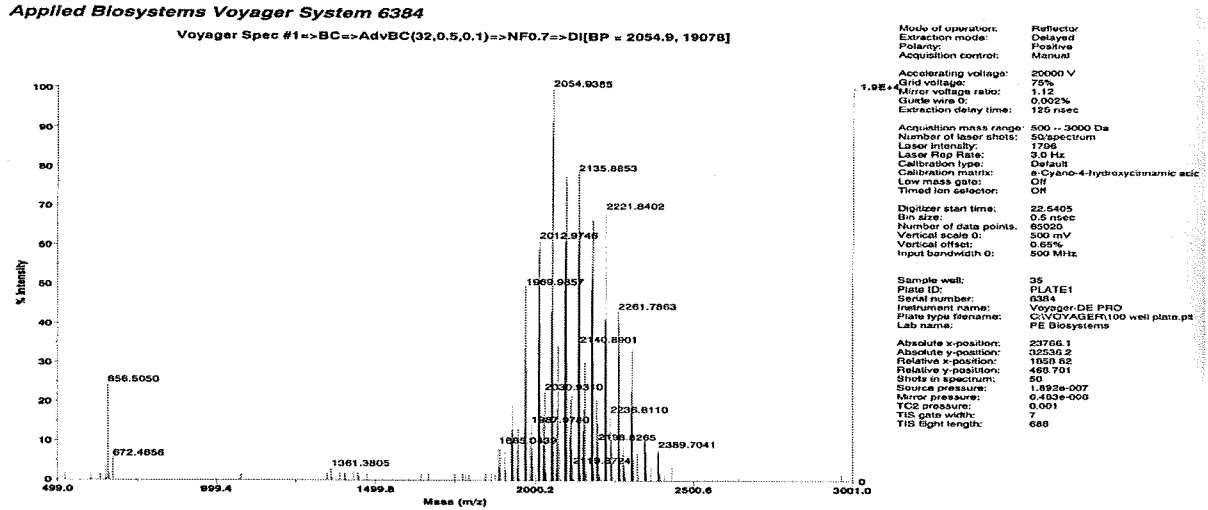


Fig. 2-4-10

2-4-6-5 Gd-DTPA-C6-D-4Glc(100H)(100Ac)の合成(化合物 11)の合成

Ethanol 中、氷浴下で化合物 6 と 0.05 mol/l に調製した Sodium ethoxide を反応させることで化合物 11 を収率 91.2 % で合成した。

化合物 11 の構造は、MALDI-TOF-MS における化合物 11 の分子イオンピーク 2097([M+H]⁺)が確認されたことにより同定した(Fig. 2-4-11)。

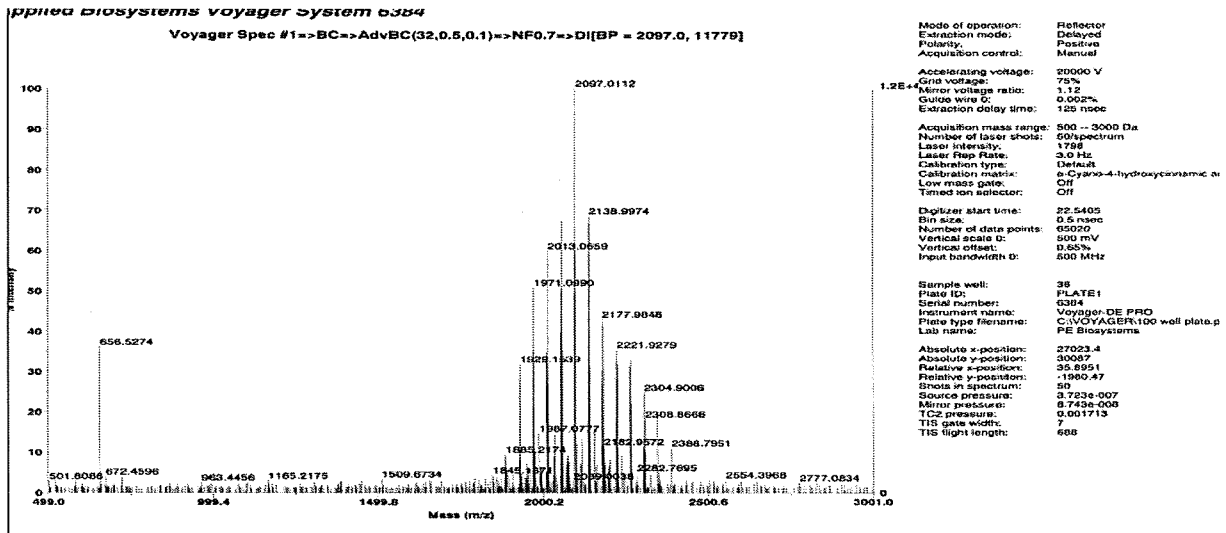


Fig. 2-4-11

2-4-6-6 Gd-DTPA-C6-D-4Glc(60H)(140Ac)の合成(化合物 12)の合成

Ethanol 中、氷浴下で化合物 6 と 0.05 mol/l に調製した Sodium ethoxide を反応させることで化合物 12 を収率 93.3 % で合成した。

化合物 12 の構造は、MALDI-TOF-MS における化合物 12 の分子イオンピーク 2264([M+H]⁺)が確認されたことにより同定した(Fig. 2-4-12)。

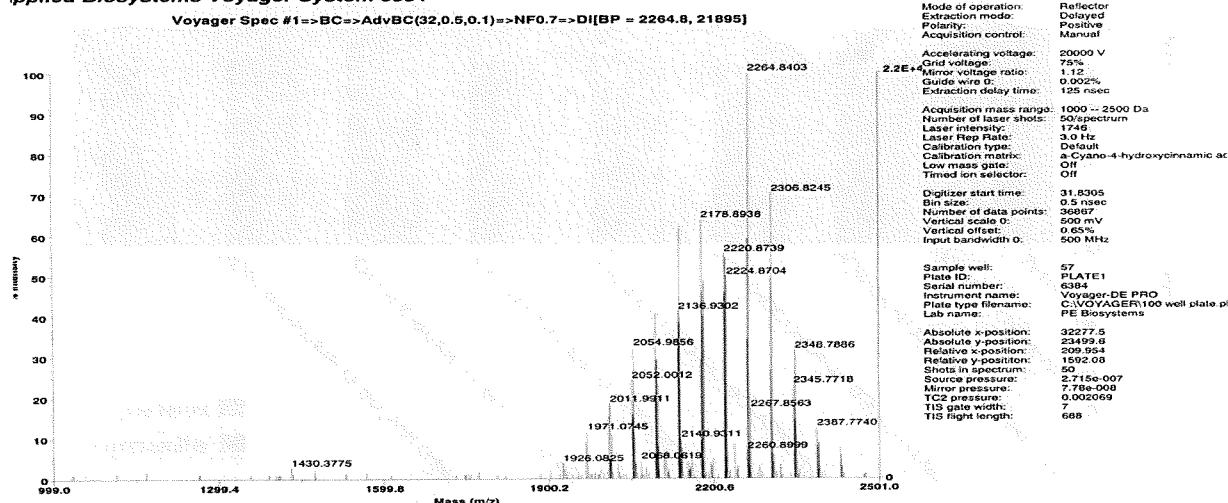


Fig. 2-4-12

2-4-6-7 Gd-DTPA-C6-D-4Glc (40H) (160Ac) の合成 (化合物 13) の合成

Ethanol 中、氷浴下で化合物 6 と 0.05 mol/l に調製した Sodium ethoxide を反応させることで化合物 13 を収率 90.1 % で合成した。

化合物 13 の構造は、MALDI-TOF-MS における化合物 13 の分子イオンピーク 2349 ([M+H]⁺) が確認されたことにより同定した (Fig. 2-4-13)。

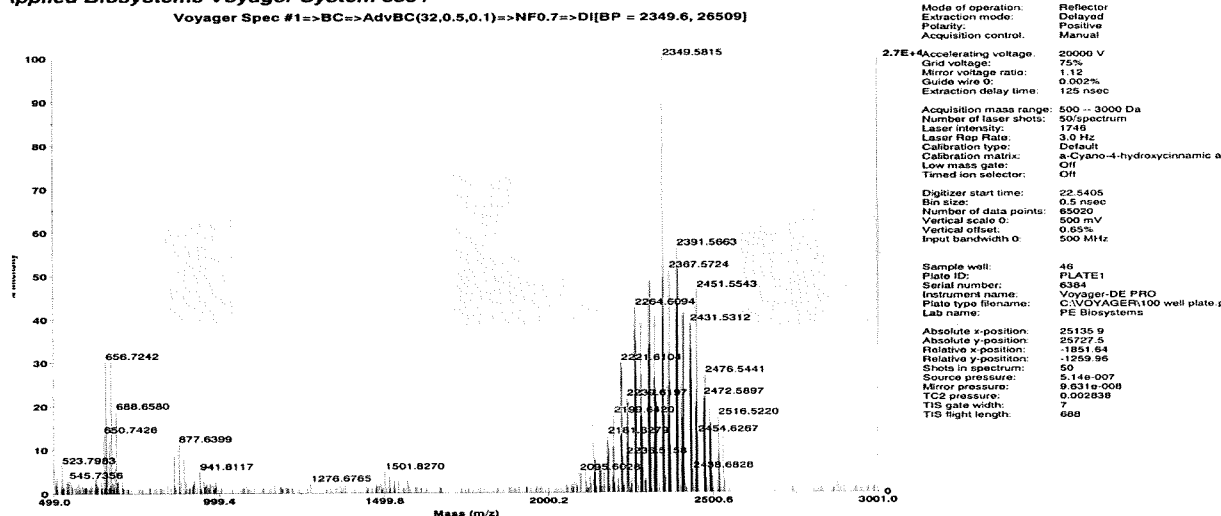


Fig. 2-4-13

2-4-7 Gd-DTPA-糖錯体の評価

MRI は、水の水素原子のプロトン緩和率を測定し、画像化している。そこで、造影剤の緩和速度を測定することにより、造影剤の性能を調べることができる。

2-4-7-1 T1 緩和速度測定

化合物 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 の 1.0 mM 濃度水溶液 (超純水に溶解) の緩和速度と、albumin (37.3 g/L) 水溶液 (超純水に溶解) 中での化合物 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 の 1.0 mM の緩和速度を計測した (37 °C)。また、同様の濃度の Gd-DTPA 水溶液 (マグネビスト、日本シェーリング社製) と比較した (Fig. 2-4-14)。

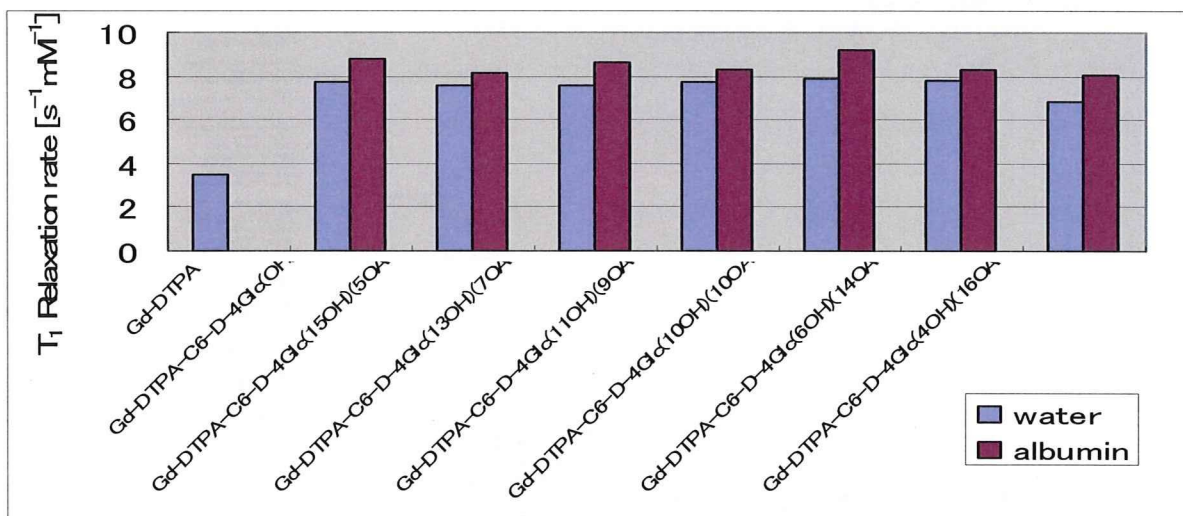


Fig. 2-4-14 Gd complex vs T₁ Relaxation rate [s⁻¹mM⁻¹]

全ての Gd-DTPA 糖錯体について、Gd-DTPA と比べて高い緩和度を得ることが出来た。特に Gd-DTPA-C6-D-4Glc(100H)(100Ac) (11) の緩和度はアルブミン中にて 9.21 s⁻¹mM⁻¹ であり、Gd-DTPA の 3.5 s⁻¹mM⁻¹ の 2 倍以上の緩和度を得られた。

2-4-7-2 MRI 実機での T₁ 緩和速度測定

化合物 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 の水溶液(超純水に溶解) 1 mM の濃度の緩和速度と、albumin(37.3 g/L) 水溶液(超純水に溶解) 1 mM の濃度の緩和速度を浜松医科大学の MRI 実機で計測した(r. t.) (Fig. 2-4-15)。

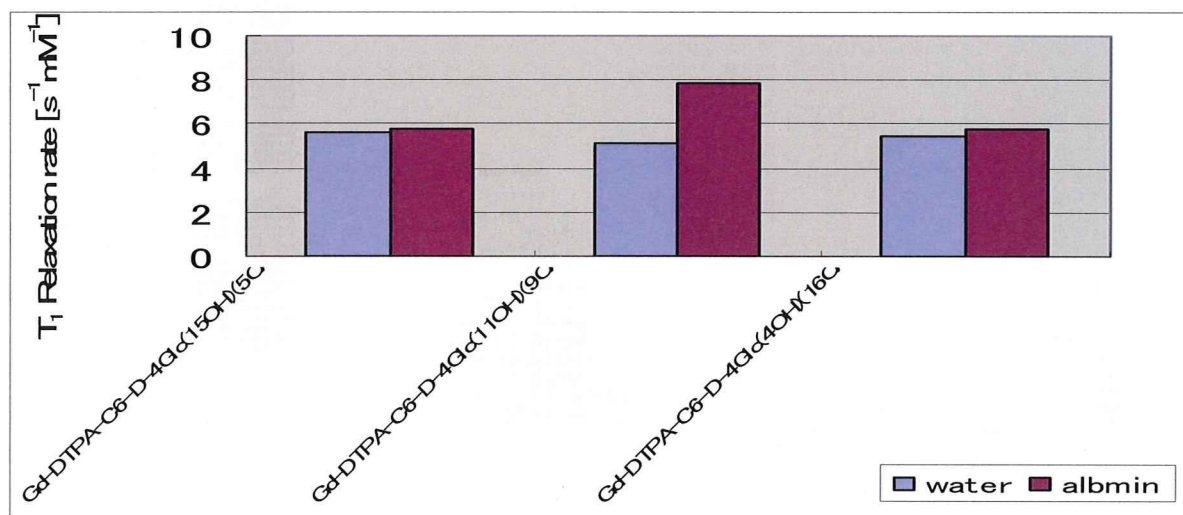


Fig. 2-4-15 Gd complex vs T₁ Relaxation rate [s⁻¹mM⁻¹]

Gd-DTPA-C6-D-4Glc(110H)(90Ac) (10) のアルブミン中にて高い緩和度の上昇率を得ることが出来た。

2-4-8 参考文献

- 1) 水野紗耶香, 平成 20 年度静岡大学理工学研究科卒業論文, 2008.
- 2) 小川圭介, 平成 19 年度静岡大学理工学研究科修士論文, 2007.
- 3) H. Kobayashi, S. Kawamoto, S. K. Jo, H. L. Bryant Jr., M. W. Brechbiel R. A. Star, Bioconjug. Chem. 14 (2003) 388-394.

- 4) 泉屋信夫, 加藤哲夫, 青柳東彦, 脇道典, ペプチド合成の基礎と実験 1985, 119-120.
- 5) C. F. Geraldès and A. M. Urbano, *J. Magn. Reson.*, 13, 401- (1995).
- 6) L. V. Elst, S. Laurent, and R. N. Muller, *Investigative Radiology* 1998, 33, 11-.
- 7) H. Lamners, F. Maton, D. Pubanz, and J. A. Peters, *Inorg. Chem.* 1997, 36, 2527-2538.

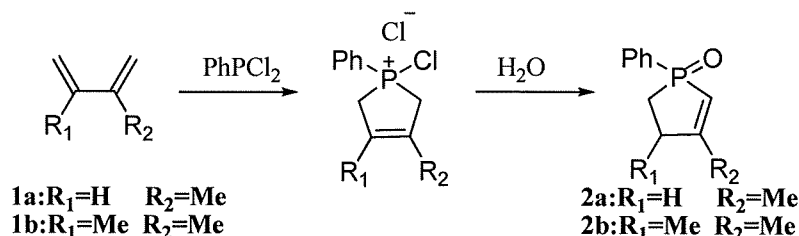
2-5 リン糖・各種 Gd-DTPA-Phospha Sugar の合成

山岡 真弓

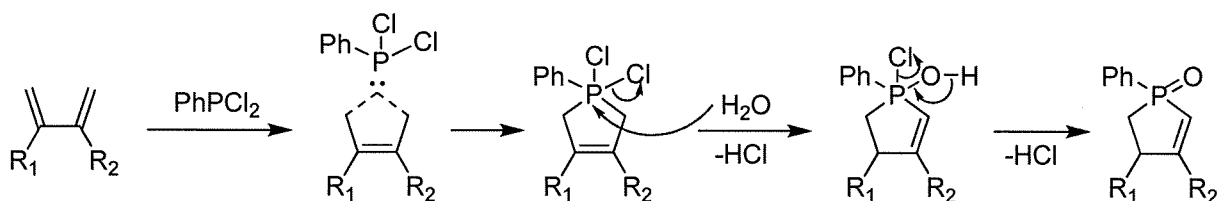
2-5-1 含リン性複素環化合物であるホスホレン誘導体の合成

ペントフラノース型リン糖合成の前駆体となる 2-ホスホレン化合物の合成は、三価のリンのハロゲン化合物と 1,3-ジエン類との [4+2] 環化付加体が反応、続く水により得られていることが知られている¹⁾。1,3-ジエン類の種類を変えることによって 3,4 置換の 2-ホスホレン化合物の合成が可能である。2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンを用いた場合に生成される 3-メチル-2-ホスホレン 1-オキシド **2a**、3,4-ジメチル-2-ホスホレン 1-オキシド **2b** は 3 位や 4 位のメチル基が糖骨格から枝分かれしているのでブランチ糖の範疇となり、本来のペントフラノース型リン糖合成ではメチル基が余分なもののように思われる。しかし無置換化合物に比べ 3 位にメチル基を有するホスホレンに関しては生成速度が早く合成が容易であり、誘導体合成においてジアステレオマーが単離できるなどの利点がある。

(1) 1-フェニル-2-ホスホレン化合物 2a-b の合成



Scheme 2-5-01 1-フェニル-2-ホスホレン類 2a-c の合成



Scheme 2-5-02 1-フェニル-2-ホスホレンの合成における反応機構

Table 2-5-01 2-ホスホレン化合物 2a-b の収率と沸点

Product	Time	Yield	B. p.
2a	2 weeks	83 %	148-161 °C/0.1 mmHg
2b	2 weeks	35 %	130-132 °C/0.12 mmHg

2-ホスホレン **2a-b** の合成には、三価のリン化合物としてジクロロフェニルホスフィン、1,3-ジエン類として、イソプレン **1a**、2,3-ジメチル-1,3-ブタジエン **1b** の二種類を用いた。両物質を [4+2] 環化付加反応を行った後に加水分解反応を行うことで不飽和結合の位置が 3 位から 2 位へと移動し、減圧蒸留によって生成することによって **1a** を用いた場合には 3-メチル-1-フェニル-2-ホスホレン 1-オキシド (**2a**) を、**1b** を用いた場合には 3,4-ジメチル-1-フェニル-2-ホスホレン 1-オキシド (**2b**) を得た。その収率と沸点を Table 2-5-01 に示す。

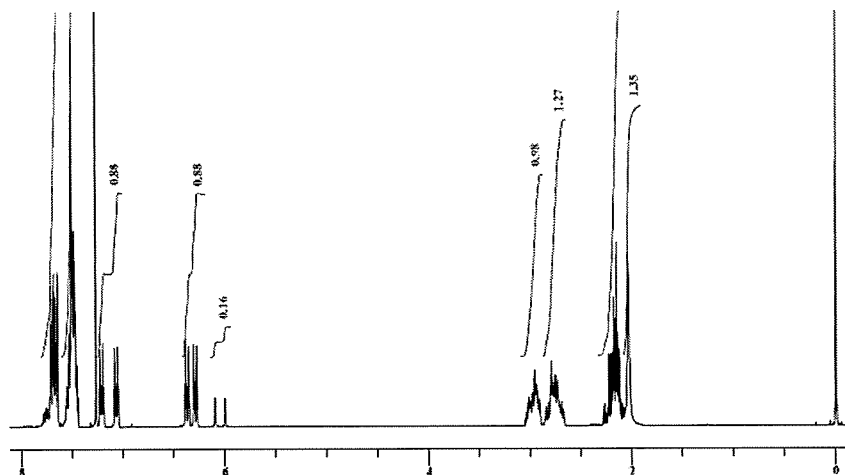


Fig. 2-5-01 ホスホレン化合物 2a の $^1\text{H-NMR}$

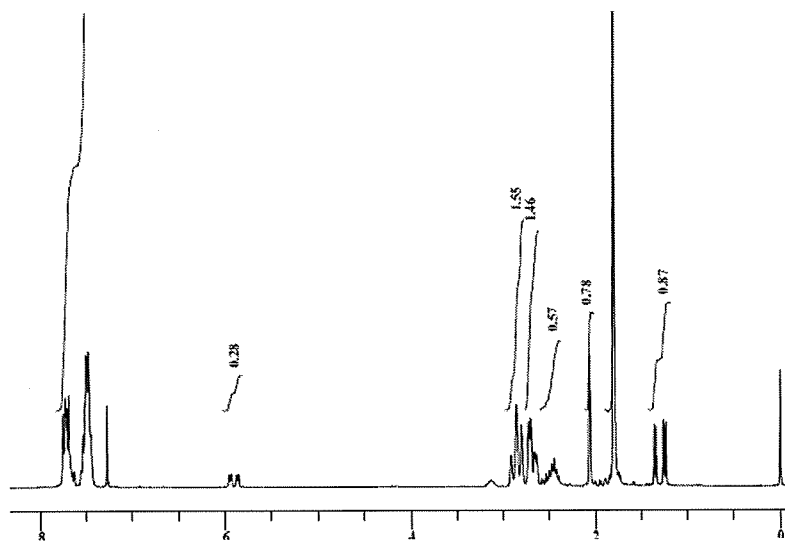
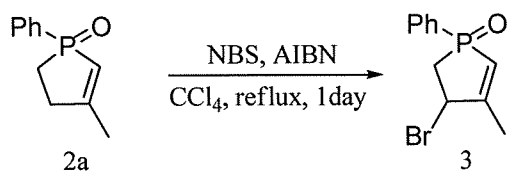


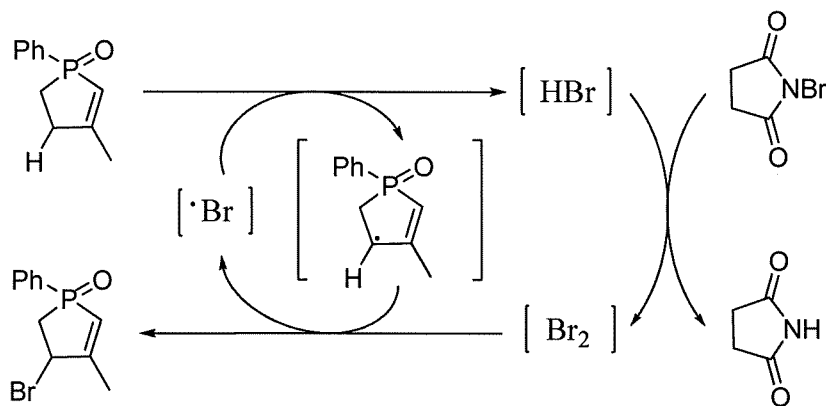
Fig. 2-5-02 ホスホレン化合物 2b の $^1\text{H-NMR}$

(2) リン糖モノブロモ体の合成

ホスホレン化合物に関して 4 位への反応は、NBS を用いたラジカルブロモ化反応によって合成が可能である²⁾。



Scheme 2-5-03 モノブロモ体の合成



Scheme 2-5-04 NBS による反応機構

Table 2-5-02 モノブロモ体の収率

Product	Yield
3a	80.4 %
3b	52.3 %

不飽和結合のβ位のラジカルを生じさせる NBS と開始剤である AIBN を用いて 2-ホスホレン化合物類 **2a** にラジカルブロモ化反応を行い、4-ブロモ-3-メチル-1-フェニル-2-ホスホレン 1-オキシド **3** を得た (Scheme 2-5-03)。NBS は、臭素ラジカルを生じ、アリル位の臭素に攻撃することで、アリルラジカルと HBr を発生させる (Scheme 2-5-04)³⁾。収率は、Table 2-5-02 に示す。マススペクトルからブロモ化合物に特徴的な同位体ピークが見られることや、¹H-NMR より、ブロモ基が置換した 4 位の化学シフト値が 2-ホスホレン **2a** よりも低磁場にピークを示すことから、モノブロモ体であると確定した。ブロモ基が付加することで 4 位は不斉中心となるため 4-ブロモホスホレン化合物はジアステレオマー混合状態で得られた。

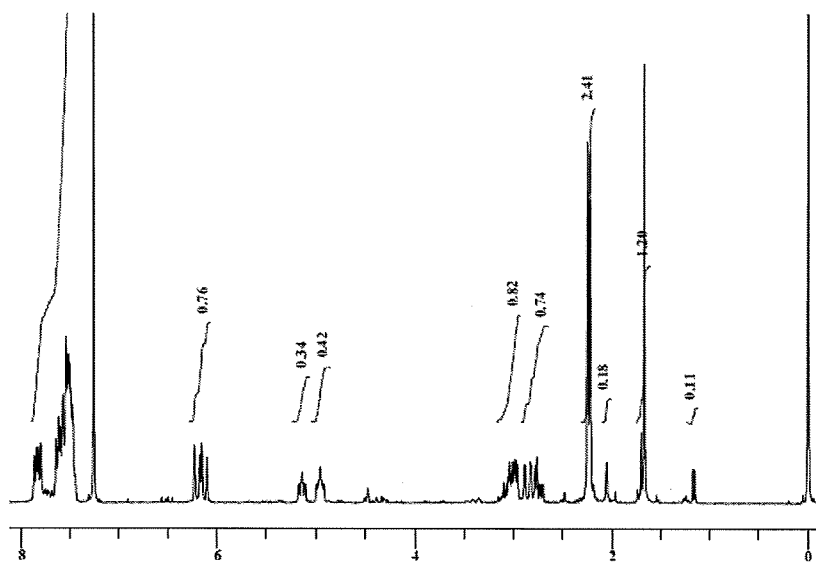
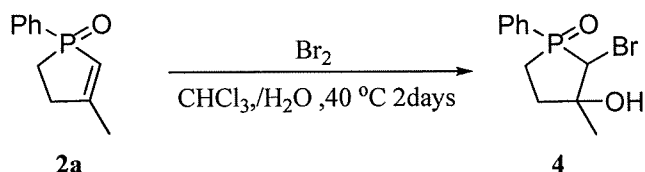


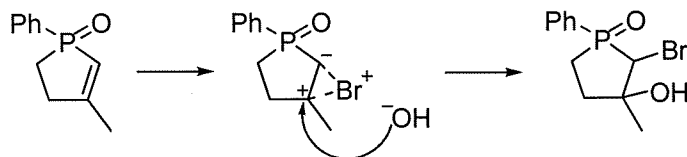
Fig. 2-5-03 モノブロモ化合物 **3** の ¹H-NMR

(3) リン糖ブロモヒドリン体の合成

ブロモヒドリン体の合成において、ヒドロキシ基の導入源として水溶媒が用いられる。この水溶媒に水酸化ナトリウムを加え塩基条件にすることによって、反応系中でのヒドロキシ基の濃度を増加させ、反応途中で生成する Br⁻をナトリウムとの塩にすることによりブロモニウム中間体に対するの Br⁻の攻撃を抑制することが可能となる。



Scheme 2-5-05 ブロモヒドリン体 4 の合成



Scheme 2-5-06 ブロモヒドリン生成における反応機構

Table 2-5-03 ブロモヒドリン体 4 の収率

Product	Yield
4	40.7 %

ホスホレン類と臭素をクロロホルム・水の不均一溶媒で反応させることによってモノブロモ化合物である 3-ブロモ-3-メチル-2-ヒドロキシ-1-フェニル-2-ホスホラン 1-オキシド **4** を得た (Scheme 2-5-05)。また、副生成物としてジブロモ化合物を得た。

ブロモヒドリン化合物はモノブロモ化合物のため、MS スペクトルは 289 のベースピーク、同位体ピーク 291 が見られた。また、ジブロモ化合物には同位体ピークを含んだ特有の 4 本ピークが見られた。

ジブロモ体の合成は優先的に起こらずブロモヒドリン化合物の収率も高い。また、3 員環ブロモニウムイオン中間体への求核付加が 3 位へのみ選択的に進む理由としてはブロモニウムイオンの正電荷と、3 位の炭素原子の正電荷間において電子的な反発が生じるために 2 位の炭素原子とブロモニウムイオンとの結合距離に比べて長くなっており、結合が切れやすいために 3 位への付加が起こりやすくなっていると考えられる (Scheme 2-5-06)。

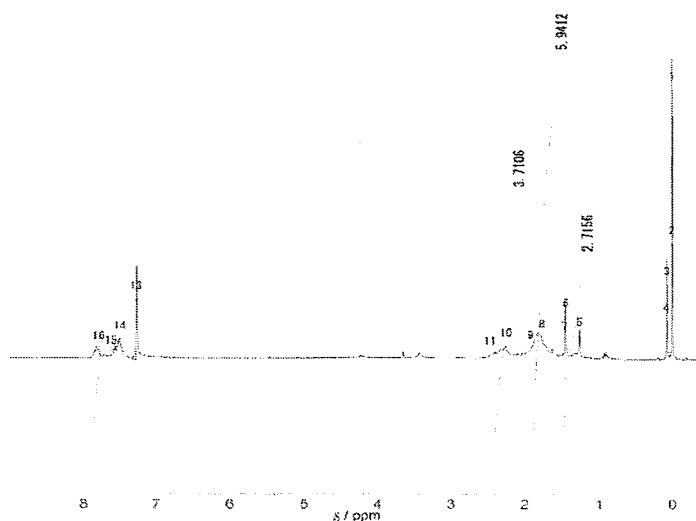
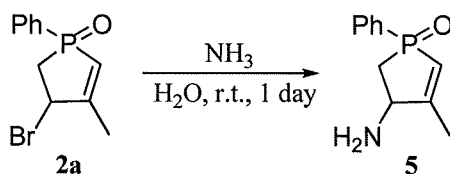


Fig. 2-5-04 ブロモヒドリン化合物 4 の $^1\text{H-NMR}$

(4) リン糖の 4 位のアミノ化反応

アンモニア水を用いてホスホレンをアミノ化し、4-アミノ-3-メチル-1-フェニル-2-ホスホレン 1-オキシド 5 を粗収率 10% で得た (Scheme 2-5-07)。MS のデータを見ると、ヒドロキシ体、多置換体の存在を確認した。溶媒である水がアンモニアと反応することでアンモニアがプロトン化され、求核性が低下し、その反応により水酸化物イオンが生成し、アンモニアと競合したと考えられる。さらに、MS スペクトルの m/z 420 付近のピークは多置換体由来し、これはアミノ基を持った化合物も同様に求核性を持っているため、多置換体が生成したと考えられる。



Scheme 2-5-07 4-アミノ体 5 の合成

クロロホルム・水の不均一溶媒下や熱を与えて反応させてみたが、アミノ化が起こることはなかった。これは、不均一溶媒下ではアンモニアと原料の接触が少なく反応が上手くいかないことや、熱を与えるとアンモニアが気体になってしまうため反応が進みにくくなることが理由として挙げられる。

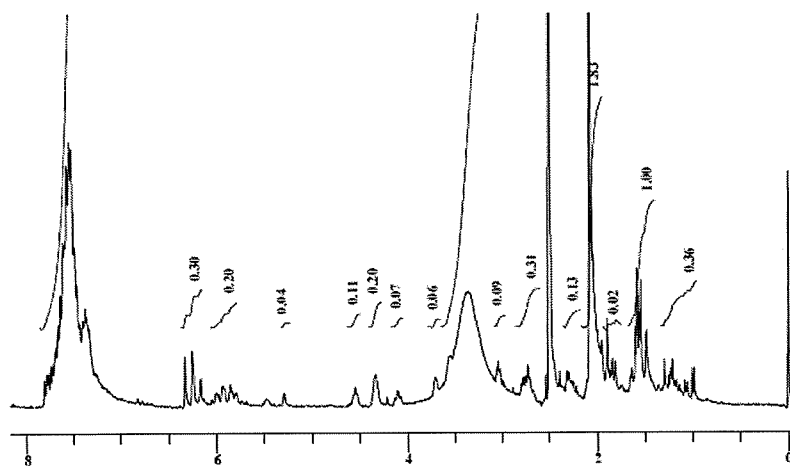
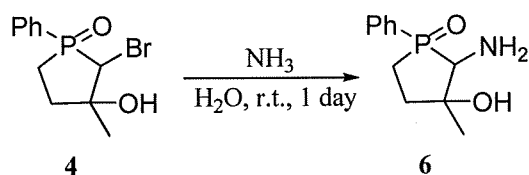


Fig. 2-5-05 4-アミノ体 5 の $^1\text{H-NMR}$

(5) リン糖の 2 位のアミノ化反応

アンモニア水を用いて化合物 4 をアミノ化し、2-アミノ-3-ヒドロキシ-1-フェニル-2-ホスホラン 1-オキシド 6 を収率 57% で得た (Scheme 2-5-08)。



Scheme 2-5-08 リン糖の 2 位へのアミノ基の導入

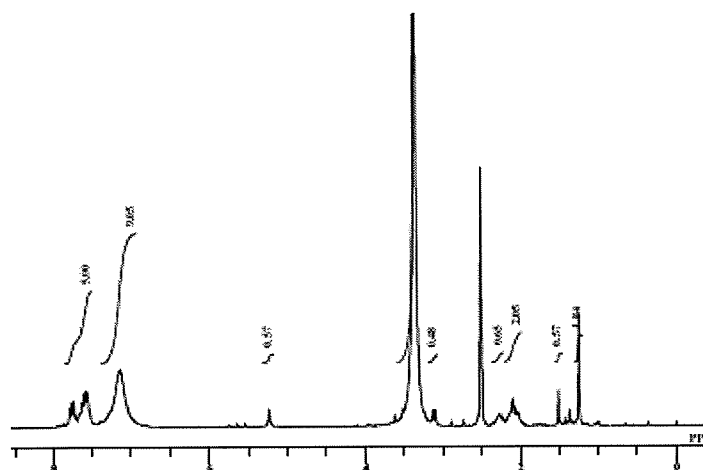


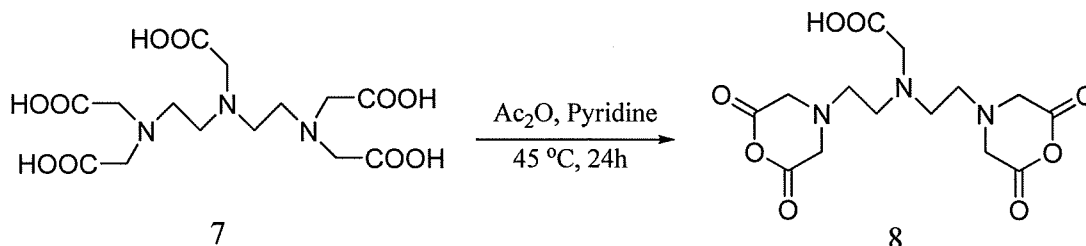
Fig. 2-5-06 2-アミノ体 6 の $^1\text{H-NMR}$

2-5-2 リン糖を含む Gd-DTPA 錯体の合成

本研究では末端 (Terminal) 部及びコア (Core) 部に分割し後に結合させるコンバージョン法により DTPA-リン糖化合物の合成を行った。またそれぞれの DTPA-リン糖化合物とガドリニウムイオンとのキレーションにも成功し、組織認識部位を有する新規 MRI 造影剤としての Gd-DTPA-リン糖錯体の合成に成功した。以下にそれぞれの項目について結果と考察を述べる。

2-5-2-1 コア部の合成

DTPA を反応させる際に、まず DTPA を脱水させることにより反応点の 4 個のカルボキシル基を活性化させて二無水物とし、反応点でないカルボキシル基を相対的に不活性化するために DTPA 二無水物 8 を合成した。DTPA 二無水物 8 は DTPA をピリジン中、45 °C で無水酢酸と反応させることで得ることができると報告されている⁴⁾。本研究でも、この合成方法と同様の方法で DTPA 無水物 8 を収率 98.0 % で合成した (Scheme 2-5-09)。



Scheme 2-5-09 DTPA 二無水物 8 の合成

DTPA 二無水物 8 の構造は ¹³C-NMR スペクトルより、無水物由来のメチレン炭素のピークを確認することにより同定した (Fig. 2-5-07)

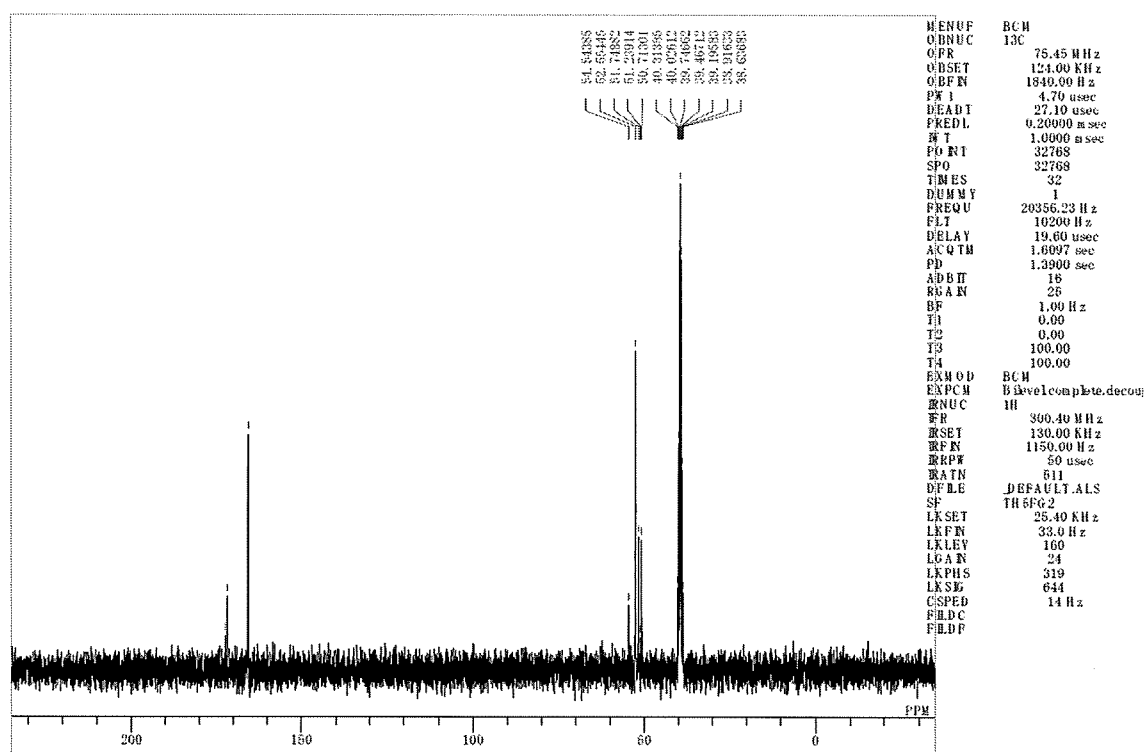


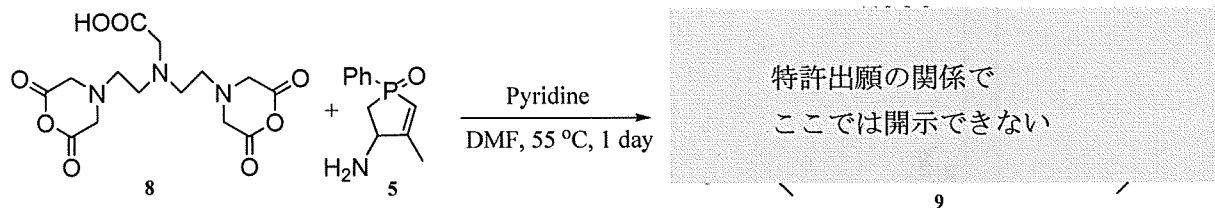
Fig. 2-5-07 DTPA 二無水物の ¹³C-NMR スペクトル

2-5-2-2 配位子の合成

2-2-1 で合成したコア部の DTPA 二無水物 8 に対して、2-5-1 の (4)、(5) で合成した二種類のリン糖を二等量反応させることで配位子の合成を行った。従来までにスペーサーを用いた研究もされているが、本研究ではスペーサーとの結合は行っていない。

(1) DTPA-Phospha Sugar (DTPA-PS)の合成

DMF中、55℃でDTPA二無水物8に対して4-アミノ-3-メチル-1-フェニル-2-ホスホレン 1-オキシドを2等量反応させることでDTPA-PS 9を収率82%で合成した(Scheme 2-5-10)。



Scheme 2-5-10 DTPA-PS9の合成

以下に化合物9の¹H-NMRスペクトル(Fig. 2-5-08)を示す。

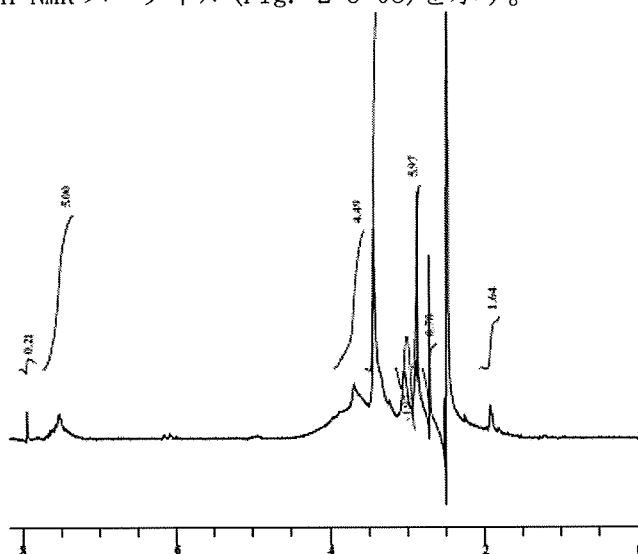
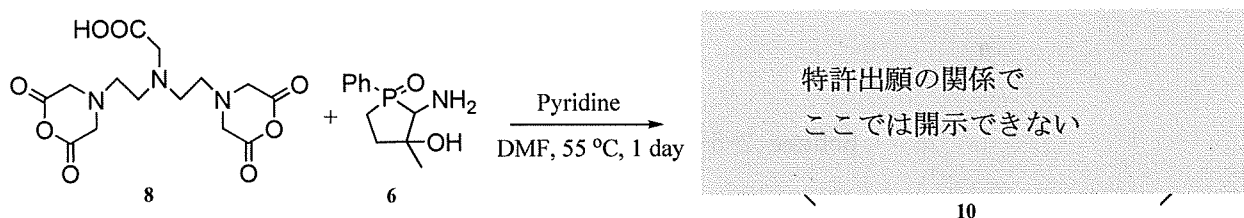


Fig. 2-5-08 化合物9の¹H-NMR

Fig. 2-5-08の¹H-NMRスペクトルより、4-アミノ-3-メチル-1-フェニル-2-ホスホレン 1-オキシドのアミノ基由来のピークが消えたことを確認した。

(2) DTPA-Phospha Sugar-OH (DTPA-PS-OH)の合成

DMF中、55℃でDTPA二無水物8に対して2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-フェニル-2-ホスホレン 1-オキシドを2等量反応させることでDTPA-PS10を収率76%で合成した(Scheme 2-5-11)。



Scheme 2-5-11 DTPA-PS10の合成

以下に化合物 10 の ¹H-NMR スペクトル(Fig. 2-5-09)を示す。

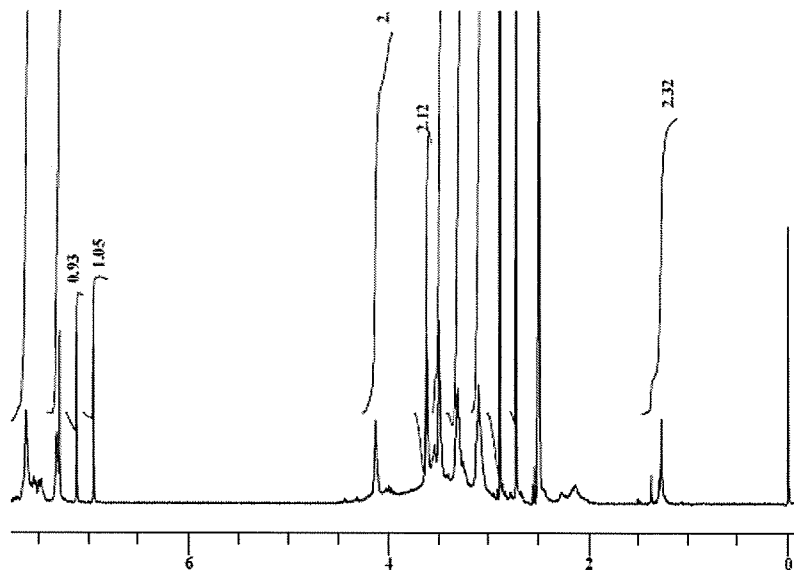


Fig. 2-5-09 化合物 10 の ¹H-NMR

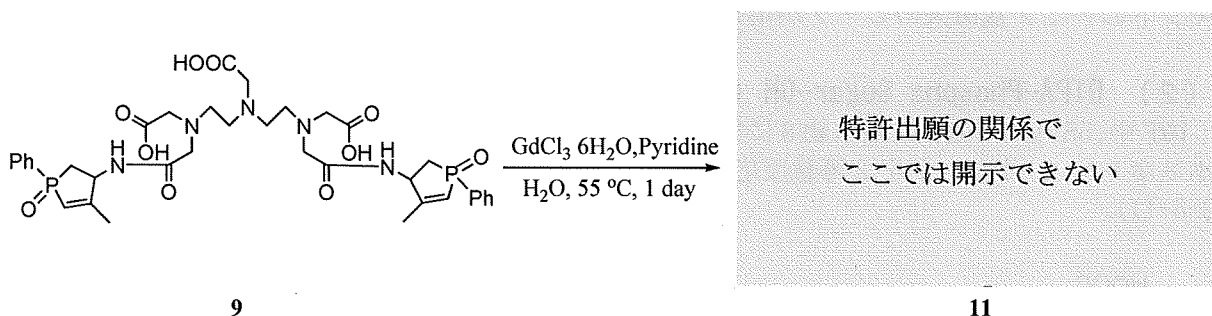
Fig. 2-5-09 の ¹H-NMR スペクトルより、2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-フェニル-2-ホスホレン 1-オキシドのアミノ基由来のピークが消えたことを確認した。

2-5-2-3 Gd 錯体の合成

2-2-2 において合成した配位子へのガドリニウムのキレーションを行うことで目的の Gd-DTPA リン糖錯体を 80 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。

(1) Gd-DTPA-Phospha Sugar (Gd-DTPA-PS) の合成

水中、55 °C でピリジンに触媒として化合物 9 と塩化ガドリニウム(III)六水和物を反応させることで化合物 11 を収率 89.2 % で合成した(Scheme 2-5-12)。



Scheme 2-5-12 Gd-DTPA-PS11 の合成

化合物 11 の構造は、MS スペクトルにおいて化合物 11 から水分子 16 を引いた分子イオンピークが確認(Fig. 2-5-10)されたことにより同定した。

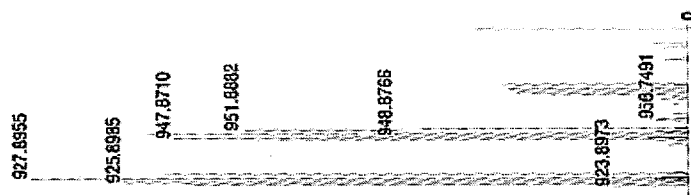
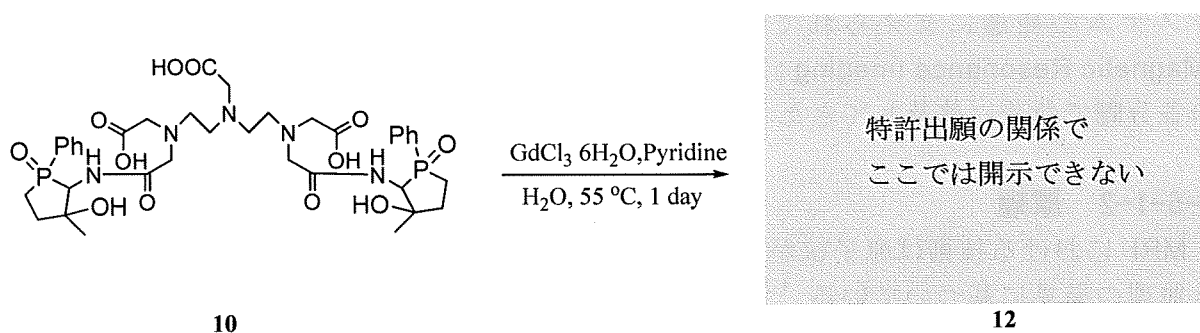


Fig. 2-5-10 化合物 11 の MS

(2) Gd-DTPA-Phospha Sugar-OH (Gd-DTPA-PS-OH) の合成

水中、55 °C でピリジンを触媒として化合物 10 と塩化ガドリニウム(III)六水和物を反応させることで化合物 12 を収率 91.2 % で合成した (Scheme 2-5-13)。



Scheme 2-5-13 Gd-DTPA-PS-OH12 の合成

化合物 12 の構造は、MS スペクトルにおいて化合物 12 から水分子 16 を引いた分子イオンピークが確認 (Fig. 2-5-11) されたことにより同定した。



Fig. 2-5-11 化合物 12 の MS

2-5-3 参考文献

- 1) L. D. Quin, J. P. Gratz, and T. P. Barket, *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 1034.
- 2) マクマリー有機概説, 2000, 14.
- 3) 山本嘉則, 有機化学 基礎の基礎 100 のコンセプト, 1997, 144-145.
- 4) C. F. Gerald and A. M. Urbano, *J. Magn. Reson.*, 13, 401(1995).

2-6 Gd-DTPA を基本骨格とする新規 MRI 造影剤の合成および評価

青木 峻

2-6-1 概要

2-6-1-1 背景

核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance ; NMR) は 1946 年 Bloch と Purcell によって発見され、当初は分子構造や、拡散現象、および血流測定などの研究のため非画像的に用いられていた^{1,2)}。しかし、1971 年に Damadian がラットの腫瘍におけるプロトンの緩和時間が正常組織におけるプロトンのそれと比較して長いことを報告したことから、核磁気共鳴による画像化が本格的に始まった^{1,2)}。次いで 1973 年に Lauterbur が傾斜磁場を用いたパルス NMR 技術とフーリエ変換法に基づく画像編成法を用いて物体の断層像が得られることを示した^{1,2)}。1970 年代後半には、高速コンピューターシステムの発達に支えられて生体内の画像化が可能となり、核磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging ; MRI) として発展を遂げ、1980 年代になって臨床医学の各分野で急速に普及してきた^{1,2)}。

2-6-1-2 原理

MRI における技術は原子核が磁場により検出される磁気モーメントを有するという原理の発見に基づいている¹⁻³⁾。磁場中に核を置くと核自体は磁場の方向と同方向、あるいは逆方向のいずれかに磁気モーメントを整列させる 2 つの様式で配列する。磁場と逆方向に整列する核 (いわゆる β スピン核) は磁場と同方向に整列する核 (いわゆる α スピン核) よりも高エネルギーである。 α スピン核と β スピン核との間のエネルギー差は印加した磁場の強度に直接比例する。このエネルギー差を測定するために核を電磁波に曝す。低エネルギー α スピン核は電磁波を吸収し、磁場と逆方向にフリップ (flip) して高エネルギー β スピンとなる。共鳴周波数として知られている吸収波は、 $(\beta - \alpha)$ エネルギー差に対応する周波数 ($\Delta E = h\nu$) を示す。あるいは、高エネルギー β スピン核または非整列核は、電磁波の放出を伴って低エネルギー α スピン状態に緩和し得る。任意の核に対する共鳴周波数および緩和速度 (MRI では緩和速度 ($1/T_1$) について測定する。ここで T_1 は非整列核が緩和するのに要する時間である。) の両方とも、核を取り巻く磁気環境に依存する。例えば、堅固に固定化された (または局在化した) 電子軌道内の核は外部磁場から遮断され、そしてその結果としてより弱い固定化された電子軌道内の核と比較してより小さい α スピンと β スピン核間のエネルギー差 ($\Delta E' = \beta' - \alpha'$) を有する。さらに他の常磁性核の近傍に位置する核はこのような緩和機構が得られない核よりも速く緩和し、かつ高い緩和速度を有する^{2,3)}。

診断的 MRI における情報源として最も一般的に使用されるのは水のプロトンにおける核磁気共鳴緩和速度の差である。水は生体内の軟組織中に偏在して見出される。水の水素原子は解離平衡により常磁性核 (プロトン) を有し、この常磁性核は共鳴周波数に曝されて緩和速度測定されると、それらの身体的微細環境に関して直線的な情報を提供する^{2,3)}。次いで、この情報はコンピューター技術により処理されて詳細な解剖学的画像が得られる。これらの画像を検査することにより、存在する疾病または異常細胞、外傷および骨折、あるいは他の機能不全の存在が示される。驚くべきことではな

いが、腎臓等の特定の組織における MR 画像化は他のものよりも困難である。これは低いコントラストを生じる任意の数の因子に起因し、その結果得られる MR 画像の解像度が不完全であるためである⁴⁾。

2-6-1-3 MRI の現状と問題点

近年の臨床画像診断の進歩は著しく、X 線 CT (Computed Tomography ; コンピューター断層撮影)、超音波画像診断、MRI (磁気共鳴画像) 診断、シンチグラフィ等、実に様々な画像診断法が全身のほぼ全ての分野に用いられている。さらに、それらの画像診断法に適した各種造影剤が開発され、それらの有用性が報告されている³⁾。

その中でも、特に体の断層画像を撮影するのに用いられている手法として X 線 CT と MRI の二種類が挙げられる。以下に、これら二種類の違いについて記述した。

1. 最も大きな違いとして X 線 CT は X 線を用いて画像を得るため、放射線による被曝の危険性がある。しかし、MRI は磁石による強い磁場とラジオ波の帯域に属する電磁波を用いて画像を得るため、心臓ペースメーカー装着者、脳動脈瘤クリップのような体内に強磁性体を有する人以外に危険性はない。
2. X 線 CT は体軸に垂直な断面の画像を得ることを得意とする。それに対し、MRI は縦、横、斜め等任意の方向からの断面の画像を自由に得ることができる。また、MRI は骨や空気による影響を受けないため、頭蓋骨に囲まれた脳や脊髄等の画像でさえも得ることができる。
3. MRI は造影剤を用いなくても主な血管の画像を得ること (MRA ; Magnetic Resonance Angiography) が可能である。
4. MRI は一般的に X 線 CT に比べて機器が高価であり、検査にも時間がかかることが欠点である。

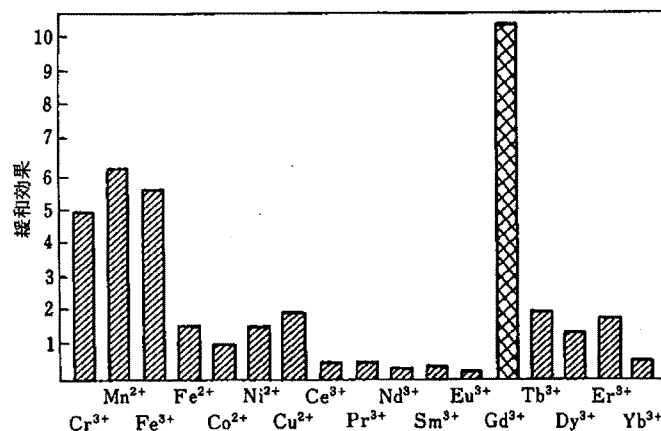
このような理由から、現在では MRI は臨床医学における最も有用な診断手段の一つにまでなった。

2-6-1-4 MRI 造影剤

MRI は上記の原理のために造影剤を用いなくても主な血管の画像を得ることが出来るが、特定の組織では低いコントラストのため MR 画像を得ることが困難であるといった問題を解決するために造影剤を用いている。典型的には、造影剤はその近傍の水におけるプロトンの緩和速度を変化させうる常磁性金属イオンを含む。金属含有 MRI 造影剤を患者に投与すると、造影剤は患者の代謝および排泄経路に依存して種々の器官により化学的あるいは物理的に吸収 (反応または吸着) される。吸収されると造影剤は、それが残留する器官または組織中の水におけるプロトンの緩和速度を変化させる。したがって、その器官または組織の MR 画像はより低濃度の常磁性試薬を含むかまたは全く含まない隣接組織に比較して増強された造影を達成する。このように、造影剤の多くは常磁性体による MR 信号への強い影響^{5,6)}を利用したものである。

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 造影剤として 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ガドリニウム (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り、MRI 画像上では造影剤の存在部位の輝度が上昇し白く光る⁹⁾。緩和率に寄与する因子として、Gd 錯体に結合した水分子の数、水分子とバルク溶液との交換速度、7 個の対電子の緩和時間、および溶液中での造影剤の回転相関時間が挙げられる¹⁰⁾。Gd によるプロトン緩和時間の短縮は、その対電子および隣接する水におけるプロトンの間の双極子相互作用によって仲介され、Gd の磁気双極子の作用は、これらのプロトンからのその距離の関数として、緩和時間を非常に急速に低下する¹⁰⁾。これらの理由から Gd イオンの緩和促進効果を他の常磁性金属イオンのそれらと比べると、2 倍近い大きさを持つことがわかっている (Fig. 2-6-01)⁸⁾。



T₁ に及ぼす常磁性金属イオンの効果(日本シェーリング(株), 薬剤師用基礎情報集, マグネビスト[®](1988)p. 13)

Fig. 2-6-01 T_1 に及ぼす常磁性金属イオンの効果

しかし、Gd を含めた大部分の常磁性金属は急性毒性を有しているため、常磁性金属の無機塩は造影剤としては備えるべき機能が不十分であり、毒性のために使用できない。この問題の解決方法は有機キレートリガンドを使用することである¹¹⁾。金属との錯体形成により、有機キレートリガンドは遊離の毒性金属の放出を防止し、かつ非毒性常磁性担体として作用することによりプロトン緩和を増強する。有効であるためには MRI 造影剤 (常磁性金属-リガンド錯体) はいくつかの条件を満足しなければならない¹¹⁾。低い毒性のためには、それらは毒性金属の放出が妨げられるように安定であり、かつ高い錯体生成定数を有しなければならない。実施面の観点からは、それらは患者への投与を容易にするに十分な水に可溶性でなければならない。そして、クリアな MR 画像を得るためには、それらは溶液中の水におけるプロトンの緩和速度を効果的に増強し得なければならない。効率は一般的に緩和性について測定され、これは mM (mmolar ; mmol/dm³) の単位で測定した常磁性錯体の濃度当りにおける緩和速度の増加として定義される。

最近では特定の組織、臓器を標的にするために様々な常磁性金属-リガンド錯体が設計され、合成されている¹²⁾。中でも米食品医薬品局(FDA)に認可された Gd-DTPA (Magnevist) は最も早期に発見された MRI 造影剤であり、高い錯生成定数 ($10^{22.1}$) を持つ安定した錯体を形成し、生体に対する安全性の高い錯体であることから、現在 MRI 造影剤として最も広く使用されている¹³⁾。Gd-DTPA やその環状化合物 Gd-DOTA の誘導体の合成、そしてそれら化合物の MRI 造影剤としての有用性を報告する論文も数多くある^{4,14-19)}。それらの構造と誘導体については代表例を以下に示す (Fig. 2-6-02)。

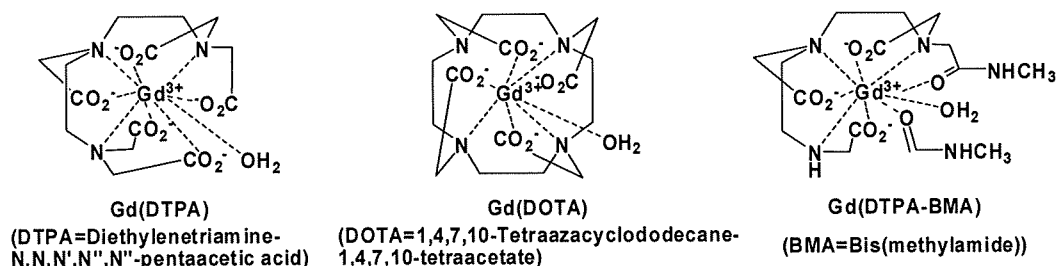


Fig. 2-6-02 既存 MRI 造影剤の構造

しかし、これらの造影剤には臓器特異性がなく、また低分子であり血管透過性が高いため、投与された後、体内に均一に分布し希釈されてしまう。そのため体内のスクリーニングの目的には適しているが狭心症や心筋梗塞のような虚血性心疾患への適応において、虚血部のみを画像化する場合のように特定の臓器または組織を画像化する鑑別診断の目的には適していない。やむを得ずそのような診断を行なう場合は多量の Gd-DTPA を使用することになる。また Gd-DTPA は静脈内に投与することで用いられるが、血漿から尿中への排出が速いので、毒性は低いが、生体中で一部解離して Gd が放出される可能性がある。実際授乳中被験者で母乳中に Gd が検出されたという報告もある¹¹⁾。また、従来の MRI 用造影剤では、生体内で異物として認識され、細網内皮系 (Reticuloendothelial System ; RES) による貪食作用を受け、十分な標的指向性が得られなかった。そのためコントラストに優れ、且つ正常組織等の造影が必要のない部位では造影せず腫瘍や特定臓器のみで造影させることを可能とするような高機能 MRI 造影剤が求められている²⁰⁻²⁵⁾。そこで昨今では標的部位および臓器に速達させるための手段として、モノクロナール抗体、ペプチド類、多糖類およびリポソームなどを用いた MRI 造影剤が開発されている。しかし、これら既存の MRI 造影剤は比較的高濃度に局在化する必要があり、実用的な標的指向性造影剤は未だ存在していないのが現状である。

2-6-1-5 糖による組織選択性について

細胞や組織にトラブルが生じると、その周囲の毛細血管は白血球等の免疫細胞を呼び込むために、血管内皮細胞間の隙間を広げる。それと同時に、血管内でレクチンという糖鎖認識タンパク質を作り、血管の内側に突き出す。免疫細胞は、このレクチンに捕らえられ、隙間の周辺を転がり、毛細血管の隙間に入り込み、患部に到達する、これを利用し、ドラッグデリバリーシステム (DDS) では免疫細胞が有している糖鎖を模倣したものをリポソーム等に修飾し、薬を包み込むことで目的とする疾患に効率的

に取り込ませる研究が行われている²⁶⁾。

ところが単純な単糖や二糖、および一部を化学変換した糖鎖であっても、糖鎖構造に応じた特徴的なターゲット信号を認識する機能が発現されることが明らかにされてきた。例えば、肝臓の表面にはアシアロ糖タンパク質レセプターが存在し²⁷⁾、これは糖タンパク質の特異的な糖鎖を認識する²⁸⁻³⁰⁾。グルコース³¹⁾をはじめ、ガラクトース^{32,33)}、マンノース^{34,35)}、またラクトース³⁶⁾等といった肝臓に対する糖について糖鎖認識に関する研究がなされている。

2-6-1-6 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. 2-6-03)。

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^{37,38)}。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³⁹⁾。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. 2-6-04)⁴⁰⁾。しかしながら、これらの Gd 錯体は新規 MRI 造影剤としてのポテンシャルを有しているにも関わらずそれぞれの比較がなされていなかった。

そこで、本研究では Gd-DTPA 糖錯体および 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分子構造の違いが 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。