

る機能基を推定することができた。第3年度には、DEN-OHを別途合成する。カテゴリ-1のGd-DTPA-糖錯体から優れた造影効果を示す化合物の構造と-活性相関を解析し、標的化合物の絞り込みができ、構造の最適化および造影効果の最適化を行った。今後の研究ステージの加速が可能である。(総括研究報告の該当する章を参照)

- ⑦ 生体内分子認識：動物実験における *in vivo* 評価、あるいは *in vitro* 評価に於ける造影剤としての効果を異なった媒体中で行った。また放射性Gdあるいは、電気泳動法による生体内分子認識について検討した。結果としては、最終的な決定はできないが、アルブミン認識の可能性が示唆された。  
(総括研究報告の該当する章を参照)
- ⑧ 安全性試験：候補化合物である、DEN-OHおよびGd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH)について行った結果は、安全性に問題はなかった。最終年度は、Gd-DTPA-Xについての安全性試験を実施した。全てのサンプルに於いて安全性に問題はなく、前臨床試験前データの収集が出来た。(総括研究報告の該当する章を参照)
- ⑨ 規格及び試験方法：実用化するプロセスにおいて必要な規格及び試験方法を検討した。
- ⑩ 臨床評価：コーディネータあるいは臨床経験者あるいは、医師等のアドバイスの必要性があると思われる。

#### D. 考察

平成19年度～21年度までの開発研究により、「青島サンプル」{Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH)の誘導體(DEN-OH)}が、肝細胞がんの描出にベストの結果を与え

た。この「青島サンプル」の別途合成により、「小川サンプル」{Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH)}を調製したが、「青島サンプル」の造影効果には及ばなかった。

「青島サンプル」の復刻

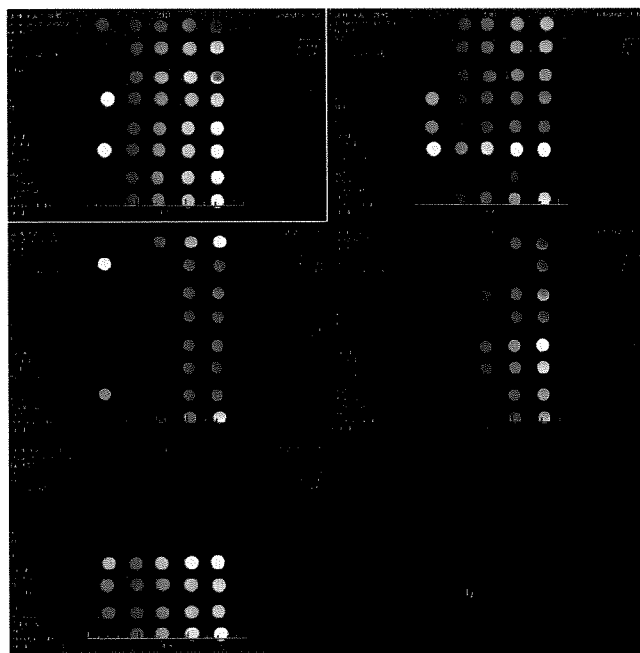


Fig. 6 Various DEN-OH prepared under different hydrolysis conditions.

版が、青木により調製された。「青木サンプル」も「青島サンプル」の肝細胞がん描出画像には及ばなかったが、「小川サンプル」よりもはるかに鮮明な画像を描出した。博士研究員等の「青島サンプル」の再現実験では、Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OAc)の加水分解を、アルカリ濃度、温度、加水分解時間、等のファクターを変化させて行い、様々な条件下で様々なDEN-OH誘導體を調製した。その *in vitro* 評価結果を、Fig. 6に示す。

Fig. 6に示された結果(計測値は特許の都合により省略)から、非常にきれいに調製された「小川サンプル」{Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH)}はグルコース残基が血管内生体分子を認識してGd-DTPAをは

るかにしのぐ造影効果を与えることが明らかになった。しかし、「青島サンプル」は dendrimer-outer shell の糖のみによる血管内生体分子認識では説明できない強い分子認識と MRI 画像描出能力を備えていることも明らかで、平成20年度の研究では「青島サンプル」の構造解明に未解明の課題を残した。いずれにしても、肝細胞がんの描出は、対称型および非対称型の Gd-DTPA-糖錯体が Gd-DTPA 自身と比較すると明らかに低濃度でがんの描出ができることが明確となった。

Gd-DTPA-EDA-AS1-1Glc(OH) は *in vivo* 評価に於いて、がん化ラットの 1 mm 程度の小さながんの描出に成功した。

シュガーボール dendrimer 型 Gd-DTPA-糖錯体の構造を持つ様々な Gd 錯体を合成し、それらの *in vitro* 評価を行った。その結果、Gd-DTPA-X-誘導体（詳細な構造は、特許の関係で表示できない。）の血清中での緩和率  $r_1 = \text{約 } 24 \text{ [s}^{-1} \cdot \text{mM}^{-1}]$  を筆頭とする、MRI 造影剤として幾つかの有望な Gd-DTPA-糖錯体を開発した。

また、MOE による構造-活性（緩和率  $r_1$ ）相関、Docking Simulation から、「青島サンプル」を越す MRI 造影剤の開発の可能性が示唆された。

これらの研究結果並びに考察の詳細については、対応する各章を参照されたい。

## E. 結論

平成19年度～21年度（3年間）の研究では、次のことが明らかになった。

(1) 「青島サンプル」は、今までに調製された Gd-DTPA-糖構造の dendrimer 型の新規な造影剤としては、最高の血管描出能および肝細胞がん描出能を備えている。この造影剤の構造は Gd-

DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) ではなく、Gd-DTPA-DETA-D2-nGlc(OH) の誘導体の更なる誘導体と推察される。（推定構造は、特許の為に明示できない。）

- (2) 「小川サンプル」は糖に保護基の導入無しに、短経路により高収率で化学合成された。このサンプルによる血管造影および肝細胞がん描出能は「青島サンプル」との比較において及ばないが、かなり鮮明な MRI 画像を描出した。この造影剤の構造は Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) である。また、この合成方法により、様々な Gd-DTPA-糖錯体の誘導体・類似体の合成ができ、それらの *in vitro* および *in vivo* 評価を行った。
- (3) 「青島サンプル」の非常に長い体内貯留性を改良するため、更に構造と活性相関を解明するために、様々な構造 Gd-DTPA-糖構造をもつ Gd 錯体を調製した。また、その *in vitro* 及び *in vivo* 評価を行った。その結果は、特許等の関係で本報告書では記述できない。
- (4) (1)～(3)の結果から、「青島サンプル」の再現性の良い加水分解反応条件の設定が難しいことが示唆された。「青島サンプル」の復刻には更なる研究が必要である。また、Gd-DTPA-DETA-D2-4Glc(OH) をはじめ、様々なシュガーボール dendrimer 型 Gd-DTPA-糖錯体誘導体が創製された。それらの *in vitro* および *in vivo* 評価により、Gd-DTPA-X の基本構造の Gd 錯体が最高の縦緩和率  $r_1$  を与え、シュガーボール dendrimer 型 Gd-DTPA-糖錯体構造の絞り込みの作業に非常に有効な情報が得られた。

これらの研究成果は、第2ステージ以降の研究推進に当たって非常に大きな価値のある結果である。

- (5) 平成21年度までの開発研究によって、

1 mm程度の小さな肝細胞がんが、低濃度のGd-DTPA-糖錯体誘導体により描出された。

(6)平成19年度に調製されたサンプルAおよびサンプルBは、単回投与による急性毒性試験で特に問題のある毒性を示さず、安全なMRI造影剤であることが示された。平成20年度及び平成21年度のサンプルに対する安全性試験の結果は問題は無い。この研究により、前臨床試験前のデータの収集ができ、臨床試験に移行可能となった。

## F. 健康危険情報

Gd-DTPAは、特に、腎臓疾患の患者に於けるガドリニウムの筋肉への堆積による腎性全身性線維症 (Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF)) という症状を起こすと言う危険情報がある。しかし、本開発研究が目指すGd-DTPA-糖誘導体錯体は感度が高く、低濃度で鮮明なMRI画像を描出することができ、NSF問題の解決にもなるGd錯体が開発できると思われる。

## G. 研究発表

### 1. 著書・論文(詳細はデータ集を参照)

- [1] Yamashita, Mitsuji, et.al., "Preparation, Structure, and Biological Property of Phosphorus Heterocycles with a C-P ring System", in *Top Heterocyclic Chemistry Series Vol. 8 (Bioactive Heterocycles II)*, ed. by Shoji Eguchi, Springer, Germany, 2007, published on line.
- [2] Yu, G., Yamashita, M., et.al., "A glycosylated complex of gadolinium, a new potential contrast agent for magnetic resonance angiography?", *Bioorganic & Medicinal C*

*hemistry Letters* (2007), 17(8), 2246-2249.

- [3] Satoru Ito, Mitsuji Yamashita, et.al., "Preparation and characterization of phospholanes and phosphasugars as novel anti-cancer agents", *Heterocyclic Communications*, 15, 23-30 (2009).
- [4] Satoki Nakamura, Mitsuji Yamashita, et.al., "Development and pharmacologic characterization of deoxybromophosphasugar derivatives with antileukemic activity", *Investigational New Drugs*, 2009.3. (Web)
- [5] Junko Yamashita, Mitsuji Yamashita, et.al., "R & D of Novel Medicinal Materials for Curing Cancer: Sugar Modified Gd-DTPA MRI Contrast Agents and Phosphasugar Anti-Cancer Agents", *J. Automation, Mobile Robotics & Intelligent Systems*, 3(4), 80-83 (2009) (Web on line).
- [6] Masaki Sugiyama, Mitsuji Yamashita, et.al., "Synthesis and Evaluation of Novel MRI Contrast Agents of Chemically Modified Gd-DTPA Complexes with Sugars", *J. Automation, Mobile Robotics & Intelligent Systems*, 3(4), 191-194 (2009) (Web on line).
- [7] Satoki Nakamura, Mitsuji Yamashita, et.al., "Development and pharmacologic characterization of TMP/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 derivative s, 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" *European Journal of Medicinal Chemistry*, (2010), in press.
- [19] Arigala Uma Ravi Sankar, Mitsuji 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 (Flowa)", 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-C-XV)*, 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 Early Finding and Curing Cancers; Syntheses and Evaluation of Anhydro- and Deoxybromo-phospho Sugar or Epoxy- and Bromo-Phospholanes for Leukemia Cells", *24th international Carbohydrate Symposium (ICS2008)*, 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-tumo

- r Agents with Phospha 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 Phospha 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—ブromo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romo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-D1Glc(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 MRI 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 P REPARATION OF DEOXYBROMOPHOSPHA S UGAR ANALOGUES AND *IN VITRO* EVALU ATION AS ANTI-TUMOUR AGENTS”, 15<sup>t</sup> <sup>h</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: SYNTH ESIS AND EVALUATION OF *DEOXYBROMO -PHOSPHA* SUGARS FOR ANTI-TUMOR AG ENTS”, 22<sup>nd</sup> International Congress on Heterocyclic Chemistry (ICHC-2 2): August 2-7, 2009, St. John’ s, Newfoundland and Labrador, CANADA
- [24] J. Yamashita, M. Yamashita, et. al., ” R & D of Novel Medicinal Ma terials for Curing Cancer: Sugar Modified Gd-DTPA MRI Contrast Age nts and Phospha Sugar Anti-cancer Agents”, 8th Inter-Academia 2009 (IA 2009) , September 14-16, 200 9; Kazimierz Dolny, Poland.
- [25] Masaki Sugiyama, et. al., “Synt hesis and Evaluation of Novel MRI Contrast Agents of Chemically Mo dified Gd-DTPA Complexes with Sug ars”, 8th Inter-Academia 2009(IA 2009) ,September 14-16, 2009; Kaz imierz 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 - D T P A 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] 新規なデンドリマーおよび造影剤

##### 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 derivatives 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



## (資料) 研究代表者・研究分担者・研究協力者一覧

### 平成 19 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

阪原 晴海 浜松医科大学 医学部 放射線医学 (教授)  
竹原 康雄 浜松医科大学 医学部 放射線医学 (准教授)  
藤江三千男 浜松医科大学 機器センター 構造解析 (技術職員)  
掛澤 俊英 静岡県工業技術研究所 浜松工業技術支援センター  
機械材料科 (科長)

#### 研究協力者

間賀田泰寛 浜松医科大学 光量子医学研究センター (教授)  
作佐部太也 藤田保健衛生大学 医療科学部 (准教授)  
田中 康隆 静岡大学 工学部 物質工学科 (准教授)

西脇 州 コニカミノルタエムジー株式会社 医療事業推進室  
三浦 紀生 コニカミノルタテクノロジーセンター株式会社  
材料技術研究所

Valluku Krishna Reddy 財団法人 医療機器センター (研究員)  
Arigala Uma Ravi Sanker 財団法人 医療機器センター (研究員)

Bitragunta Siva Kumar 静岡大学 工学部 物質工学科 (研究員)  
於 剛 静岡大学 イノベーション共同研究センター (研究員)  
小川 圭介 静岡大学 工学部 物質工学科 (研究員)  
尾崎 伸久 静岡大学 大学院工学研究科 (修士課程 2 年)  
青木 峻 静岡大学 大学院工学研究科 (修士課程 1 年)  
杉山 雅紀 静岡大学 工学部 物質工学科 (4 年)  
水野紗耶香 静岡大学 工学部 物質工学科 (4 年)

## 平成 20 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 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 沼津高等工業専門学校 (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

三浦 紀生 コニカミノルタテクノロジーセンター株式会社  
先端材料技術研究所 (シニアリサーチャー)

Arigala Uma Ravi Sanker 財団法人 医療機器センター (研究員)

Bitragunta Siva Kumar 静岡大学 工学部 物質工学科 (研究員)

於 剛 静岡大学 イノベーション共同研究センター (研究員)

青木 峻 静岡大学 大学院工学研究科 (修士課程 2 年)

杉山 雅紀 静岡大学 大学院工学研究科 (修士課程 1 年)

岡田 真吾 静岡大学 工学部 物質工学科 (4 年)

舘 健太郎 静岡大学 工学部 物質工学科 (4 年)

## 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)

(資料) 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-D2-4Ph (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 (150H) (50Ac)	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D-4Glc (150H) (50Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc (130H) (70Ac)	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D-4Glc (130H) (70Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc (110H) (90Ac)	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D-4Glc (110H) (90Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc (100H) (100Ac)	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D-4Glc (100H) (100Ac)
Gd-DTPA-DHMTA-D2-4Glc (60H) (140Ac)	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D-4Glc (60H) (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) 2HBA1d	Gd-DTPA-Bis (hexamethylene) triamine-D-2Glc (OH) 2 (2-hydroxy-benzaldehyde)
Gd-DTPA-DETA-D2-2HBA1d	Gd-DTPA-Diethylenetriamine-D-2 (2-hydroxybenzaldehyde)
Gd-DTPA-Sper-AsD1-2Glc (OH)	Gd-DTPA-Spermidine-AsD-2Glc (OH)

(資料)

## 厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進 研究事業)総括研究 報告書(平成 21 年度)緒言

厚生労働科学研究費 3 年間(平成19年度～平成21年度)の研究計画及び研究成果の  
纏めと今後の課題・計画)

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進 研究事業)

研究課題名(課題番号)：がんを安全・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 dendリマー型新規MRI造影剤の開発研究(H19-ナノ一般-015)

研究代表者 山下光司

### 1. 緒言

#### 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 dendリマー型新規 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て、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、糖に依って生体内（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、シュガーボールデンドリマー型 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に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、シュガーボールデンドリマー型 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デンドリマー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  $r_1 \geq 30$  [ $s^{-1}mM^{-1}$ ] (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 dendrimer 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。

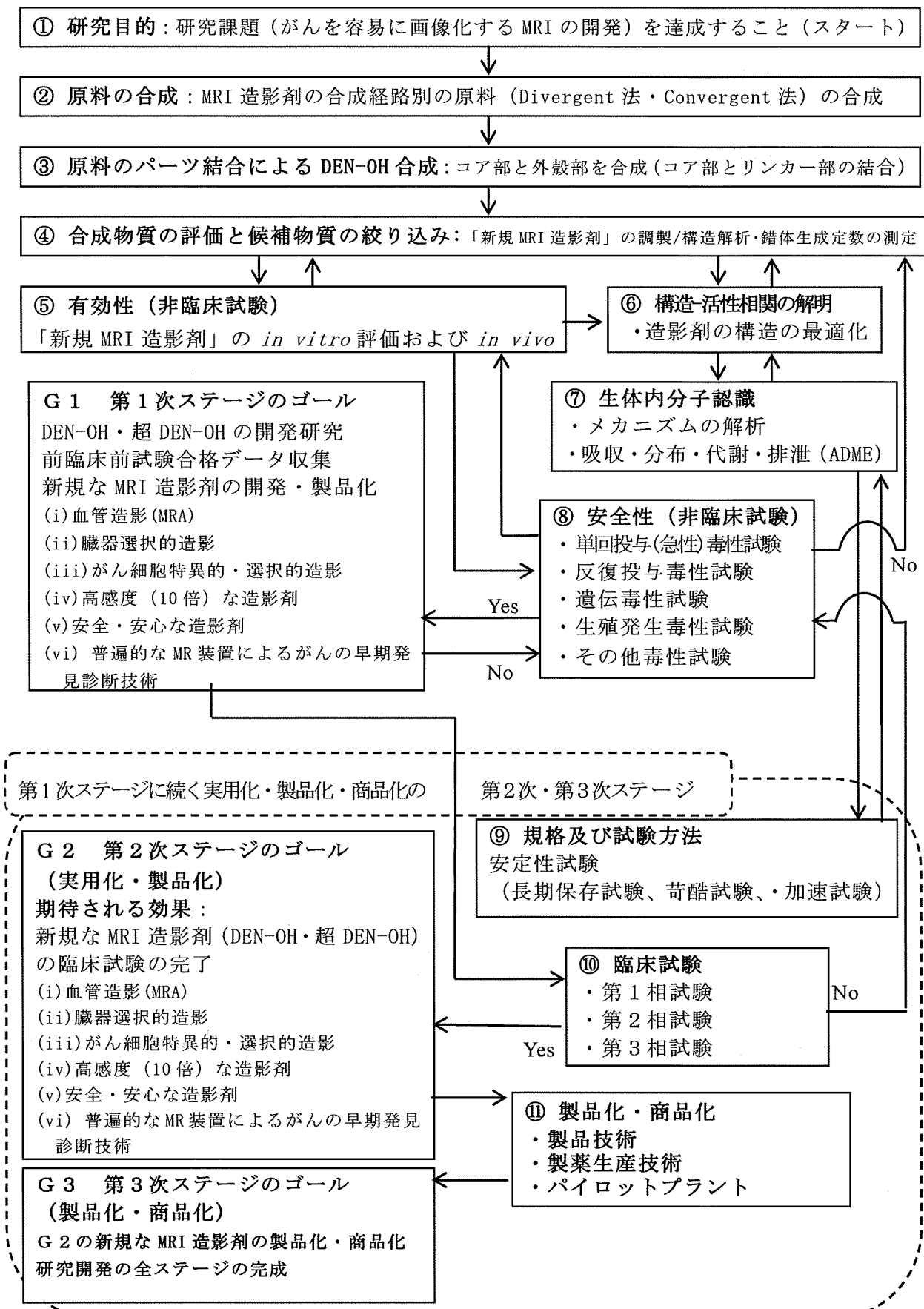


Fig. 1-01 開発研究のスキーム

### 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。

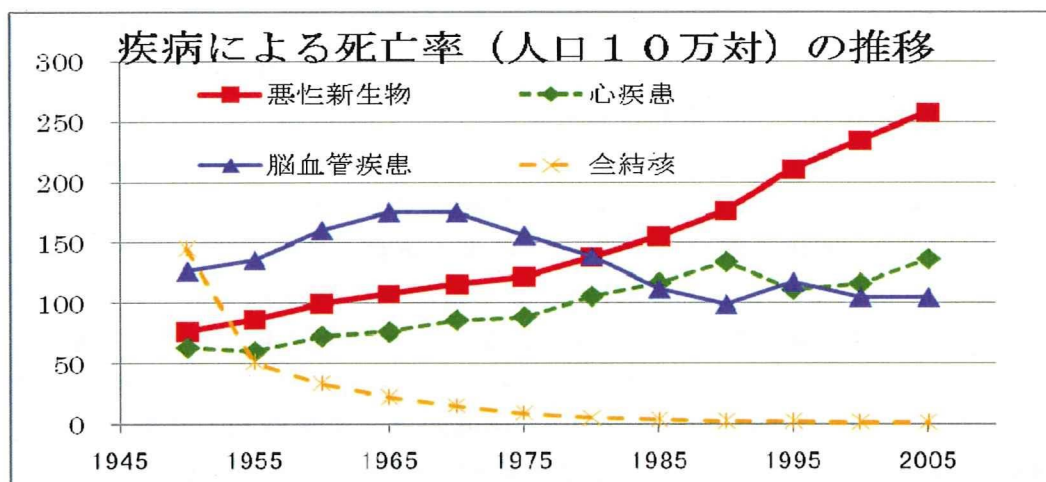


Fig. 1-02 疾病による死亡者（人口10万人当たりの死者数）の推移の傾向

### 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デンドリマー型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-TDPA 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、「マグネビストの  $r_1 = 3.5 [s^{-1} \cdot mM^{-1}]$  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。

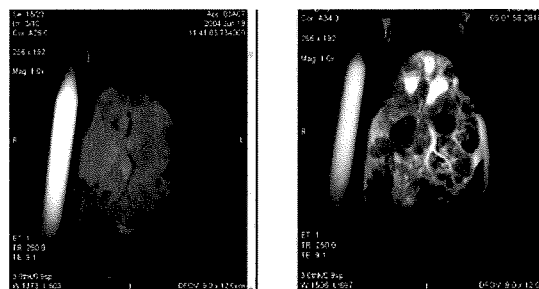


Fig. 1-03 MRI 画像の比較  
造影剤: Gd-DTPA (左)、DEN-OH (右)