

新規な低毒性 MRI 画像診断薬の開発と局所構造解析 Development and Structure Analysis of Novel Low-Toxic MRI Imaging Agents

高谷 光^{a,b}, 福井 貞之^a, 清家 弘史^a, 笹野 大輔^a, 磯崎 勝弘^a, 中村 正治^a
Hikaru Takaya^{a,b}, Sadayuki Fukui^a, Hirofumi Seike^a, Daisuke Sasano^a, Katsuhiko Isozaki^a,
Masaharu Nakamura^a

^a京都大学化学研究所附属元素科学国際研究センター, ^bJST さきがけ
^aKyoto University, ^bJST PRESTO

核磁気共鳴画像診断 MRI (Magnetic Resonance Imaging) は画像化の対象となる核種が多いため適用範囲が広く、現代医療に不可欠な非侵襲診断技術である。従来から MRI 画像診断に用いられてきたガドリニウム (Gd) 錯体では、体内環境において錯体から毒性の強い Gd^{3+} イオンが乖離・溶出することによって重篤な副作用を生じることが問題となっている。本提案課題では低毒性でかつ高い画像コントラストを与える新規な MRI 造影剤の開発を目的として、金属イオンと強固に結合する新規な NHC (N-Heterocyclic Carbene) カルベン配位子を有する錯体の合成および溶液構造の決定を行った。

キーワード : EXAFS, Gd 錯体, MRI 造影剤, NHC 配位子

背景と研究目的 :

非侵襲可視化技術は現代医療に不可欠な診断手法である。特に核磁気共鳴画像診断 (MRI) は画像化が可能な核種が多いため診断対象範囲が広いだけでなく、陽電子画像診断 PET (Positron Emission Tomography) や単一光子放射断層撮影 SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) 等の診断技術の様に扱いの難しい放射性同位体を必要としない優れた手法である。しかし、最近になって MRI 画像診断に用いるガドリニウム (Gd) を含む造影剤に強い毒性があることが問題視されるようになり、低毒性で画像化効率の高い新しい MRI 造影剤の開発が急務となっている。そこで、我々は低毒性でかつ高い画像コントラストを与える新規な MRI 造影剤の開発を目的として、金属イオンと強固に結合する新規な NHC カルベン配位子を有する NHC 錯体を合成し、BL14B2 における XAFS (X-ray Absorption Fine Structure) 測定によってその溶液構造の決定を行った。

図 1 に示す様に従来まで MRI 試薬として用いられてきた Gd 錯体は体内で酵素による分解代謝を受けやすいカルボン酸やアミド構造を主体としたキレート配位子を用いているため分解によ

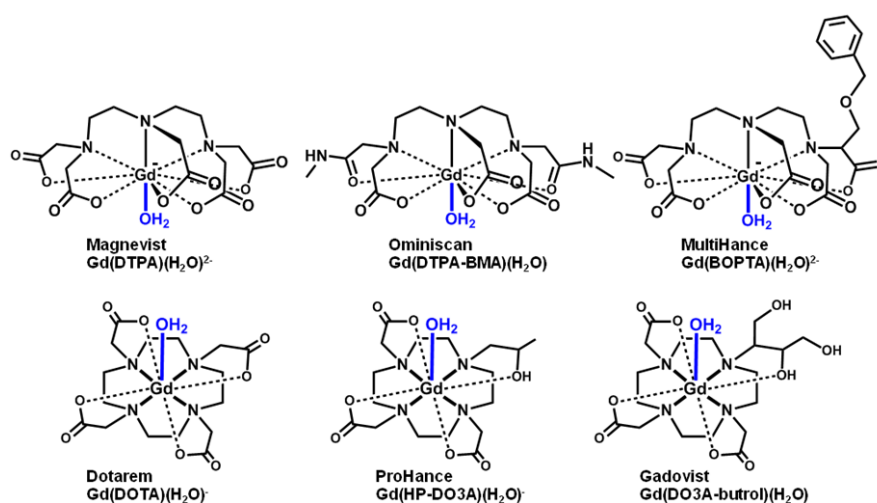


図 1. 従来型の Gd 含有キレート造影剤

てガドリニウムイオン (Gd^{3+}) が体内に流出し非常に重篤な副作用を示す。また、これら従来型の Gd 造影剤は Gd が本来持っている 9 個の結合点のうち 8 個までをキレート配位子との結合に利用する構造となっているが、そのために造影効果を生み出す水分子 (H_2O : 配位自由水) が 1 分子しか配位できないという問題がある。申請者らこの様な問題を克服すべく代謝を受けにくく、また Gd との結合力の強い炭素 (C) もしくは窒素 (N) 結合型のキレート分子を用いることで代謝分解による Gd イオンの流出を防ぎ、また同時に結合点を減らすことによって配位自由水の増大による高い造影効果を実現できると考え、新規な NHC 配位子 SIPy 1 (Saturated Imidazolium Pyridine) およびこれらを配位子とする Gd 錯体の合成を目的とした研究を行った (図 2)。本申請課題では Gd 錯体のモデル分子として合成したロジウム (Rh) を中心金属に有する新規錯体 $SIPy_2Rh_2Cl_4$ 3 の構造を明らかにする目的で BL14B2 において EXAFS (Extended X-ray Absorption Fine Structure) 実験を行った。

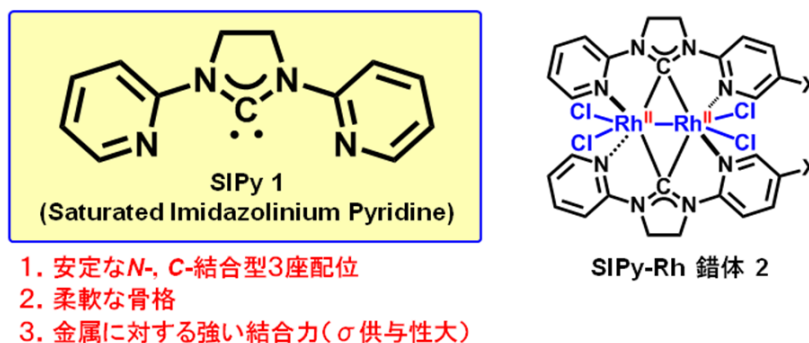


図 2. 新規な NHC 配位子 (SIPy) と SIPy 錯体の構造

実験：

Gd 造影剤の合成ルートを検討する目的で、支持配位子 (SIPy) と種々の金属化合物の錯体形成について詳しく調べた。その結果、図 2 に示した様に 2 個の Rh 中心を 2 個の SIPy 配位子が挟み込むように配位子した新規な二核ロジウム錯体 $SIPy_2Rh_2Cl_4$ 2 が得られた。錯体 2 ではロジウム-炭素結合およびロジウム-窒素結合を介した強固な 3 座配位構造が形成されている。本提案課題では SIPy-Gd 錯体のモデル錯体であり単結晶 X 線構造 (図 3-1) の得られている錯体 2 の水溶液について EXAFS スペクトルを測定し、溶液状態における局所構造解析を行った。

イオン交換水に溶解した $SIPy_2Rh$ 2 の 0.05M 溶液を、アルゴンガス気流下において光路長 1.0 mm の石英セルを加工して 7 mmφ のテフロン膜製窓 (膜厚 0.01 mm) を取り付けた専用測定セルに封入したものをサンプルとした。BL14B2 の QXAFS (Quick XAFS) プログラムを用いて透過法によって Rh-K-edge の XAFS 測定を行った。

結果および考察：

図 3-2 に Artemis を用いて補正処理した XANES (X-ray Absorption Near-Edge Structure) および EXAFS スペクトルを示した。XANES の結果は Rh 中心が 2 価状態であることを示しており、SIPy 配位子のイミダズリン炭素が電荷を持たない中性のカルベンとして Rh 中心に配位結合していることが示された。

得られた EXAFS スペクトルから Athena を用いた FEFF ver. 6 (*ab initio* self-consistent Free Energy Force Field program ver. 6) シミュレーションを行った。相対寄与強度が 40%以上の single scattering パスのみを用いてカーブフィッティングを行ったところ、図 3-3 に示す様に Rh-C、Rh-N 結合、Rh-Cl 結合、Rh-Rh 結合に由来するピークを帰属することができた。FEFF 解析の atoms パラメータには錯体 2 の単結晶 X 線構造解析から得られた座標データ (CIF ファイル) を用いた。これらの結果より BL14B2 における放射光を利用した EXAFS 測定は SIPy 配位子を有する錯体の溶液中における局所構造解析に有効であり、中心金属周りにおける炭素・窒素、塩素の配位が可能であることが明らかとなった。このことは同様の実験によって Gd が結合した造影剤の Gd-O、Gd-Cl 結合の局所構造解析が可能であり、配位自由水や Gd の価数と Cl 配位子によるキャッピングの有無など構造情報の取得が可能であることを示す結果として重要である。今後は水溶液中および生体環境 (血液中および細胞中) で Gd 錯体の EXAFS 解析を行い、造影剤としての作用機序の解明に取り組みたいと考えている。

図 3-1. 金属-炭素および金属窒素結合を有する新規な造影剤: Rhモデル錯体 SIPy₂Rh₂Cl₄ 2 構造

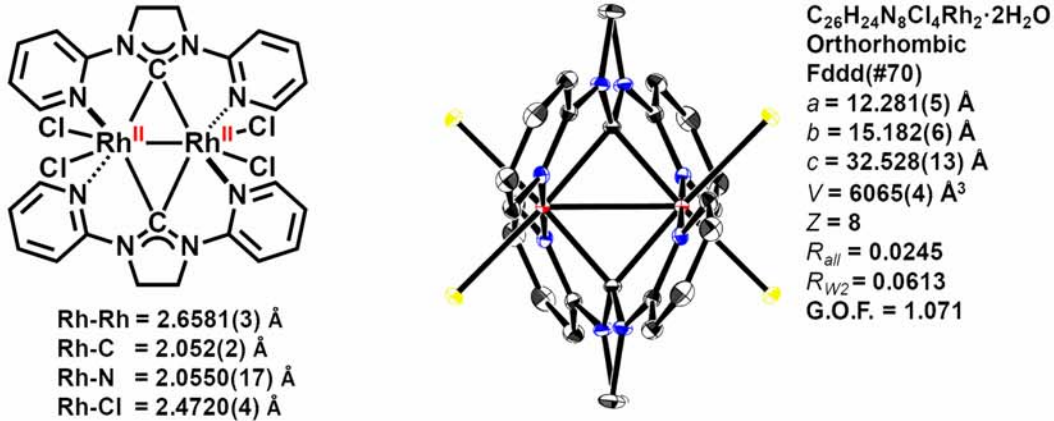


図 3-2. Rhモデル錯体の XANES および EXAFS スペクトル

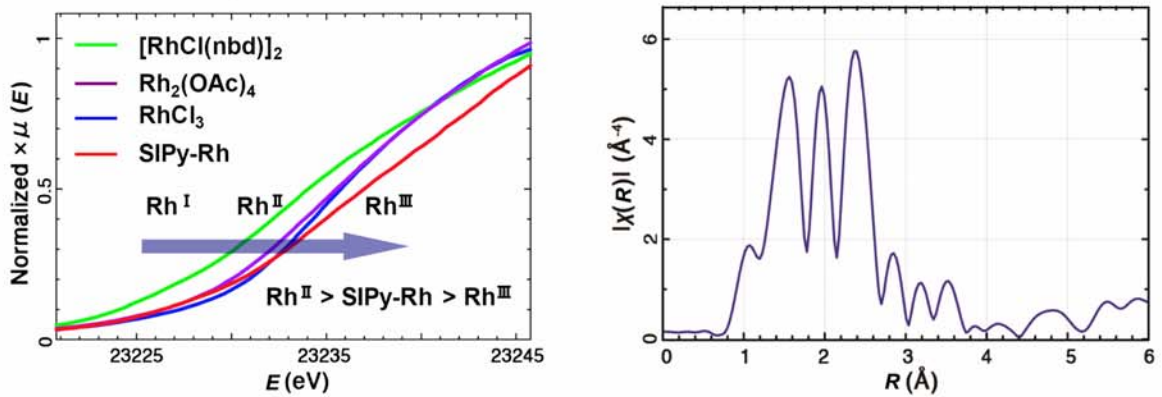


図 3-3. Rhモデル錯体 EXAFS スペクトルのカーブフィッティング

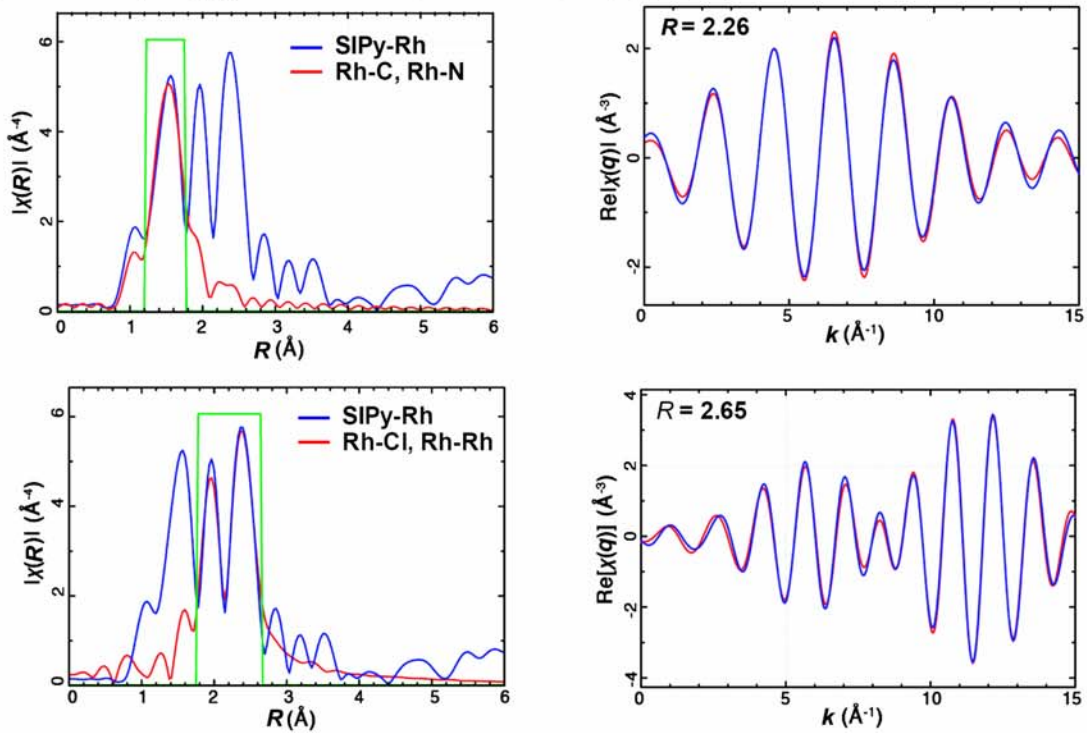


図 3. SIPy ロジウム錯体 2 の EXAFS 解析 6