

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K03679

研究課題名（和文）PHIP法のための偏極移行システムの開発

研究課題名（英文）Development of a polarization transfer system for PHIP method

研究代表者

藤村 寿子（Fujimura, Hisako）

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90378589

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：超偏極MRIの造影剤として ^{19}F 原子核を含む化合物に着目し、超偏極 ^{19}F 化合物を生成するための基礎研究を行った。 ^{19}F 化合物として3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluoro-1-hexeneを用いて水素化反応を効率的に促進する触媒や条件について、 ^{19}F -NMRを測定することにより検討した。本研究では水素化反応に数時間を要したが、反応速度を速める要因として水素の圧力を高くすることが効果的であることが分かった。パラ水素誘導偏極法（PHIP法）では減偏極を考慮すると短時間で水素化反応が進む必要があるため、数気圧の水素ガスに耐えるシステム構築の検討を始めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超偏極した ^{13}C 、 ^3He 、 ^{19}F などの原子核を造影剤として利用するMRI（超偏極MRI）は、検査被ばくのない画像診断装置として期待されている。特に ^{19}F は体内にほとんど存在しないためバックグラウンドが少ない利点があり、PHIP法を用いると安価で簡単に超偏極核生成が可能となる。また、 ^1H と共鳴周波数が近いこと、既存の医療用MRIを利用することが可能となることも、広く医療で利用するために重要である。本研究は、PHIP法を用いて効率的に ^{19}F 化合物を超偏極させる技術の確立を目的としており、超偏極MRIの造影剤の基礎研究に位置づけられる。

研究成果の概要（英文）：We studied to produce hyperpolarized ^{19}F compounds as MRI contrast agents for hyperpolarized MRI. Using 3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluoro-1-hexene as a ^{19}F compound, we investigated catalysts and conditions that efficiently promote the hydrogenation reaction by measuring ^{19}F -NMR. In this study, the hydrogenation reaction took several hours, and it was found that increasing the hydrogen pressure was an effective factor in accelerating the reaction rate. In the parahydrogen induced polarization (PHIP) method, the hydrogenation reaction needs to proceed in a short time not to take depolarization. Therefore, we are currently investigating the construction of a system that can handle several atmospheres of hydrogen gas.

研究分野：原子核ハドロン物理学

キーワード：PHIP法 超偏極 ^{19}F -NMR フッ素 19 パラ水素

1. 研究開始当初の背景

医療の画像診断装置として、核磁気共鳴イメージング (MRI) や X 線コンピュータ断層撮影 (X 線 CT), 陽電子放射断層撮影法 (PET) などが, さまざまな疾病の早期発見と治療に利用されている。核磁気共鳴 (NMR) を利用して画像撮影を行う医療用 MRI は検査被ばくがないという利点がある一方で, 体内の水素原子核 (^1H) の NMR を利用するため, ^1H の密度が低い部位のイメージングが困難であり, また撮影時間の短縮および高分解能化が課題となっている。この弱点を克服するために, 超偏極した ^{13}C , ^3He , ^{19}F などの原子核を造影剤として利用する MRI (超偏極 MRI) の研究が進められている。

2. 研究の目的

超偏極 MRI の造影剤として ^{19}F 原子核を含む化合物に着目し, 超偏極 ^{19}F 化合物を生成する技術の確立を目指している。超偏極化合物を生成する方法はいくつかあるが, 本研究では装置が簡便で小型な一方で, 高偏極度が期待できるパラ水素誘導偏極 (PHIP, Para-Hydrogen Induced Polarization) 法^[1]を用いる。なお, PHIP 法は, ^{13}C 原子核を偏極させる方法^[2]として用いられており, ^{19}F でも研究が進められている^[3,4]。

常温の水素ガスはパラ水素 25% とオルソ水素 75% で構成されているが, PHIP 法では, パラ水素の存在比が常温の水素ガスより大きいものを用いて水素化を行うことにより超偏極化合物を生成する。また, PHIP 法で ^1H から ^{19}F に偏極を移行するときに外部磁場を与えると, ^{19}F の偏極度に影響を与えることができる。外部磁場の環境には PASADENA 方式と ALTADENA 方式の 2 種類がある。本研究では, ALTADENA 方式を用いて効率的に ^{19}F を超偏極させる技術を開発することを目的としている。

3. 研究の方法

^{19}F 化合物として 3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluoro-1-hexene (以下, Nonafluorohexene とする) を用いて水素化反応を効率的に促進する触媒や条件について, ^{19}F -NMR を測定することにより検討した。水素化反応の溶媒は重クロロホルム, 触媒は均一系触媒の Wilkinson 触媒, 不均一系触媒のパラジウム-活性炭素エチレンジアミン複合体を用いた。水素ガスはバルーンに入れ, おもりを載せて加圧した。また, 水素化反応には数時間を要したので, その間の攪拌にはマグネティックスターラーを用いた。パラ水素は存在比約 50% のものを用い, オルソ水素をパラ水素に転換させるための触媒として活性炭を用い, 液体窒素温度で生成した。

水素化反応の進行の確認は, ^{19}F -NMR 装置 picoSpin を用いた。また, 解析にはソフトウェア Mnova を用いた。 ^{19}F -NMR の化学シフトの基準には trifluorotoluene を用い, ^{19}F -NMR 測定の直前に反応溶液に少量混ぜた。なお, picoSpin は, 20 μL 程度の試料を測定するため, 一般的な NMR 装置に用いる試料に比べて非常に少量で測定が可能である。一方で, 20 μL 中に ^{19}F -NMR 測定に十分な量のフッ素が含まれないと信号を検出できないため, 水素化反応の溶媒である重クロロホルムは, Nonafluorohexene と同量程度にとどめる必要があった。反応溶液中のパラジウム-活性炭素エチレンジアミン複合体の除去には, 親水性 PTFE の孔径 0.2 μm のフィルターを用いた。また, ^{19}F -NMR の化学シフトの予測には, 量子化学的に計算する ORCA を用いた。

4. 研究成果

Nonafluorohexene (図 1 上) の 2 重結合に水素を結合させると 1,1,1,2,2,3,3,4,4-nonafluorohexane (以下, Nonafluorohexane とする) (図 1 下) となる。-117 ~ -114 ppm 付近のピーク (図 1 の赤線) は, 水素化により 2 重結合から単結合に変化する結合に最も近い ^{19}F からの信号である。水素化の前後で違いが大きいため, このピークの積分値を水素化反応の進行の確認に用いることにした。なお, 水素化により変化する結合から最も遠い ^{19}F からの信号である -82 ppm 付近のピーク (図 1 の青線) の積分値を規格化に用いた。

水素化反応の触媒の選定には通常の水素を用いた。触媒として Wilkinson 触媒を用いたときは ^{19}F -NMR で

Nonafluorohexane の -117 ppm を確認することができなかった。以前の ^1H -NMR 測定^[5]では水素化反応による Nonafluorohexane のピークを確認できていたことを考えると, picoSpin は試料

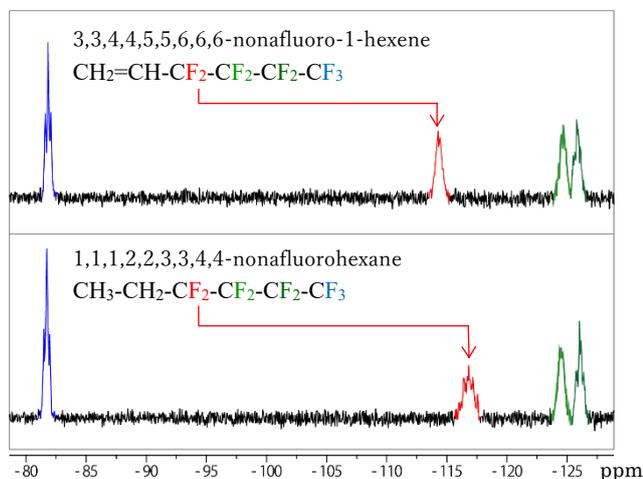


図 1 picoSpin による ^{19}F -NMR スペクトル

が 20 μL 程度と少量のため、重クロロホルムの量を少なくしたことにより水素化に必要な水素が十分ではなかった可能性が考えられる。触媒としてパラジウム-活性炭素エチレンジアミン複合体を用いたときの ^{19}F -NMR では、水素化反応による Nonafluorohexane の -117 ppm 付近のピークを確認できた。図 2 は水素化反応の経過時間が 240 分のときの反応溶液の ^{19}F -NMR スペクトルである。Nonafluorohexene の -114 ppm 付近のピークも観測されている。 -82 ppm 付近や -125 ppm 付近のピークは、Nonafluorohexene と Nonafluorohexane で近いため分離ができていない。

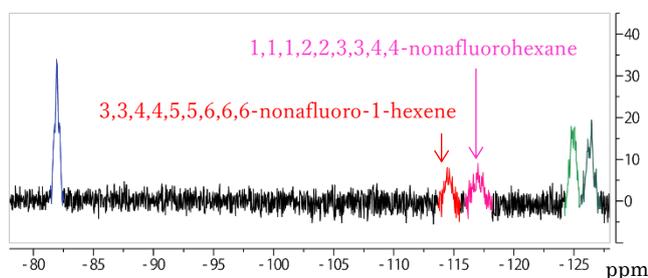


図 2 picoSpin による反応溶液の ^{19}F -NMR スペクトル

水素化反応の時間経過による Nonafluorohexene の -114 ppm 付近のピークの積分値と Nonafluorohexane の -117 ppm の積分値の変化を図 3 と図 4 に示す。図中の赤い四角は、加圧のために水素ガスが入ったバルーンに約 1.5 kg のおもりを載せており、青丸は約 2.5 kg のおもりを載せている。なお、この水素化反応には通常の水素を用いた。実験機器は密閉性が高くないため、機器内部が大気圧よりも高いと隙間から水素ガスが抜けてしまう。このため、おもりによる加圧は大気圧から少しだけ高いと推測される。しかしながら、約 1.5 kg と約 2.5 kg のおもりで反応速度の差が大きいいため、水素化反応には水素の圧力が大きく影響することが分かった。

水素化反応の時間経過による Nonafluorohexene の -114 ppm 付近のピークの積分値と Nonafluorohexane の -117 ppm の積分値の変化を図 3 と図 4 に示す。図中の赤い四角は、加圧のために水素ガスが入ったバルーンに約 1.5 kg のおもりを載せており、青丸は約 2.5 kg のおもりを載せている。なお、この水素化反応には通常の水素を用いた。実験機器は密閉性が高くないため、機器内部が大気圧よりも高いと隙間から水素ガスが抜けてしまう。このため、おもりによる加圧は大気圧から少しだけ高いと推測される。しかしながら、約 1.5 kg と約 2.5 kg のおもりで反応速度の差が大きいいため、水素化反応には水素の圧力が大きく影響することが分かった。

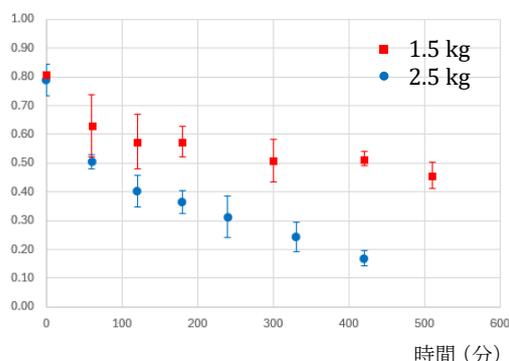


図 3 Nonafluorohexene の -115 ppm 付近のピークの時間変化

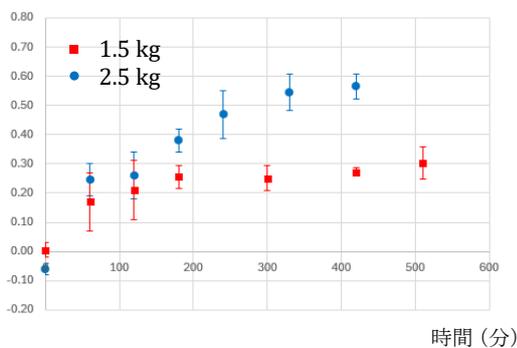


図 4 Nonafluorohexane の -117 ppm 付近のピークの時間変化

パラ水素 50%を用いた水素化反応の時間経過による Nonafluorohexene の -114 ppm 付近のピークの積分値と Nonafluorohexane の -117 ppm 付近のピークの積分値の変化を図 5 と図 6 に示す。赤い四角がパラ水素 50%を用いたもので、比較のために通常の水素を用いたものを青丸で示す。水素ガスが入ったバルーンの加圧はどちらも約 2.5 kg のおもりを用いた。なお、パラ水素の水素化ではマグネティックスターラーの影響がないように手でフラスコを揺らして攪拌した。図 5 と図 6 から、パラ水素と通常の水素で大きな違いは見られなかった。これは、水素化反応を行っている間にパラ水素が 50%から減偏極してしまうのが原因と考えられる。

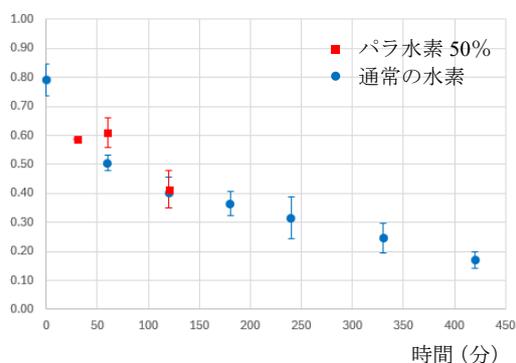


図 5 Nonafluorohexene の -115 ppm 付近のピークの時間変化

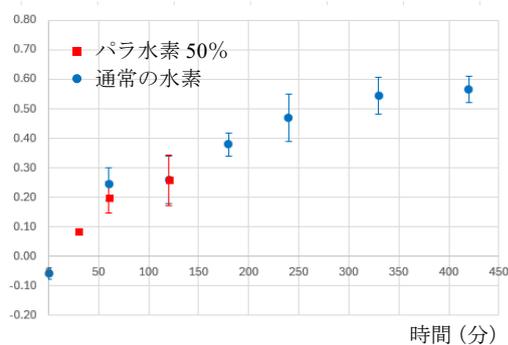


図 6 Nonafluorohexane の -117 ppm 付近のピークの時間変化

本研究では水素化反応に数時間を要したが、PHIP 法ではパラ水素を用いるため、減偏極を考慮すると迅速に水素化反応を進める必要がある。このため、ALTADENA 方式により偏極を効率的に移行するシステムを構築する前に、短時間で水素化反応を進めるシステムの構築を行う必要が生じた。水素化反応は反応溶液に溶けこんだ水素が寄与するため、水素の圧力を高くすると反応が速く進むと考えられる。これは、図 3, 4 の結果が裏づけている。現状の実験機器は大気圧までしか対応していないため、数気圧の水素ガスに耐える機器の準備を始めた。

<参考文献等>

- [1] S.B. Duckett, N.J. Wood, *Coord. Chem. Rev.* 252, 2278–2291, 2008
- [2] P. Bhattachaya *et al.*, *NMR Biomed.* 24, 1023–1028, 2011
- [3] J. Bargon *et al.*, *Proc. of Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 14, 3112, 2006
- [4] U. Bommerich *et al.*, *Proc. of Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 19, 1521, 2011
- [5] 牧野誠司, MRI への応用に向けた PHIP 法による超偏極 ^{19}F 生成の研究, 科学研究費助成事業 基盤研究(C) 研究成果報告書, 研究課題番号 26461835, 2017

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	牧野 誠司 (Makino Seiji) (70222289)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	
研究分担者	田中 正義 (Tanaka Masayoshi) (70071397)	神戸常盤大学・保健科学部・その他 (34535)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関