

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K14537

研究課題名(和文)核医学利用のためのラジウムおよび壊変核種を閉じ込める配位子の創成

研究課題名(英文) Synthesis of the ligand that chelate a radium and disintegrated nucleus for nuclear medicine

研究代表者

吉村 崇 (Yoshimura, Takashi)

大阪大学・ラジオアイソトープ総合センター・教授

研究者番号：90323336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：ラジウムのイオン半径に適合するキレート配位子を合成した。ラジウムとイオン半径の近い11価のCs, Rbおよび、2価のBa, Sr, Ca, Pbと、この配位子との反応を行い、単結晶構造解析に成功した。イオン半径の増加に伴い配位数の増加が見られ、Baでは11配位になることが分かった。Ca, Sr, Baとの反応では、イオン半径の増加とともに錯安定度定数が大きくなる傾向が観測された。また、Pbとは非常に大きな錯安定度定数を示したことから、この配位子は壊変生成物のPbも効果的にキレート出来ることが分かった。ラジウムとの反応でも、高収率でキレート配位子が配位した錯体が生成することが分かった。

研究成果の概要(英文)：Chelate ligands which fit into the ionic radius of radium ion were synthesized. The single-crystal X-ray analysis was succeeded to perform for the complexes of Cs and Rb whose ionic radii are similar to Ra, and those of Ba, Sr, Ca, and Pb. A trend that the stability constant become larger with increasing ionic radius was observed in Ca, Sr, and Ba by using the 10-coordinate ligand. In the case using Pb, a very large stability constant value was obtained. Therefore, it was found that the ligand can effectively chelate Pb that is decay product of Ra. The reaction of Ra with the ligand gave the complex in high yield.

研究分野：無機化学

キーワード：ラジウム キレート アルファ線 多座配位子 鉛

### 1. 研究開始当初の背景

アルファ線放出核種を癌細胞に集積させて、アルファ線により癌細胞を壊す内用療法が非常に注目されている。アルファ線は極めて短い距離(およそ 100  $\mu\text{m}$ )しか飛ばないが、その範囲内では大きな線エネルギー付与を起こす。従って、癌細胞にアルファ線放出核種をデリバリーできれば、効果的に癌細胞の DNA 二重鎖切断を起こすことができ、死滅させることができる。アルファ線放出核種は多数知られているが、その中で、質量数 223 のラジウム(ラジウム-223、半減期 11.44 日)は、適度に扱いやすい半減期をもつため、治療薬として非常に有望である。そこで、ラジウムを効果的にキレートできる錯安定度定数が大きいキレート剤があれば、そのキレート部位に癌認識をする部位を結合させることによって、骨癌以外の抗癌効果をもつ治療薬となることが期待できる。一方で、ラジウムのイオン半径が非常に大きいため、現在知られているキレート配位子で十分に安定性をもってラジウムをキレートすることができず、ラジウムを安定してキレートする配位子の開発が望まれている。

### 2. 研究の目的

本研究ではラジウムのイオン半径によく適合した有機配位子を設計、合成する。また、その有機配位子は、ラジウムだけでなく、その壊変生成物も効果的に閉じ込めることができるようにする。

- 1) ラジウム全体をキレート剤で取り囲むことができ、さらに壊変生成物である鉛等も効果的に閉じ込めることが可能な有機配位子を設計、合成する。
- 2) 配位子とラジウムと同族の元素、イオン半径が近い元素、ラジウムおよびその壊変で生成する元素との反応を検討し、その安定性を評価する。

### 3. 研究の方法

研究の方法は以下のステップで行った。

- 1) キレート配位子の設計と合成
- 2) キレート配位子とアルカリ金属、アルカリ土類金属イオン、鉛との反応性の検討
- 3) ラジウムとの反応性の検討

### 4. 研究成果

#### (1) キレート配位子の設計と合成

単環状型キレート配位子の合成  
単環型のキレート配位子を合成するため、キレート環としてジアザ-18-クラウンエ

ーテル(N2-18-crown)を用いた。さらに、ピリジルカルボン酸基は比較的安定に金属イオンに結合可能と考えられるため、N2-18-crown にピリジルカルボン酸基を導入した配位子 18DAC6H<sub>2</sub>、ピリジンカルボン酸エステルをアームにもつ 18DAC6Es を合成した。

#### ビスサイクレン型配位子の合成

2 環型のキレート配位子となるビスサイクレン型の配位子(bicyclen)の合成のために、サイクレンの窒素部位の幾つかを保護した。続いて、この化合物と 1,3-ジプロモプロパンとの反応により、2 分子を橋架けした化合物を合成した。その後、保護していた部位を脱保護して bicyclen を合成した。

#### (2) キレート配位子とアルカリ金属、アルカリ土類金属イオン、鉛との反応性の検討

##### 単環型キレート配位子が配位した錯体の合成

18DAC6Es が Ba<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Rb<sup>+</sup>、Cs<sup>+</sup>に配位した錯体を合成した。これらの錯体では Ba<sup>2+</sup> および Cs<sup>+</sup>錯体で 11 配位構造、Rb<sup>+</sup>錯体で 10 配位構造、Ca<sup>2+</sup>錯体で 8 配位構造となることが分かった。これは、イオン半径の小さい金属イオンほど配位数が小さくなる傾向であった。次に 18DAC6H<sub>2</sub> と各種金属イオンとの反応により 18DAC6<sup>2-</sup>が配位した Ba<sup>2+</sup>、Sr<sup>2+</sup>、Pb<sup>2+</sup>錯体の X 線結晶構造解析に成功した。Ba<sup>2+</sup>、Sr<sup>2+</sup>では 11 配位構造、Pb<sup>2+</sup>では 10 配位構造をとっており、イオン半径の順 (Ba<sup>2+</sup>>Pb<sup>2+</sup>>Sr<sup>2+</sup>) と配位数の変化が一致しない結果となった。なお、結合距離については、配位数が少ない Pb<sup>2+</sup>で Ba<sup>2+</sup>、Sr<sup>2+</sup>に比べて結合距離が短くなっている傾向がみられた。Ba<sup>2+</sup>については、18DAC6Es、18DAC6<sup>2-</sup>が配位した錯体が得られたので両者の構造を比較した。いずれも 11 配位構造であったが、Ba<sup>2+</sup>イオンとカルボキシル酸素との結合距離が 18DAC6<sup>2-</sup>の場合が、18DAC6Es 錯体の場合に比べて、0.2 Å 短くなっていた。これはアーム部分がピリジンカルボン酸イオンで負電荷を帯びているためと考えられる。これらの結果からラジウムは、11 または 12 配位構造をとるものと予想される。

N2-18-crown と当量のバリウムとの水中での反応において、固体が得られた。蛍光 X 線分析および IR スペクトル測定により、この固体には、バリウム、配位子、および対イオンとなる過塩素酸イオンが含まれていることが確認できたことから、配位子がバリウムをキレートした化合物が生成していると判断した。

##### ビスサイクレン配位子が配位した錯体の合成

バリウムと当量の b cyclen を水中で反応させたところ、固体が得られた。蛍光 X 線分析により、この固体にはバリウムが含まれていることを確認した。また、IR スペクトルによりキレート配位子と対イオンの過塩素酸イオンが固体中に含まれていることを確認した。このことから、バリウムに b cyclen が配位した化合物が生成しているものと判断した。

#### 単環型キレート配位子が配位した錯体の安定度定数の導出

18DAC6Es、18DAC6<sup>2-</sup>のプロトン付加反応の定数は、それぞれ、18DAC6Es :  $\log K_1 = 5.98$ ,  $\log K_2 = 5.66$ ,  $\log K_3 = 2.01$ , 18DAC6<sup>2-</sup>:  $\log K_1 = 7.66$ ,  $\log K_2 = 7.11$ ,  $\log K_3 = 3.45$ ,  $\log K_3 = 2.84$  となることが分かった。続いて、18DAC6Es、18DAC6<sup>2-</sup>が配位した錯体の安定度定数を調べた。その結果、18DAC6<sup>2-</sup>を用いた場合、錯安定度は、Ca<sup>2+</sup>:  $\log K = 6.05$ , Sr<sup>2+</sup>:  $\log K = 8.47$ , Ba<sup>2+</sup>:  $\log K = 11.07$  で周期表の下の元素になるごとに錯安定度が増加する傾向がみられた。18DAC6Esを用いた場合も Ca<sup>2+</sup>:  $\log K = 2.00$ , Sr<sup>2+</sup>:  $\log K = 6.45$ , Ba<sup>2+</sup>:  $\log K = 8.93$  となり、同様の傾向が見られることが分かった。このように周期表の下の元素にほど安定度定数が高くなる傾向は、核医学治療におけるキレート配位子としてよく用いられる DOTA とは全く傾向異なる。実際、DOTA では、Ca<sup>2+</sup>:  $\log K = 16.70$ , Sr<sup>2+</sup>:  $\log K = 14.83$ , Ba<sup>2+</sup>:  $\log K = 12.31$  であり、周期表の下の元素ほど安定度定数が小さくなる傾向になっている。これは、配位子が取り込めるイオン半径のサイズの違いの問題と思われる。そこで、Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>のイオン半径の2乗の逆数と安定度定数  $\log K$  について、プロットしたところ、18DAC6<sup>2-</sup>、18DAC6Es、DOTA とともに良好な直線関係が得られることが分かった。これは、配位子の取り込めるイオンサイズが錯安定度定数に強く影響を与えていることを示す結果である。すなわち、DOTA は取り込めるイオンサイズが元々小さいために、イオン半径の大きなイオンになるほど外れやすくなるのに対し、18DAC6<sup>2-</sup>、18DAC6Es は、環のサイズが大きいので、大きなイオン半径をもつものほど安定に取り込むことが出来ることを示している。18DAC6<sup>2-</sup> と 18DAC6Es を用いた場合の錯安定度定数を比較したところ、Ca<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Ba<sup>2+</sup>のどのイオンについても 18DAC6<sup>2-</sup> のほうが、18DAC6Es よりもかなり大きな錯安定度を示すことが分かった。これは、ピリジンカルボン酸アームが脱プロトン化して配位するために、金属イオンとの間の静電的な相互作用がカルボン酸エステルに比べて大きいためと考えられる。さらに、<sup>223</sup>Ra の壊変核種との錯形成を検討するために、大きな錯安定度をもつ 18DAC6<sup>2-</sup> と Pb<sup>2+</sup> との反応の錯安定度定数を導出した。その結果、 $\log K = 16.23$  が

得られた。この値は極めて大きく、18DAC6<sup>2-</sup> は <sup>223</sup>Ra が壊変して生成した Pb<sup>2+</sup> も 18DAC6<sup>2-</sup> は、安定にキレートさせることができることを示している。

#### (3) ラジウムとの反応性の検討

ラジウムとの反応性を調べるために、本研究では <sup>226</sup>Ra を用いた。また、キレート配位子として、18DAC6H<sub>2</sub> を用いた。<sup>85</sup>SrCl<sub>2</sub>, <sup>133</sup>BaCl<sub>2</sub>, <sup>226</sup>RaCl<sub>2</sub> 溶液を用いた。錯形成反応の進行は、反応溶液を薄層クロマトグラフィ- (TLC) を用いて分離させ、その展開位置をイメージングプレートを用いて確認した後、スポットをガンマ線測定して定量する方法を用いた。

<sup>85</sup>Sr, <sup>133</sup>Ba, および <sup>226</sup>Ra は、18DAC6H<sub>2</sub> が無い条件では、TLC では展開されず、原点の位置に検出された。一方、18DAC6H<sub>2</sub> の存在下、<sup>133</sup>Ba を用いた実験では、 $R_f$  値 0.6 の付近に検出された。この位置は、安定同位体を用いた場合での  $R_f$  値と似た値であることから、トレーサー量の実験でも 18DAC6H<sub>2</sub> は、各金属イオンへの効果的な配位子となることを確認した。また、<sup>85</sup>Sr を用いた実験でも、 $R_f$  値 0.6 の付近に錯形成されたスポットが検出された。<sup>85</sup>Sr および <sup>133</sup>Ba はいずれも単一の放射性核種として扱え、イメージングプレート上で分離した後の RI の位置の確認およびゲルマニウム半導体検出器によるガンマ線測定の評価が行いやすい。しかし、<sup>226</sup>Ra の反応溶液を TLC によって展開、分離後、すぐにイメージングプレートへ TLC 板を暴露しても、0.6 付近に薄いスポットしか観測されず、その他原点や特に 0.2 付近に強いスポットなど複数確認された。イメージングプレートは 線を主に検出するが、核種 <sup>226</sup>Ra から <sup>222</sup>Rn の壊変過程では 線を放出しない。そのため、TLC で分離後すぐには <sup>226</sup>Ra の位置を特定することができない。また、複数のスポットが観測された要因として、<sup>226</sup>Ra が複数の壊変過程を持つからであり、特に 線を放出する娘核種である <sup>214</sup>Bi が強いスポットとして現れた。そこで、TLC の分離後 5 日経過させて短寿命の核種を減衰させ、かつ、<sup>226</sup>Ra のスポット位置に 線を放出する娘核種の <sup>214</sup>Pb, <sup>214</sup>Bi を生成させた後に、イメージングプレートへ暴露することを行った。その結果、Ba や Sr 錯体で観測された  $R_f$  値 0.6 付近のスポットは分離直後よりも強度が強くなっており、<sup>226</sup>Ra の存在を確認できた。これにより <sup>226</sup>Ra の位置を特定できたため、各スポットをガンマ線測定したところ、18DAC6<sup>2-</sup> が配位した錯体が生成していることが分かった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

- (1) 永田光知郎、吉村 崇、アルファ線内用両方を指向した安定なアルカリおよびアルカリ土類金属錯体の合成、第 67 回錯体化学討論会、札幌、2017 年 9 月.
- (2) Kojiro Nagata, Tatsuo, Yajima, Takashi Yoshimura, Stability Evaluation of Alkaline Earth Metal Complexes for Targeted Alpha-ray Therapy, 日本化学会第 98 春季年会、船橋、2018 年 3 月.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉村 崇 (Yoshimura, Takashi)  
大阪大学・ラジオアイソトープ総合センター・教授)  
研究者番号：90323336

### (2) 研究分担者

永田光知郎 (Nagata, Kojiro)  
大阪大学・ラジオアイソトープ総合センター・助教  
研究者番号：10806871