

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15206

研究課題名(和文)核医学治療のためのラジウムイオン選択的大環状キレート配位子の創出

研究課題名(英文)Development of radium ion-selective macrocyclic chelating ligands for nuclear medicine treatment

研究代表者

永田 光知郎(Nagata, Kojiro)

大阪大学・放射線科学基盤機構附属ラジオアイソトープ総合センター・助教

研究者番号：10806871

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：新規に合成した2種類の配位子を用いてアルファ線核医学治療に用いるアクチニウムと同族のランタン錯体、並びにラジウムと同族のバリウム錯体を合成した。アニオン性配位子を用いると、ランタン錯体は既知の生体応用が可能なランタン錯体よりも高い安定性を有していることが判明した。加えて、低配位子濃度でアクチニウム錯体の合成にも成功した。一方、中性配位子を用いるとバリウム錯体がランタン錯体よりも熱力学的に安定であった。この安定性の逆転は分子内相互作用に起因すると考えられ、この原因を明らかにすることは安定なラジウム錯体の合成に繋がる。今後はイオン半径の異なるカチオンの錯体も合成し、より詳細な解析を行いたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は不安定な錯体を与え易いラジウムやアクチニウムなどの巨大なカチオンを水中で安定に捕捉する分子の開発を行っている。このような巨大なカチオンの配位数や結合距離など錯体化学の分野でも未知の領域であり未解明な部分が多い。加えて、これらを安定に捕捉する手法を確立することができれば、アルファ線を放出する放射性同位元素を安全に投与でき、副作用の少ないがん治療法を世界に普及させることにも繋がると考えている。

研究成果の概要(英文)：Two newly synthesised ligands were used to synthesise lanthanum complexes homologous to actinium and barium complexes homologous to radium for use in alpha-ray nuclear medicine therapy. With anionic ligands, the lanthanum complexes were found to have higher stability than the lanthanum complexes with known biological applications. In addition, actinium complexes were successfully synthesised at low ligand concentrations. On the other hand, the barium complexes were thermodynamically more stable than the lanthanum complexes when neutral ligands were used. This reversal of stability may be attributed to intramolecular interactions, and clarification of this cause will lead to the synthesis of stable radium complexes. In the future, complexes of cations with different ionic radii will also be synthesised and analysed in more detail.

研究分野：錯体化学、放射化学

キーワード：キレート剤 ラジウム 安定度定数 アルファ線 バリウム アクチニウム

1. 研究開始当初の背景

α 線は数 MeV のエネルギーを数十 μm の飛程の間に放出するため、 α 線放出核種をがん細胞の近傍に集積させることが出来れば、正常細胞への損傷確率が低い画期的ながん治療薬になる。実際、PSMA617 と呼ばれる前立腺がん表面に集積するペプチドに ^{225}Ac が結合した ^{225}Ac -PSMA617 (半減期 $t_{1/2} = 10.0 \text{ d}$ 、 α 線エネルギー = 5.9 MeV) は、副作用はあるもののヒトの全身に転移した前立腺がんを消滅させるほど、強力な治療効果を実証されている。しかし、 ^{225}Ac の世界全体の年間製造量は 63 GBq 程度で、薬剤とした場合には年間 1 万人分にも満たない。実際、ヨーロッパでは前立腺がんが 1 年間に亡くなる患者数は 10.7 万人いるため、治療のための ^{225}Ac の供給量が不足していることは明らかである。そのため、 ^{225}Ac の代替となる核種 ^{213}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{149}Tb 、 ^{223}Ra を用いた α 線核医学治療薬の開発が喫緊の課題である。その中で ^{223}Ra は ^{225}Ac と同等の半減期 (11.43 日) と α 線のエネルギー (5.7 MeV)、壊変様式を有するため、 ^{225}Ac と同様のがん殺傷能力を持つと考えられる。しかしながら、 Ra^{2+} を高い安定度でキレートできる配位子は DOTA を含めて報告が無い。これは Ra^{2+} のイオン半径が 1.7 Å 程度と、他の金属イオンに比べて極めて大きいためである。また、 Ra^{2+} や同族の Ba^{2+} は、単一の配位子で独立した錯体構造を形成させた研究の報告が少なく、安定な錯体構造の情報は限定的である。

2. 研究の目的

^{223}Ra の核医学治療への応用を目的として、 Ra^{2+} を生体内でも安定に錯体形成するために必要な要素を独自に考察して導入したキレーターを設計・合成した。今回は Ra と同族の Ba を用いた系だけでなく、 Ac と同族の La についてもその錯体の安定性の評価を行ない、実際に ^{225}Ac および ^{223}Ra を用いた場合の標識率および配位子濃度依存性についても検討した。

3. 研究の方法

Ra^{2+} は先述したように極めて大きいカチオンであるため、このイオンのサイズに適用するため、サイズ選択性を有する大環状エーテル部位と、金属イオンに強固な結合を与えるアーム部位からなるラリアートクラウンエーテルを新たに設計した。 Ra^{2+} はアルカリ土類金属イオンに属し、 Ca^{2+} と同様に生体内で骨に集積化することが分かっている。このため、アルカリ土類金属イオンである Ra^{2+} も骨を構成するリン酸イオンと高い親和性を持つと考えた。そこで、このリン酸部位を配位子として用いるため、生体内でも金属の吸収効率促進のために利用されているピコリン酸のカルボン酸部位を、ホスホン酸部位に置換したピリジンホスホン酸アームを大環状エーテルと共存させた配位子を用いた。また、この配位子を用いて、 Ba^{2+} や La^{3+} を合成し、その錯安定度定数を求め、 ^{223}Ra ならびに ^{225}Ac との標識反応について検討した。なお、ランタノイドの中でもイオン半径が最大で +3 の電荷を持つ La^{3+} を用い、錯体の安定性に対する静電的な影響を Ba^{2+} と比較すること、また、 Ac への標識反応にも展開にもできるため La 錯体の合成も行なった。

4. 研究成果

(1) 大環状エーテル部位とアーム部位からなる 10 座キレート配位子の合成と同定、及び基礎物性の評価

本研究では 18 員環ポリアザクラウンエーテルを主骨格として用いて、2 つのピリジンホスホン酸部位を導入した新規の C_2 対称な配座数 10 のキレーター L1 と H4L2 を独自に合成した (2021 年に別のグループより別の研究で報告され既報となった)。L1 についてはホスホン酸エステルを有した中性のキレーターであり、L2 は 2 つのホスホン酸には合わせて 4 つのプロトンを持つ。これらは ^1H NMR, ^{13}C NMR, 元素分析を用いて同定し、目的のキレーターが得られたことを確認した (Figure 1)。

得られたキレーターの酸塩基滴定を行うことにより、酸解離定数 pK_a を決定した。L1 の pK_a 値は 5.72-7.25 であり、ピコリルアミンと同程度の値を示した。また、H4L2 については pK_a 値 2.34-8.51 の範囲で 5 段階のプロトン解離反応が観測された (Table 1)。

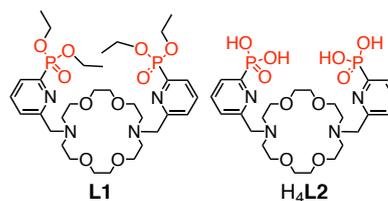


Figure 1. L1 と H4L2 の構造

Table 1. L1 と H4L2 の酸解離定数

	L1	H4L2
$\log K_{a1}$	7.25	8.51
$\log K_{a2}$	5.72	8.06
$\log K_{a3}$	—	6.52
$\log K_{a4}$	—	5.81
$\log K_{a5}$	—	2.34

(2) L1 と H₄L2 を用いた Ba²⁺ならびに La³⁺の錯体合成および同定

BaL1, LaL1 の構造はいずれも 2 つのアームがクラウンエーテルの同じ側に位置する *syn* 配置を取っており、中心金属に対して環状エーテルの 4 つの O 原子と 2 つの N 原子、ピリジンの 2 つの N 原子、2 つのホスホン酸エステルの P=O の O 原子で配位しており、配位子からの配位数は総じて 10 であった。これに加えて、アームが配位している側とは逆から溶媒分子が 1 分子配位した 11 配位の構造を取っていた。中心金属イオンと各配位原子(環状エーテル部位、アーム部位)の結合距離を比較すると La³⁺の方が Ba²⁺よりも短く、静電相互作用の強さの違いが顕著に表れている(Figure 2)。

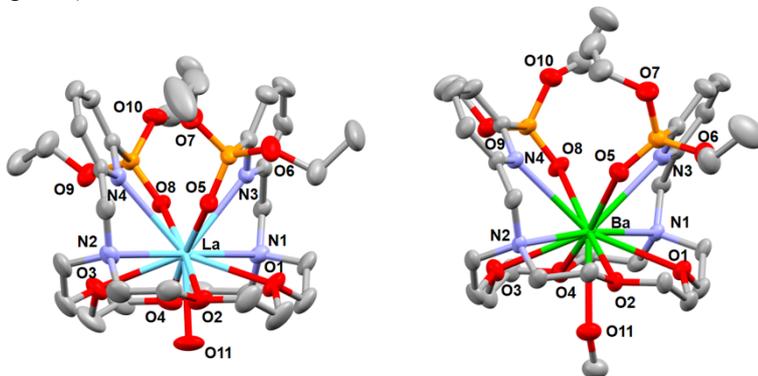


Figure 2. LaL1 と BaL1 の結晶構造

次に LaL2 の構造は LaL1, BaL1 と同様で 2 つのアームは *syn* 配置を取っており、配位子からの配位数は 10 で、これに加えて溶媒が 1 分子配位した 11 配位の構造であった。一方で、BaL2 の構造は配位子からの配位数が同様に 10 であったが、環状部位の背面からの溶媒の配位は見られなかった。プロトンが脱離した 2 つのホスホン酸の O-で中心金属に配位している点は LaL2, BaL2 で共通していた。いずれの錯体も中心金属と結合していないホスホン酸の O 原子にプロトンが付加していると考えられる。中心金属イオンと各配位原子(環状エーテル部位、アーム部位)の結合距離を比較すると La³⁺の方が Ba²⁺よりも短く、静電相互作用の強さの違いが顕著に表れている。また、ホスホン酸部位のみだけで結合長を比較すると、電荷を持たないエステルである L1 よりも、脱プロトン化したホスホン酸である H₂L2²⁻の状態の方が、Ba²⁺や La³⁺に対して強く結合することが判明した(Figure 3)。

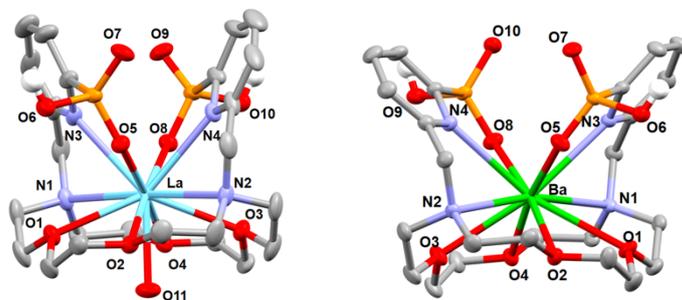


Figure 3. LaL2 と BaL2 の結晶構造

(3) L1 と H₄L2 の Ba²⁺および La³⁺との錯安定度の測定と評価

電位差滴定によって各配位子の Ba 錯体と La 錯体の安定度定数を求めたところ、プロトン付加体を含んだ錯安定度定数が得られた。ただ、実際に生体への応用を考えた時に、生体に最も近い条件で有利かどうかを判定する必要がある。そこで、pM 値を錯体の安定度の指標とした。pM 値は pH = 7.4, [L]_{tot} = 10 μM, [Mⁿ⁺]_{tot} = 1 μM の条件での遊離金属イオン濃度の対数值(-log [Mⁿ⁺]_{free})と定義され、この値が大きいほど、錯形成している金属の割合が高く、錯体が安定であることを示している。

La(III)錯体においてはピリジンホスホン酸エステルアームをもつ配位子 L1 に比べてピリジンホスホン酸アームをもつ配位子 H₄L2 のほうが、安定な錯体を形成することが判明した。一方、Ba(II)錯体においては、逆の傾向が見られ、ピリジンホスホン酸エステルアームをもつ配位子の方が、ピリジンホスホン酸アームをもつ配位子よりも安定な錯体を形成することが分かった(次頁 Table 2)。

Table 2. L1 と H4L2 の pLa ならびに pBa 値

	L1	H4L2
pLa	6.5	10.2
pBa	8.6	6.4

(4) L1 と H4L2 を用いた Ac³⁺ならびに Ra²⁺との標識反応

²²⁵Ac は東北大学金属材料研究所より入手し、²²³Ra は大阪大学の ²²⁷Ac より分離精製を行い各々標識反応に用いた。²²⁵Ac および ²²³Ra と L1、H4L2 との標識反応後、共にシリカゲル TLC-0.4 M クエン酸緩衝液の条件で展開を行い ²²⁵Ac および ²²³Ra の標識率を求めた。²²³Ra H4L2 は ²²⁵Ac に対して低濃度(L:M=5000:1)でも高い標識率を示した。一方、L1 は ²²⁵Ac をほとんど標識できないため、L1 に比べて H4L2 の方が Ac の配位子として適していることがわかった。これは La 錯体の安定性からも同様な傾向が見られている。また、²²³Ra についても同様に標識反応の検討を行い、標識率を求めたところ、²²⁵Ac よりも高い濃度でなければ標識が進行しないことが判った。L1 と H4L2 の標識率を比較すると、いずれも同程度の標識率が確認された。

今後はこの配位子を分子標的薬と結合させて、動物実験等にも適用していきたいと考えている。

<引用文献>

- ① K. Baba, K. Nagata, T. Yajima, T. Yoshimura, Synthesis, Structures, and Equilibrium Reactions of La(III) and Ba(II) Complexes with Pyridine Phosphonate Pendant Arms on a Diaza-18-crown-6 Ether, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 95, 466-475 (2022)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 NAGATA Kojiro, SHIRASAKI Kenji, TOYOSHIMA Atsushi, OOE Kazuhiro, YAMAMURA Tomoo, SHINOHARA Atsushi, YOSHIMURA Takashi	4. 巻 19
2. 論文標題 Dispersal Rate of Radon-219 from Aqueous Radium-223 Solution Containing Sodium Chloride/Citrate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiation Safety Management	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12950/rsm.190328	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagata Kojiro, Otsuji Naoko, Akagi Soichiro, Fujii Sho, Kitamura Noboru, Yoshimura Takashi	4. 巻 59
2. 論文標題 Synthesis, Structures, and Photoluminescent Properties of Tricyanidonitridorhenium(V) Complexes with Bipyridine-Type Ligands	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Inorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 5497~5508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.inorgchem.0c00125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 YAMAMURA Tomoo, SHIRASAKI Kenji, KIKUNAGA Hidetoshi, NAGATA Kojiro, ZHANG Zi Jian, WASHIYAMA Kohshin, TOYOSHIMA Atsushi, YOSHIMURA Takashi, SHINOHARA Atsushi	4. 巻 19
2. 論文標題 Transfer Rates of 225Ac to Exhaust Air, Surface, and Waste Water under Chemical Operations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiation Safety Management	6. 最初と最後の頁 35~48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12950/rsm.191219	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Baba Kazuaki, Nagata Kojiro, Yajima Tatsuo, Yoshimura Takashi	4. 巻 95
2. 論文標題 Synthesis, Structures, and Equilibrium Reactions of La(III) and Ba(II) Complexes with Pyridine Phosphonate Pendant Arms on a Diaza-18-crown-6 Ether	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 466~475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20210414	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 KANEDA-NAKASHIMA Kazuko, ZHANG Zijian, NAGATA Kojiro, SHIRASAKI Kenji, KIKUNAGA Hidetoshi, YAMAMURA Tomoo, OOE Kazuhiro, WATABE Tadashi, TOYOSHIMA Atsushi, YOSHIMURA Takashi, SHINOHARA Atsushi	4. 巻 20
2. 論文標題 Dispersion of Alpha-Nuclides during Animal Experiments	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiation Safety Management	6. 最初と最後の頁 29 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12950/rsm.210519	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 神田 晃充, 永田 光知郎, 豊嶋 厚史, 篠原 厚, 吉村 崇
2. 発表標題 超原子価芳香族アスタチン化合物の合成経路検討
3. 学会等名 日本放射化学会第64回討論会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 馬場 一彰, 永田 光知郎, 矢島 辰雄, 吉村 崇
2. 発表標題 ホスホン酸ピリジンアームを持つ新規大環状配位子が配位した放射性金属錯体の合成
3. 学会等名 日本放射化学会第64回討論会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永田 光知郎, 神田 晃充, 矢島 辰雄, 吉村 崇
2. 発表標題 ピコリン酸アームを有する九座配位子を用いたランタノイド錯体の合成と構造
3. 学会等名 錯体化学会 第70回討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 馬場 一彰, 永田 光知郎, 矢島 辰雄, 吉村 崇
2. 発表標題 新規ホスホン酸ピリジンアームを持つ大環状配位子とそのLa(III)、Ba(II)錯体の合成と物性
3. 学会等名 錯体化学会第71回討論会、オンライン、9月
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田 光知郎, 白崎 謙次, 豊嶋 厚史, 大江 一弘, 山村 朝雄, 篠原 厚, 吉村 崇
2. 発表標題 塩化ナトリウム/クエン酸塩を含むラジウム-223水溶液から飛散するラドン-219の飛散率の測定
3. 学会等名 第3回日本放射線安全管理学会・日本保健物理学会合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔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

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