

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 13 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590101

研究課題名（和文）MRI 診断への応用を目指した連結官能基付き炭素鎖分岐を有する DTPA の簡便合成

研究課題名（英文）A Versatile method for the synthesis of DTPA bearing functionalized side chain toward the application to MRI clinical diagnosis

研究代表者

根本 尚夫 (NEMOTO HISAO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：30208293

研究成果の概要（和文）：連結用官能基分岐鎖を有する DTPA の簡便合成に成功した。5 箇所ある反応点のうち 1 箇所のみで分岐を延ばす化学反応の新規開発が鍵反応である。分岐鎖の先端に連結用官能基を延ばす事、実際に体内動態特異性の可能性がある物質の連結にも成功した。完成した標的化合物はコントラスト能の検定を行い、1 例で動物投与実験も行った。

研究成果の概要（英文）：A versatile method for the synthesis of DTPA bearing functionalized side chain was successfully accomplished. Introduction of only one side chain to DTPA, the key reaction, was succeeded in spite of the five reacting points in DTPA framework. Introduction of functional group at the terminus of the side chain, and connection of several pharmacokinetic molecules with the functional group was also succeeded. A parameter for MRI contrast of the target molecule was measured by MRI spectrometer. A compound was injected to mice to observe MRI image.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：MRI、重金属キレート、Stevens 転位、DTPA

1. 研究開始当初の背景

(1) DTPA にガドリニウムカチオン(Gd^{3+})をキレートさせたものを主成分とするマグネシウムは、MRI 造影を向上させる試薬として最大シェアを誇るが、滞留時間が短く、臓器特異性は無い。そこでマグネシウムを超える MRI 造影剤の開発が多く研究者により進められてきたが、製造コストや手間、遊離すると毒性を発揮する Gd^{3+} を安全に保持す

るキレート能の強さなどを全てに渡り満たす化合物とその合成法は達成されていなかった。

(2) 代表者は安全性を保持したまま、様々な機能を DTPA に付与できる鍵中間体の合成に取り組んできたが、この研究費の申請直前に非常に有望な化学反応の端緒を掴んだ。

2. 研究の目的

(1) DTPA のキレート能の源たる 3 つのアミンと 5 つのカルボン酸を維持したまま、DTPA の母核より分岐鎖を延ばして連結用の足がかりを持てる新規分子とその製造法を確立することが目的であった。

(2) 上記製造法を簡便かつ大量に行えるように製造工程を最適化する。

(3) 連結用の足がかりに実際に体内動態の特異性が期待出来る機能分子を連結した誘導体の合成を目指した。

(4) 完成した標的分子を実際に MRI で測定し、コントラスト能などの基礎的性能を調べる。

(5) 病巣を有するモデル動物に標的分子を注射し、病巣観察にどのような機能を発揮するかを調べる。

3. 研究の方法

(1) (2) 5 箇所反応点の 1 つだけを反応させるためには通常、反応に用いる基質や試薬の当量関係に非常に神経を使うし湿気や不純物の徹底除去なども必要であるが、それでは簡便大量合成が難しい。この一見矛盾する要求を満たす新しい発想を見出すことが成功の鍵として取り組んだ。

(3) (4) (5) 体内動態に特異性を持たせる意味で、生体内分子や治療用薬物を個見込む方法を採用した。

4. 研究成果

(1) カルボン酸の α 位にアリル基を導入することで 3 つのアミンと 5 つのカルボン酸を維持する事に成功した。 α 位導入には温和な方法が可能な Stevens 転位反応が用いられた。

(2) Stevens 転位で、塩基無しにまず臭化アリルを比較的当量に対し神経質にならずに過剰に加えた後、余剰分を減圧除去してから塩基を加えるという従来に無いやり方で、5 箇所のうち、1 箇所だけアリル基を導入できた。スケールの影響を受けず最大数十グラムで再現性が得られた。

(3) 導入したアリル基とヨードベンゼン誘導体を Mizoroki-Hack 反応により連結用官能基を導入する一般法を確立した。

(4) 完成した成果物は、同等の MRI コントラスト能 ~ 2 ~ 3 倍の性能という成果が得られた。

(5) 病巣を導入していない健常なマウスへの成果物の注射とその MRI 撮像まで進めた。

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 13 件)

1. <http://dx.doi.org/10.2131/jts.37.1253>

Miyamoto, Licht; Watanabe, Masashi; Tomida, Yosuke; Kono, Mai; Fujii, Shoko; Matsushita, Tsuyoshi; Hattori, Hatsuhiko; Ishizawa, Keisuke; Nemoto, Hisao; Tsuchiya, Koichiro. Acute Oral Toxicity Evaluation of Symmetrically Branched Glycerol Trimer in ddY Mice. *J. Toxicol. Sci.* 2012, 37, 1253-1259. (査読有り)

2. <http://dx.doi.org/10.1021/jf303055b> Bandaruk, Yauhen; Mukai, Rie; Kawamura, Tomoyuki; Nemoto, Hisao; Terao, Junji. Evaluation of the inhibitory effects of quercetin-related flavonoids and tea catechins on the monoamine oxidase-A reaction in mouse brain mitochondria. *J. Agric. Food Chem.* 2012, 60, 10270-10277. (査読有り)

3. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0045048> Mukai, Rie; Horikawa, Hitomi; Fujikura, Yutaka; Kawamura, Tomoyuki; Nemoto, Hisao; Nikawa, Takeshi; Terao, Junji. Prevention of Disuse Muscle Atrophy by Dietary Ingestion of 8-Prenylnaringenin in Denervation Mice. *PLoS One* 2012, 4, e45048. (査読有り)

4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2012.07.031> Nemoto, Hisao; Katagiri, Ayato; Kamiya, Masaki; Kawamura, Tomoyuki; Matsushita, Tsuyoshi; Matsumura, Kosuke; Ito, Tomohiro; Hattori, Hatsuhiko; Tamaki, Miho; Ishizawa, Keisuke; Miyamoto, Licht; Abe, Shinji; Tsuchiya, Koichiro. Synthesis of Paclitaxel-BGL Conjugates. *Bioorg. Med. Chem.* 2012, 20, 5559-5567. (査読有り)

5. <http://dx.doi.org/10.2131/jts.37.1059> Miyamoto, Licht; Watanabe, Masashi; Kono, Mai; Matsushita, Tsuyoshi; Hattori, Hatsuhiko; Ishizawa, Keisuke; Nemoto, Hisao; Tsuchiya, Koichiro. Cytotoxicity Evaluation of Symmetrically Branched Glycerol Trimer in Human Hepatocellular Carcinoma HepG2 cells. *J. Toxicol. Sci.* 2012, 37, 1059-1063. (査読有り)

6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.08.057> Nemoto, Hisao; Kamiya, Masaki; Nakamoto, Aki; Matsushita, Tsuyoshi; Matsumura, Kosuke; Hattori, Hatsuhiko; Kawamura, Tomoyuki; Taoka, Chiaki; Abe, Shinji; Ishizawa, Keisuke; Miyamoto, Licht; Tsuchiya, Koichiro. Synthesis of Highly Water-soluble Fibrate Derivatives

via BGLation. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 6425-6428. (査読有り)

7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.06.019> Nemoto, Hisao; Katagiri, Ayato; Kamiya, Masaki; Matsushita, Tsuyoshi; Hattori, Hatsuhiko; Matsumura, Kosuke; Itou, Tomohiro; Kawamura, Tomoyuki; Kita, Toshiyuki; Nishida, Hana; Arakaki, Naokatu. Synthesis and Evaluation of Water-soluble Resveratrol and Piceatannol via BGLation. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 5051-5054. (査読有り)

8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1289809> Hattori, Hatsuhiko; Matsushita, Tsuyoshi; Yoshitomi, Kohsuke; Katagiri, Ayato; Nemoto, Hisao. An Efficient Method for the Refinement of 1,3-Methyleneglycerol via Bridged Acetal Exchange and Synthesis of the Symmetrically Branched Glycerol Trimer. Synthesis 2012, 44, 2365-2373. (査読有り)

9. <http://dx.doi.org/10.1021/jo300484x> Nemoto, Hisao; Tamagawa, Shin-ya; Yatsuzuka, Kenji; Kawamura, Tomoyuki. Frequency of C-allylations on oligoglycinates via N-ylides. J. Org. Chem. 2012, 77, 4696-4705. (査読有り)

10. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1290756> Kawamura, Tomoyuki; Hayashi, Moemi; Mukai, Rie; Terao, Junji; Nemoto, Hisao. An Efficient Method for C8-Prenylation of Flavonols and Flavanones. Synthesis 2012, 44, 1308-1314.

11. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1163/092050611X605933> Ishihara, Atsushi; Yamauchi, Masahiro; Tsuchiya, Tomoko; Mimura, Yukiteru; Tomoda, Yutaka; Katagiri, Ayato; Kamiya, Masaki; Nemoto, Hisao; Suzawa, Toshiyuki; Yamasaki, Motoo. A Novel Liposome Surface Modification Agent that Prolongs Blood Circulation and Retains Surface Ligand Reactivity. J. Biomaterials Sci., Polymer Ed. 2012, 23, 2055-2068. (査読有り)

12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.06.064> Nemoto, Hisao; Ishihara, Atsushi; Araki, Takaaki; Katagiri, Ayato; Kamiya, Masaki; Matsushita, Tsuyoshi; Hattori, Hatsuhiko; Mimura, Yukiteru; Tomoda, Yutaka; Yamasaki, Motoo. Improved

performance by replacing iminodiacetic residues with glyceryl residues in symmetrically branched oligoglycerols. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 4724-4727. (査読有り)

13. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1259545> Nemoto, Hisao; Yatsuzuka, Kenji; Tamagawa, Shin-ya; Hirao, Naoko; Kamiya, Masaki; Kawamura, Tomoyuki. A highly selective mono-C-allylation of DTPA pentaethyl ester. Synlett 2011, 615-618. (査読有り)

[学会発表] (計 11 件)

1. 八塚研治、玉川晋也、河村知志、根本尚夫、機能性 MRI 造影剤創製に向けた連結用官能基を有する DTPA 誘導体の合成, 第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2010.11.17 (一般) 京都テレサ(京都府)

2. Kenji Yatsuzuka, Shin-ya Tmagawa, Tomoyuki Kawamura, Hisao Nemoto, Synthesis of C-Branched DTPA Derivatives toward MRI Contrast Medium, 2010 環太平洋国際化学会議, 2010.12.19 (一般) Hawaii Convention Hall (ハワイ州・米国)

3. Shin-ya Tmagawa, Kenji Yatsuzuka, Tomoyuki Kawamura, Hisao Nemoto, Highly selective mono-allylation of the compounds possessing multi-glycinate moieties, 2010 環太平洋国際化学会議, 2010.12.19 (一般) Hawaii Convention Hall (ハワイ州・米国)

4. 玉川晋也・八塚研治・山崎豊・河村知志・根本尚夫、機能性 MRI 造影剤を指向した DTPA-cholestanol 誘導体の合成 (Design and synthesis of DTPA-cholestanol conjugations toward potential MRI contrast medium, 日本薬学会, 2011.3.31 (一般) ツインメッセ静岡 (静岡県))

5. 根本尚夫、構造ではなく性能を創る有機化学, 東京工業大学大学院理工学研究科集中講義, 2011/05/27 (招待) 東京工業大学大岡山キャンパス(東京) (東京都)

6. 根本尚夫、薬を「溶かす」「視る」ー水溶性化およびMRI造影剤創製に関する最近の成果ー, 東京工業大学大学院理工学研究科集中講義, 2011/05/27 (招待) 東京工業大学大岡山キャンパス(東京都)

7. 玉川晋也・八塚研治・阿部真司・久保均・土屋浩一郎・原田雅史・根本尚夫、新規 MRI

造影剤の開発研究 (The new development of MRI contrast medium), 第37回反応と合成の進歩シンポジウム, 2011.11.7 (一般) あわぎんホール (徳島県郷土文化会館) (徳島県)

8. 根本尚夫, 簡便大量合成技術を活かした独創型MRI造影剤の開発 A versatile and practical synthetic intermediate for MRI imaging agents, 第11国際バイオテクノロジー展/技術会議 Biotech 2012, 2012/4/25 (招待) 東京ビッグサイト (東京都)

9. Shin-ya Tamagawa, Kenji Yatsuzuka, Shinji Abe, Hitoshi Kubo, Koichiro Tsuchiya, Masafumi Harada, Hisao Nemoto, Synthesis of DTPA-Cholestanol Derivatives toward Potential MRI Contrast Medium, the 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS 11), 2011.11.30 (一般) 京王プラザホテル (東京都)

10. 根本尚夫, 「有機合成技術による新しいMRI用検査薬(造影剤)の開発」放射線無用かつ切らずに挿さずに体内を視る, 鈴木章記念ケミストリーネットワーク設立講演会, 2012.9.25 (招待) 倉敷芸術科学大学 (岡山県)

11. 根本尚夫, BGL と XTPA の技術紹介, JEREC 委託事業・目利き人材研修, 2012/8/27 (招待) 徳島大学常三島キャンパス (徳島県)

[その他]

1. 山陽新聞掲載: 鈴木章記念ケミストリーネットワーク設立記念講演開催でMRI造影剤の開発(講演者: 根本尚夫)を講演予定(XTPA)
2012年9月8日朝刊

2. 山陽新聞掲載: 第一線化学者が倉敷で講演「鈴木章ネット」設立記念
2012年9月26日朝刊(辻二郎東工大名誉教授・根本尚夫徳島大学准教授・山川富雄日本ケミファ投薬研究所所長による設立記念講演会)
http://www.sanyo.oni.co.jp/news_s/news/d/2012092522413733/

ホームページ等

1. 徳島大学薬学部機能分子合成薬学分野
根本グループホームページ
<http://www.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty/labo/nemoto/>

2. Hisao Nemoto Project page-J
<http://dl.dropboxusercontent.com/u/49072831/index-J.html>

3. Hisao Nemoto Publication List
<http://dl.dropboxusercontent.com/u/49072831/pub-E.html>

4. Hisao Nemoto Project page-E
<http://dl.dropboxusercontent.com/u/49072831/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

根本 尚夫 (NEMOTO HISAO)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授
研究者番号: 30208293

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: