

平成30年6月28日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461835

研究課題名(和文)MRIへの応用に向けたPHIP法による超偏極<sup>19</sup>F生成の研究研究課題名(英文)Production of hyperpolarized <sup>19</sup>F using PHIP method for MRI

研究代表者

牧野 誠司(Makino, Seiji)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：70222289

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：最終目標は、水素化反応を用いたパラ水素誘導偏極法によって高偏極<sup>19</sup>F原子核を生成してMRI造影剤とすることである。その第一段階として、Wilkinson触媒を用いてnonafluoro-1-hexeneの水素化反応を行い、nonafluorohexaneを生成した。通常の水素(パラ水素25%)を用いた水素化反応、パラ水素50%オルト水素50%の水素を用いた水素化反応それぞれで、反応溶液のNMRスペクトルを測定して比較することにより、NMR装置の磁場を用いたALTADENA方式の偏極移行について検討した。その結果、NMR装置の磁場では不十分と考えられるので、さらなる検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：The final goal of our project is the production of the contrast agent including hyperpolarized <sup>19</sup>F nuclei made by the method of the ParaHydrogen Induced Polarization (PHIP) using the hydrogenation reaction. In the first stage, the hydrogenation reaction of nonafluoro-1-hexene producing nonafluorohexane was carried out with Wilkinson catalyst. The NMR spectra of hydrogen nuclei in the solution were measured during the hydrogenation reaction. Comparing the NMR spectra of the reaction using usual hydrogen including 25% of parahydrogen with those using hydrogen including 50% of parahydrogen, the polarization transfer of ALTADENA method using the magnetic field distribution determined by the NMR equipment was studied. The further study of the polarization transfer of ALTADENA method is necessary because the magnetic field of the NMR equipment is seemed to be insufficient.

研究分野：ハドロン物理学

キーワード：PHIP法 超偏極 フッ素<sup>19</sup> 水素化反応 パラ水素

### 1. 研究開始当初の背景

今日の医療現場では画像診断が不可欠であり、MRI、レントゲン、X線CTや陽電子放射断層撮像法 (PET) などの装置が用いられている。その一方、検査による放射線被曝が懸念されており、日本は他国に比べてX線装置での検査被曝による発がんリスクが飛び抜けて高い (図1)。非放射線装置であるMRIは、体内の水素原子核の核磁気共鳴を用いるため、水素原子核の少ない肺や高解像度の必要な血管イメージングには不向きであり、また、PETのようながん病巣の診断はできない。医療被曝量の軽減のため、MRIの適用範囲を広げる必要がある。熱平衡状態より偏極度を大きくした超偏極状態の原子核を造影剤に応用できれば、従来のMRIよりNMR信号の感度が $10^2 \sim 10^5$ 倍向上し、高分解能、短時間測定 of 画像撮影が可能となる。

我々は神戸常盤大学グループを中心として、大阪大学核物理研究センターにおいて超偏極 $^3\text{He}$ の研究を行ってきた。超偏極 $^3\text{He}$ ガスをMRI造影剤に用いると肺の鮮明な画像が得られ、慢性閉塞性肺疾患の診断などへの応用が期待できる。極低温高磁場によるブルトフォース法で超偏極 $^3\text{He}$ ガスを生成する技術を開発し、1日当たり2000人程度の検査ができる量の超偏極 $^3\text{He}$ ガスを生産することを目指している。また、我々は $^{19}\text{F}$ 化合物の超偏極にも着目している。 $^{19}\text{F}$ は体内にほとんど存在しないので、MRI造影剤として用いることができれば、バックグラウンドフリーな画像データが得られることになる。超偏極 $^{19}\text{F}$ 化合物を粒子径の細かいエアロゾルとすることができれば、肺への吸入により肺の画像を得ることが可能となる。また、人工血液として使用可能な $^{19}\text{F}$ 化合物を超偏極させてエマルジョン化できれば、血液中に注入することにより、血流の画像を得ることが可能となる。 $^3\text{He}$ に加えて $^{19}\text{F}$ も造影剤として使用できるようになれば、MRIの適用範囲をさらに広げることになる。

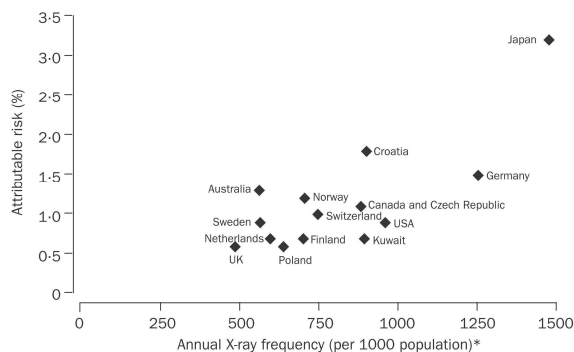


図1: 年間X線量に対する医療X線被曝によるがんの危険性 (A. B. Gonzalez, S. Darby, Lancet 363, 345-351, 2004)

### 2. 研究の目的

本研究の最終目標は、体内にほとんど存在しない $^{19}\text{F}$ に着目し、水素化反応を用いたパ

ラ水素誘導偏極法 (PHIP法) によって超偏極 $^{19}\text{F}$ 原子核を生成してMRI造影剤とすることである。 $^{19}\text{F}$ の偏極度の緩和時間は短いので、MRI装置の近くで $^{19}\text{F}$ の超偏極生成を行う必要がある。大掛かりな装置を必要としない化学反応によるPHIP法は臨床応用に向いている。本研究では、化合物として3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluoro-1-hexene (nonafluoro-1-hexene) を用いて水素化反応の実験を行った。反応生成物である1,1,1,2,2,3,3,4,4-nonafluorohexane (nonafluorohexane) やその類似の化合物は、エアロゾルとして肺のイメージングに使用できる可能性がある。なお、nonafluoro-1-hexeneの化学式は $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$ 、nonafluorohexaneの化学式は $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$ である。MRI装置の近くで超偏極生成を行うので、 $^{19}\text{F}$ を超偏極させる方法としては、地磁気中でパラ水素を用いた水素化反応を行い、その後、磁場強度を変化させて $^{19}\text{F}$ へ偏極を移して $^{19}\text{F}$ を超偏極させるALTADENA方式を採用する。本研究では、最終目標への第一段階として、NMR装置への試料挿入時にnonafluorohexaneが感じる磁場強度の変化を用いたALTADENA方式によるnonafluorohexaneの水素原子核の超偏極について検討するため、水素化反応の実験を、通常の水素 (パラ水素 25% オルソ水素 75% で構成される) を用いた場合とパラ水素 50% オルソ水素 50% の水素を用いた場合で行った。水素化反応でnonafluorohexaneの分子内に入ったパラ水素とオルソ水素では、まわりの水素原子核とのNMRにおけるカップリングの様子が異なり、パラ水素の場合は分子内の水素原子核を偏極させることができる。NMRスペクトルの違いを基に、nonafluorohexane内の水素原子核の超偏極の可能性を調べた。

### 3. 研究の方法

本研究では、nonafluoro-1-hexeneの水素化反応をWilkinson触媒の存在下で行い、nonafluorohexaneを生成した。NMR測定のために重クロロホルムを溶媒として用いた。水素化反応は、温度が約22°Cで一定のドラフト内で行った。酸素の影響を避けるために、ポンプを用いてフラスコ内の空気を排気した。大気圧より約3%高めに保った水素ガスを用いた。

(1) 通常の水素を用いて水素化反応を行い、反応の進み具合をNMRスペクトルで調べた。本研究で用いたNMR装置は日本電子のMY60FTである。

(2) パラ水素 50% オルソ水素 50% の水素を用いて水素化反応を行い、反応の進み具合をNMRスペクトルで調べた。通常の水素を用いた水素化反応でのNMRスペクトルと比較することにより、パラ水素によるALTADENA方式でのnonafluorohexane内

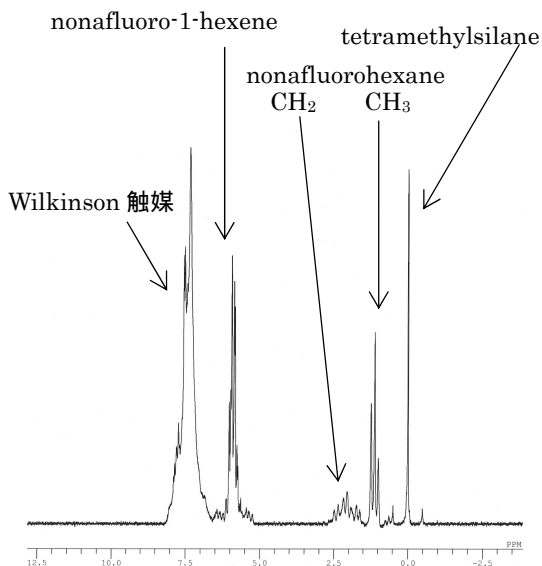


図2 水素化反応途中でのNMRスペクトル

の水素原子核の超偏極について調べた。なお、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て水素ガスを液体窒素温度で2時間半放置することにより、パラ水素 50%オルソ水素 50%の水素を生成した。

#### 4. 研究成果

(1) 通常の水素を用いて nonafluoro-1-hexene の水素化反応の実験を行ったところ、反応の進行が非常に遅いことが分かった。半経験的分子軌道計算ソフトウェア MOPAC と連携した分子モデリング・可視化ソフトウェア Winmostar を用いて nonafluoro-1-

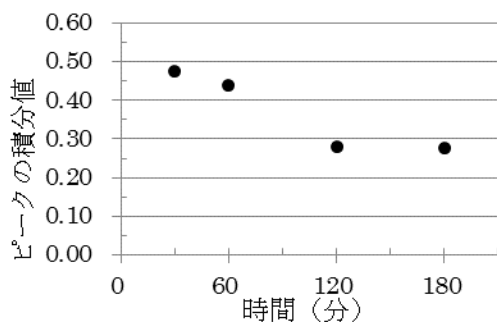


図3 nonafluoro-1-hexene の2重結合のピークの積分値の時間変化(通常の水素)

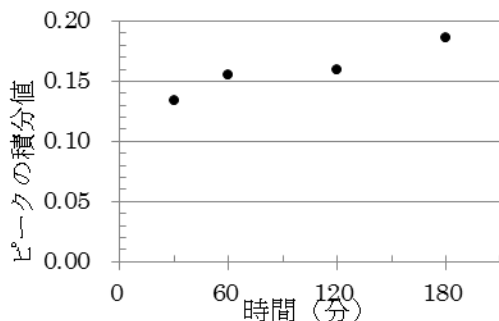


図4 nonafluoro-1-hexene のCH<sub>3</sub>のピークの積分値の時間変化(通常の水素)

hexene について調べた。その結果、1-hexene と比較して、nonafluoro-1-hexene の場合は、<sup>19</sup>F の大きな電気陰性度のために2重結合部分の電子密度が低下し、反応性が下がっていることが示された。そこで、Wilkinson 触媒を大量に用いて反応速度を高めた。

図2は水素化反応の途中で溶液を抜き取って測定したNMRスペクトルである。7.5ppm 付近のピークがWilkinson 触媒のもので、6.0ppm 付近のピークがnonafluoro-1-hexene のもの、2.0ppm 付近と1.0ppm 付近のピークがそれぞれnonafluoro-1-hexene のCH<sub>2</sub>とCH<sub>3</sub>のもの、0.0ppm のピークが基準物質であるtetramethylsilane (TMS) のものである。なお、各ピークの積分値は、Wilkinson 触媒のピークの積分値を1.0に規格化して表している。

nonafluoro-1-hexene のピーク、及び、nonafluoro-1-hexene のCH<sub>3</sub>のピークの積分値の時間変化を図3、図4に示す。図3の各点の数値は0.067の範囲でばらつき、図4の各点の数値は0.029の範囲でばらついた。反応開始後約30分で急速に反応が進むが、nonafluoro-1-hexene の濃度が低下してくると、反応速度が急速に低下した。

(2) パラ水素 50%オルソ水素 50%の水素を用いて nonafluoro-1-hexene の水素化反応の実験を行った。パラ水素の割合が異なるため、図2のピークのうちのnonafluoro-1-hexene のCH<sub>3</sub>とCH<sub>2</sub>のピークの大さや形が、通常の水素を用いて水素化反応を行った場合と異なることが予想される。NMR スペクトルを測定し、nonafluoro-1-hexene のピークの積分値とnonafluoro-1-hexene のCH<sub>3</sub>のピークの

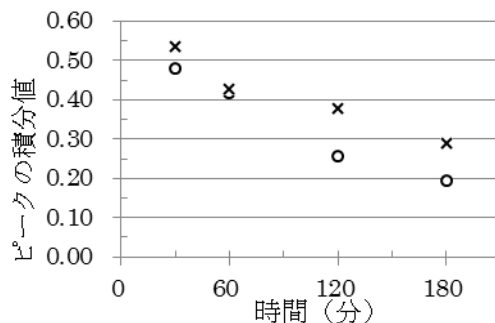


図5 nonafluoro-1-hexene の2重結合のピークの積分値の時間変化(パラ水素 50%オルソ水素 50%)

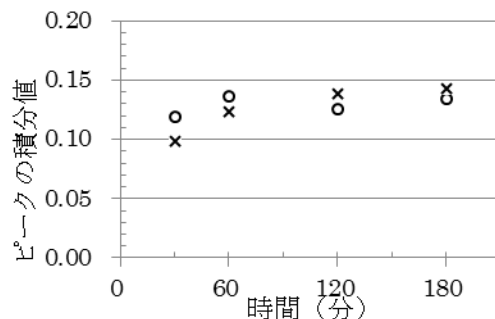


図6 nonafluoro-1-hexene のCH<sub>3</sub>のピークの積分値の時間変化(パラ水素 50%オルソ水素 50%)

積分値の時間変化を調べた。2回測定を行った結果が図5、図6である。図3と図5、図4と図6を比較すると、通常の水素を用いた場合とパラ水素50%オルソ水素50%の水素を用いた場合で、データのばらつきを考えると差が見られなかった。なお、通常の水素での水素化反応について、マグネティックスターラーでの攪拌の場合と手での攪拌の場合でデータを取り、攪拌方法の違いによる影響を調べたが、差は見られなかった。

パラ水素50%オルソ水素50%の水素による水素化反応で、パラ水素の効果が見られなかった原因として以下のことが考えられる。

パラ水素50%オルソ水素50%の水素の生成から水素化反応までの間で、パラ水素の割合が低下してしまったことが考えられる。

ALTADENA方式による偏極移行の検討の第一段階としてNMR装置の磁場を用いたが、試料が感じる磁場の変化がALTADENA方式による偏極移行を生じさせるのに充分ではなかったことが考えられる。

今後は、上記を考慮して検討を進め、また、水素化反応の速度を高めるために、触媒の検討を行う。

#### 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 2件)

M. Tanaka, S. Makino, H. Fujimura, T. Ohta, M. Yosoi, M. Fujiwara and K. Ueda, "Progress in creation of hyperpolarized nuclei for highly sensitive MRI", Journal of Astrophysics & Aerospace Technology, Vol 5(2017), Issue 2(Suppl), p.41, 査読なし, DOI: 10.4172/2329-6542-C1-008

M. Tanaka, S. Makino, H. Fujimura, T. Ohta, M. Yosoi, M. Fujiwara, Y. Kasamatsu, K. Ueda, G. Rouille, G. Frossati and A. de Waard, "Production of Hyperpolarized <sup>3</sup>He Gas for Medical Imaging", PoS(PSTP2015)045, p.1-6, 査読有, DOI: 10.22323/1.243.0045

[学会発表](計 3件)

M. Tanaka, S. Makino, H. Fujimura, T. Ohta, M. Yosoi, M. Fujiwara and K. Ueda, "Progress in creation of hyperpolarized nuclei for highly sensitive MRI", 2<sup>nd</sup> International Conference on Atomic and Nuclear Physics, 2017

M. Tanaka, S. Makino, H. Fujimura, T. Ohta, M. Yosoi, M. Fujiwara, Y. Kasamatsu, K. Ueda, G. Rouille, G. Frossati and A. de Waard, "Production of Hyperpolarized <sup>3</sup>He Gas for Medical Imaging", XVIth International Workshop in Polarized Sources, Targets, and Polarimetry, 2015

田中 正義, 牧野 誠司, 藤村 寿子, 太田 岳史, "核スピンイメージング研究の基礎と医用画像研究への展開"(特別講演), 医用画像研究会, 2014

[図書](計 件)

[産業財産権]

出願状況(計 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 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

牧野 誠司 (MAKINO, Seiji)  
和歌山県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 70222289

##### (2) 研究分担者

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

田中 正義 (TANAKA, Masayoshi)  
神戸常盤大学・保健科学部・特命教授  
研究者番号: 70071397

福島 昭二 (FUKUSHIMA, Shoji)  
神戸学院大学・薬学部・教授  
研究者番号: 80248103

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号:

##### (4) 研究協力者

( )