

(様式第5号)

多機能性多核 Gd(III)錯体の XAFS 解析に基づくバイオイメージング
プローブの創製

Molecular Design of Bioimaging Agents Based on XAFS Analysis of
Multinuclear Gd(III) Complexes

壹岐伸彦, 篠田弘造

Nobuhiko Iki, Kozo Shinoda

東北大学院環境科学研究科, 東北大学多元物質科学研究所

Graduate School of Environmental Studies, Tohoku University; IMRAM, Tohoku University

- ※1 先端創生利用(長期タイプ、長期トライアルユース)課題は、実施課題名の末尾に期を表す(I)、(II)、(III)を追記して下さい。
- ※2 利用情報の開示が必要な課題は、本利用報告書とは別に利用年度終了後二年以内に研究成果公開(論文(査読付)の発表又は研究センターの研究成果公報で公表)が必要です。(トライアルユースを除く)

1. 概要

バイオイメージングプローブ, 特にMRIコントラスト剤(CA)の新しいモチーフとして, チアカリックスアレーン(TCAS)とGd(III)から自己組織的に生成する多核錯体 Gd_3TCAS_2 (**1**)を見いだした。これは速度論的に安定で配位水分子も多く CA として有望である。本研究ではその溶液内構造を調べた。その結果, 溶液中で TCAS は配位原子を外側に向けた *exo* 型で Gd(III)に配位し, 3:2 錯体を形成していることが分かった。従来 *exo* 型配位子は速度論的に不安定な錯体を形成し, CA のモチーフとして顧みられることはなかった。しかし本研究で Gd_3TCAS_2 の構造的な確証を得たことは, 従来の CA 設計の自由度を *exo* 配位子に拡大するものであり, 画期的である。

(English)

Owing to the high kinetic stability and large number of coordinating water molecules, a tri-Gd(III) complex, Gd_3TCAS_2 self-assembled from thiacalixarene (TCAS) and Gd(III), is a promising candidate for a new molecular motif of contrasting agent (CA) for magnetic resonance imaging (MRI). In this study, we investigated the solution structure of Gd_3TCAS_2 , revealing that TCAS coordinated to Gd(III) ions via *exo*-binding fashion. This has liberated CA design from *endo*-ligand to extend the opportunity to utilize *exo*-type ligands.

2. 背景と目的

病態を可視化する画像診断法として磁気共鳴イメージング(MRI)は最強の手法である。コントラスト増強の目的でコントラスト剤(CA)が被験者に投与される。しかし CA の性能は現状では低く、高濃度の投与が必要である。これを低減するためには CA の高性能化が求められる。CA としては速度論的安定性の確保から専ら *endo* 型の配位子 DOTA や DTPA の Gd(III)錯体がいわれている。最近我々は水溶液中で自己組織的に形成する 3 核錯体 Gd_3TCAS_2 (**1**)を見いだした(文献 1)。現在のところ **1** の結晶構造および溶液内構造は調べられていないが、類縁体 Eu_3TCA_2 (**4**, TCA = *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene)の結晶構造から図 1 のサンドイッチ構造を推定している。**1** は配位水を分子全体で 7.5 個有しており、高性能 CA のモチーフとして期待できる。しかしその展開にあたっては溶液内構造情報、特に Gd(III)の配位環境について確証を得る必要がある。そこで本研究では一連の Gd(III)-TCAS 錯体群(図 1)の XAFS 解析を行い、配位環境を調べ、高性能 CA の設計につなげる。

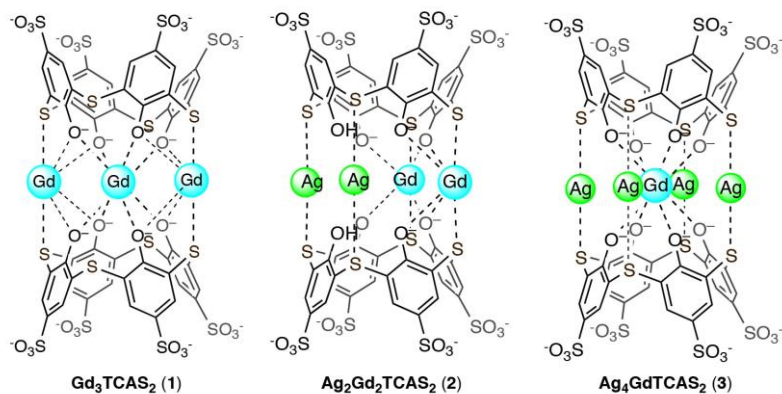


図 1 サンドイッチ型チアカリックスアレーン錯体の推定構造

3. 実験内容

試料溶液 : Gd_3TCAS_2 (**1**), $Ag_2Gd_2TCAS_2$ (**2**), $Ag_4GdTCAS_2$ (**3**)の各水溶液を Gd が 1%となる様に調製した。標準参照試料として硝酸ガドリニウム $Gd(NO_3)_3$ 水溶液を用いた。

XAFS 測定 : BL15 の X 線を Si(111)二結晶モノクロメータを通して用いた。試料溶液をポリエチレン袋に入れて Lytle 検出器試料設置部に固定し、蛍光収量モードで測定した。入射 X 線強度モニターとしてイオンチェンバー(Ar50+N₂50 gas flow)を用い、蛍光 X 線強度は Lytle 検出器(Ar gas flow)を用いた。

解析方法 : Gd-L3 吸収端について得られた吸収スペクトルについて常法通り規格化, k^3 重み付けした EXAFS スペクトルを得、Fourier 変換した。解析には IFEFFIT を用いた。

4. 実験結果と考察

XANES 領域について吸収スペクトルを比較したところ **1** の形状は **3** ではなく **2** の形状に類似していた(図 2)。このことは **1** と **2** 両者の Gd(III)の配位環境(最近接配位領域に O および S が配位)の類似性を示唆している。実際、動径構造関数を得たところ Gd-O および Gd-S に帰属できるピークが確認できた(図 3)。Fourier filtering した EXAFS スペクトルに対し、各原子

対を想定してフィットさせ、原子間距離を見積もった (図3). いずれも報告されている類縁体 (図4) の結晶構造解析 (文献2) で見られた結合距離に合致した. このことから **1, 2** は溶液中にて **4, 5** それぞれの結晶構造と同じ構造をとっていることが分かった. 一方, **3** については動径構造関数の形状が異なる上, Gd-O のピーク位置も異なり, **1, 2** と Gd(III)の配位環境の差違を明確に示している.

以上の結果から, 水溶液中において Gd₃TCAS₂ (**1**)は結晶構造 **4** から推定したサンドイッチ構造をとることが明確となった. TCAS は *exo* 型の構造をしていながら, 生成する錯体 Gd₃TCAS₂ (**1**)は高い速度論的な安定性を持つが, 今回溶液内構造が明らかになったことにより, Gd-配位子間の多重結合によって速度論的な安定性が発現したということが出来る. これは *endo* 型をモチーフとする従来の CA 設計を解放する画期的成果である.

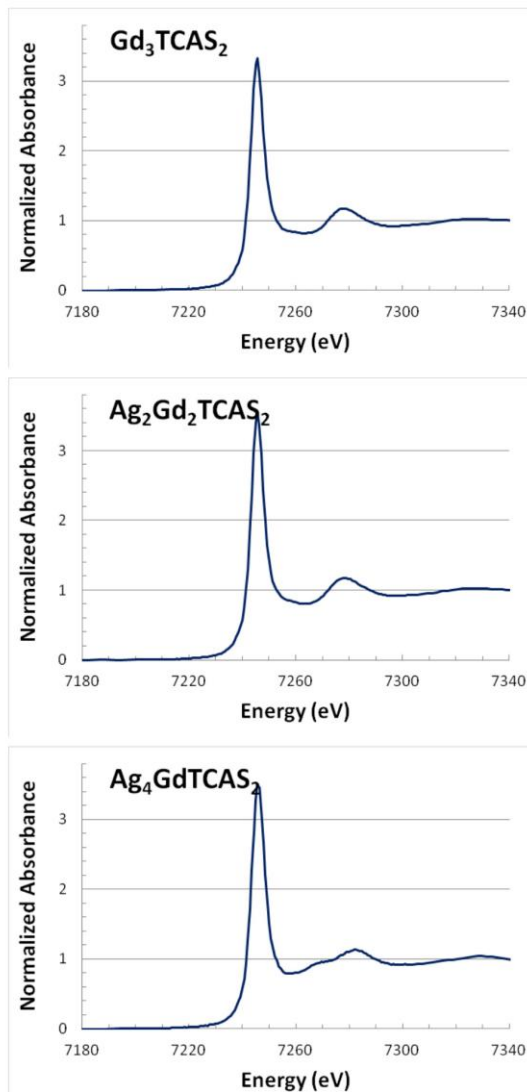


図2 X線吸収スペクトル (XANES領域)

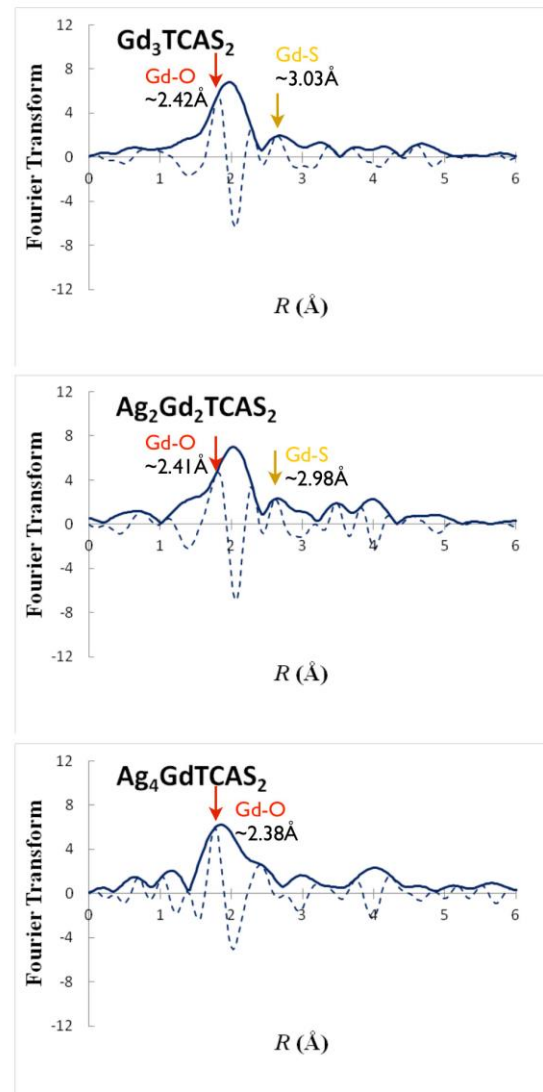


図3 動径構造関数とピークの帰属.

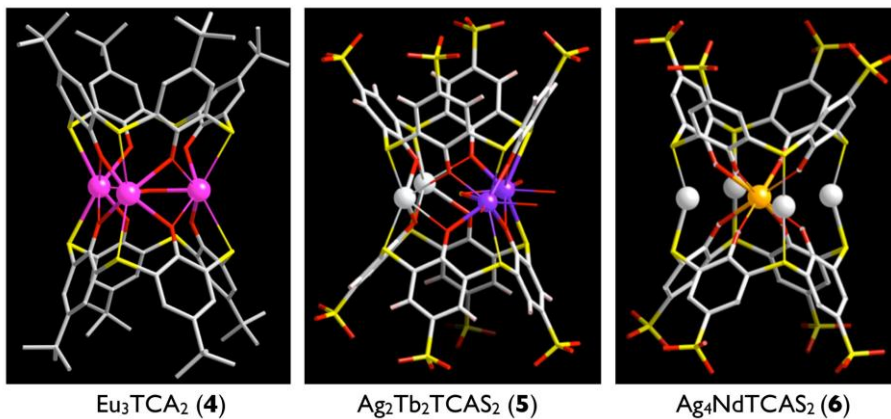


図4 類縁体錯体(4-6)の結晶構造. (4) Eu-O 2.32-2.45, Eu-S 2.96-3.08 Å, (5) Tb-O 2.289-2.466, Tb-S 2.978 Å, (6) Nd-O 2.409-2.523 Å.

5. 今後の課題

今回試料が比較的希薄であったが、Lytle 検出器でも予想を上回る感度で測定出来た。しかしより S/N 比の高い高品質のスペクトルデータ取得のためにはバックグラウンドを効果的に除去できる多素子 SSD 検出器の利用が可能な BL11 での実験を検討したい。

3 について O-Ln 距離が結晶構造 6 と合致しない。この要因として試料調製の際、水酸化銀が生成したため、Gd に直接 OH⁻ が配位した化学種が生成し、XAS に寄与したと疑われる。水酸化銀の生成しない希薄条件下で試料を調製し、他素子 SSD 検出器による測定を検討する。

一方、研究の展開としては配位原子を外側に向けた exo 型配位子を設計し CA を創製する。CA が機能する溶液中での構造解析に XAFS は必要不可欠であるので、今後も SAGA-LS を利用する計画である。

6. 参考文献

¹ N. Iki, S. Hiro-oka, M. Nakamura, T. Tanaka, H. Hoshino, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 3541-3545.

² N. Iki, S. Hiro-oka, T. Tanaka, C. Kabuto, and H. Hoshino, *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 1648-1656 (2012).

7. 論文発表・特許

現在のところ報告はないが、論文を投稿準備中である。

8. キーワード

ガドリニウム, 硫黄配位子, MRI コントラスト剤

9. 研究成果公開について

① 論文 (査読付) 発表の報告 (報告時期: 2013 年 12 月)