

低酸素環境を検出する MRI 造影剤の開発

○岩木 慎平¹, 花岡 健二郎¹, 長野 哲雄¹ (東大院薬)

【目的】低酸素環境はがんや虚血性疾患などの様々な疾患と密接に関連しており、その検出法の確立は近年、強く求められている。一方、MRI(核磁気共鳴画像診断法)は優れた空間分解能で生体深部を画像化する手法であり、現在、臨床で汎用されている。また、MRI 撮像においてコントラストの向上のために Gd^{3+} 系造影剤が汎用されているが、 Gd^{3+} 錯体構造の更なる改変により、特定の生体内環境を認識して MRI シグナル強度を表わす緩和能(r_1)が増大する MRI センサー分子の開発が可能である。そこで本研究では、 Gd^{3+} 錯体を誘導体化することで、生体内の低酸素環境を高感度に検出可能な新規機能性 MRI 造影剤の開発を目的とする。

【方法・結果】ベンゼンスルホンアミド構造を有する Gd^{3+} 錯体では、スルホンアミド基の p 位置換基の電子吸引性に依存してスルホンアミド基の pK_a 、即ち Gd^{3+} への水分子の配位の pK_a が変化し、結果として r_1 が変化することが報告されている。さらに、低酸素環境下においては還元反応が亢進することに着目し、スルホンアミド基の p 位に低酸素感受性部位としてニトロ基を導入し、これがアミノ基へと還元されることをスイッチとして r_1 が大きく増大するプローブの設計および合成を行った。この化合物は pH 変化に伴った水分子の配位数の変化により最大で 3 倍の r_1 の変化を示し、さらに *in vitro*におけるモデル系であるラット肝ミクロソームを用いた還元反応において低酸素環境下でのみニトロ基からアミノ基へと速い還元反応が進行し、アミノ基をもつ生成物に由来する MRI シグナルの増大が確認された。今後はより高感度に低酸素環境を検出することを目指してプローブの改良を行い、*in vivo*におけるがんや虚血部位の MRI を用いた可視化を行っている。