

室温超核偏極と量子符号化による超高感度生体MRI/NMRに向けた位置選択的同位体ラベルセンサ分子の合成研究

[研究代表者] 森田 靖 (工学部応用化学科)

[共同研究者] 村田剛志 (工学部応用化学科)

研究成果の概要

核磁気共鳴 (NMR) の超高感度化ならびにそれによる *in-vitro* MRI 観察の実現を目指して、光励起三重項状態を用いた動的核偏極 (トリプレット DNP) 法を用いた生体 MRI/NMR に必要なセンサー分子として、位置選択的同位体ラベル分子の設計・合成を行った。¹³C NMR の超高感度化ならびに高偏極状態の長寿命化のために、分子骨格内に位置選択的に¹³C で置換した *p*-ターフェニルや安息香酸を合成した。特に¹³C 置換した安息香酸の合成においては、目的分子の芳香環内部に位置選択的に¹³C を導入するため、分子骨格形成を含む多段階合成を経てセンサー分子を良好な収率で得た。これらのセンサー分子を用いて行った光励起 DNP 実験では、¹³C 核のスピン偏極率と¹³C NMR 強度を飛躍的に増大することに成功した。

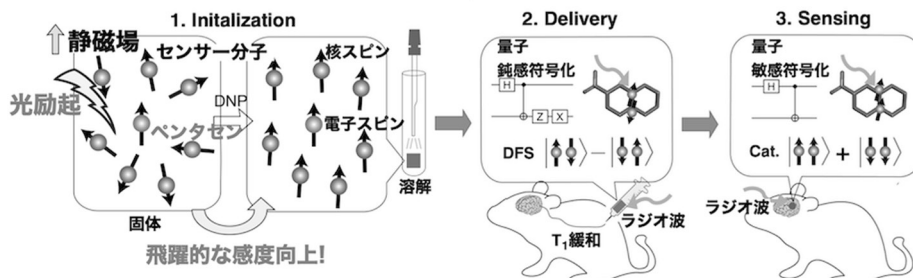
研究分野：有機化学

キーワード：有機合成化学、核磁気共鳴、動的核偏極、位置選択的同位体ラベル

1. 研究開始当初の背景

核磁気共鳴 (NMR) は化学分析・反応追跡、MRI は医療診断の手法として一般的に使われる技術であり、物質や生体中の分子レベルの情報を非接触・非破壊で簡便に読み出すことができる。しかし、強力な超電導磁石や強磁場の発生・制御が必要であることから、装置価格、ランニングコストともに高価な機器である。そのため、これらが設置されるのは大学・研究所や大病院等に限られ、一般企業や小規模な病院への普及は現実的には困難である。また、強磁場下でも核スピンの向きが静磁場の方向に偏る割合 (偏極率 \propto 信号強度) は 0.001%程度と極め

て低く、NMR や MRI の感度を著しく低下させている。このため、NMR や MRI を生体試料に適用する試みは、装置面の制限や長時間観測といった大きな困難に直面している。また、造影剤等のセンサー物質の生体内への注入は、有害性の観点から厳しい制約がかかる。これらの問題を克服するために近年、微量のラジカル分子で電子スピンをドーピングして核スピンを整列させて NMR や MRI の感度を向上する動的核偏極 (DNP) という技術が開発されている。しかし、この技術においても高磁場・極低温を用いるため設備規模とランニングコストが膨大となる。より温和な条件と低コストな手法、すなわち



1) 室温動的核偏極 (DNP) 2) 量子鈍感符号化 3) 量子敏感符号化
トリプレットDNPによる超高感度化 信号緩和の抑制 目的部位での信号増幅

図1 本研究で目指す超高感度生体MRI/NMRのコンセプト図

室温・低磁場環境で NMR や MRI の感度を高め、生体分子の代謝やダイナミクスを観測できれば、生命科学や医療に大きなブレークスルーをもたらすことが多いと期待される。

2. 研究の目的

我々は、光励起三重項状態を用いた DNP (トリプレット DNP) 法による室温での生体 MRI/NMR の高感度化を目指している。本研究以前に、*p*-ターフェニルの結晶にドープしたペンタセン分子を光励起することで *p*-ターフェニルの ^1H 核を高偏極化し、通常の 1 万倍以上の ^1H NMR 感度を達成している (PNAS, 2014 年)。そこで本研究では、①トリプレット DNP による高偏極化、②偏極状態の長寿命化(鈍感符号化)、③信号に対する応答性向上(敏感符号化)の 3 つの量子技術を駆使して、NMR/MRI の感度を向上させることを考えた(図 1)。その技術をさらに発展させて、MRI で生体中の代謝を可視化することと、*in-vitro* NMR で DNA への分子のインターカレーションといった生体分子のダイナミクスをリアルタイム観測することを目指す。光励起三重項を用いた高偏極状態の長寿命化と応答性向上のためには、目的に合致した性質・機能を有する分子に、NMR で観測可能な核種を位置選択的に導入したセンサー分子の設計と合成が不可欠な課題の一つである。このような観点から本研究では、天然存在比が 1% と低くセンサー核種として適していると考えられる ^{13}C を位置選択的に導入したセンサー分子の設計と合成を行い、そのトリプレット DNP 法への適用可能性について検討した。

3. 研究の方法

本研究のターゲットは、位置選択的に ^{13}C で置換した π 電子系有機分子である。分子骨格内の決められた位置に複数個の ^{13}C を導入する必要があるため、それぞれについて分子骨格形成から多段階の合成ルートを検討する必要がある。また、DNP 法の条件最適化を行うための十分量を確保するために、各工程の合成収率を可能なかぎり高めるとともに、その再現性をもたせる必要がある。研究開始時は通常の試薬を用いた検討(cold run)を行い、各段階について高収率での合成手法を確立させた。さらに、トリプレット DNP 法に適した超高純度のサン

プルとするための精製法も含めて最適化検討を行った。合成ルート・手法を確立後、 ^{13}C 標識試薬を用いた合成・精製を行った(hot run)。本年度は、センサー分子として *p*-ターフェニル- $^{13}\text{C}_6$ および安息香酸- $^{13}\text{C}_2$ の合成を行った(図 2)。化合物の同定・分析ならびに重水素化率の測定は、 ^1H および ^{13}C NMR 測定により行った。

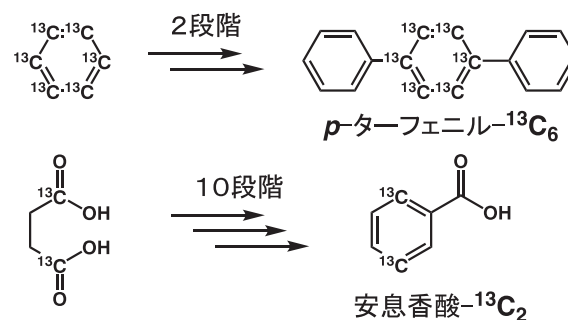


図2 本研究で合成した位置選択的 ^{13}C 置換センサー分子とその合成手法

4. 研究成果

^{13}C を 6 個導入した *p*-ターフェニル- $^{13}\text{C}_6$ は、市販の ^{13}C ラベルしたベンゼンを出発原料として、クロスカップリング反応を含む全 2 段階で収率良く合成できた(図 2)。精製条件を検討することで超高純度のサンプルとし、トリプレット DNP 実験に供した。その結果、 ^{13}C の偏極率が 2.7% に達し、NMR の強度が通常の 8 万倍という飛躍的な向上を達成した。位置選択的に二つの ^{13}C を導入した安息香酸- $^{13}\text{C}_2$ は、ベンゼン環を形成する反応を伴うため多段階の反応が必要であり、市販の ^{13}C ラベル試薬を出発原料として 10 段階におよぶ多段階合成が必要であった(図 2)。各反応段階の収率を極限まで高めることで、全 10 段階で 44% (1 段階当たりの平均収率 92%) を達成した。このサンプルを用いて行ったトリプレット DNP 実験では、 ^{13}C NMR の強度が 200 倍以上に向上するとともに、 ^{13}C の緩和時間が ^1H のものよりも 7 倍長くなり、更なる高感度化が可能であるという結果を得た。

5. 本研究に関する発表

(1) 今若寛己・畑中悠子・宮西孝一郎・香川晃徳・根来誠・塚本眞幸・村田剛志・森田 靖・北川勝浩、“ガラスホストを用いた低温トリプレット DNP による ^{19}F スピンの高偏極化”、日本化学会第 102 春季年会、2022 年