

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 MRI による生体現象のリアルタイム観測の実現を目指して、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。 ^{13}C 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、分子骨格内を位置選択的に ^{13}C で置換した 2-ナフトエ酸を合成するとともに、その重水素置換反応の条件最適化を検討した。芳香環内部に位置選択的に ^{13}C を導入するために、分子骨格形成を含む多段階合成を経て ^{13}C 置換した 2-ナフトエ酸の合成を達成した。得られた ^{13}C 置換を用いて行なった光励起 DNP 実験では、 ^{13}C 核のスピンの偏極率と ^{13}C NMR 強度を飛躍的に増大することに成功した。また重水素置換反応では、過酷な反応条件に起因する目的物の分解を抑制しつつ高い重水素化率を得る反応条件を確立した。

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広く利用されており、物質や生体中の分子レベルの情報を非接触・非破壊で読み出すことができる。しかし、核スピンの向きが静磁場下で偏る割合 (偏極率 \propto 信号強度) が極めて低いためにこれらは低感度であり、それを補うために超電導磁石による強磁場下での測定や、長時間測定を行う必要がある。そのため装置価格およびランニングコストが膨大となり、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困難である。これらの問題を克服するために近年、動的核偏極 (DNP) という

技術が開発され、その装置が市販化されているものの、やはり装置価格とランニングコストが膨大であり、基礎研究での利用にとどまっている。また、偏極率は最大でも通常の NMR の 660 倍程度である。このような背景から、より温和な条件と低コストな手法で NMR や MRI の感度を飛躍的に高め、生体分子の変化や分布をリアルタイム観測することができれば、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期待される。

2. 研究の目的

トリプレット DNP はセンサー分子 (観測対象物質) 中に光励起三重項状態に変換可能な有機分子を極微量

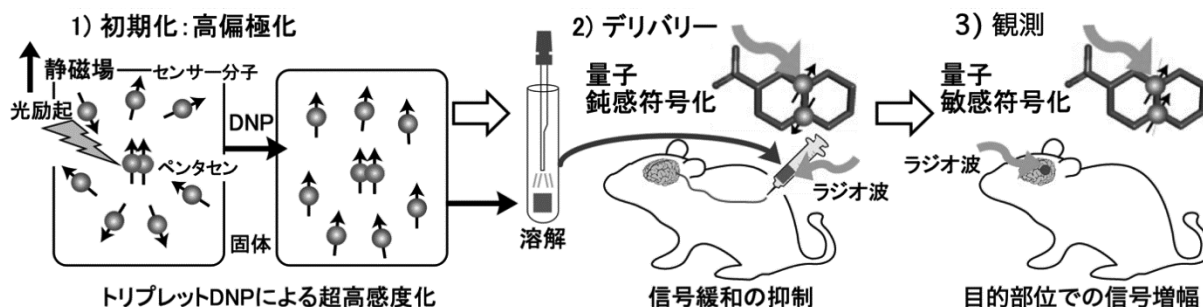


図1 本研究で目指す超高感度生体MRI/NMRのコンセプト図

ドーピングし、光照射により光励起三重項状態に変換して発生させた電子スピンを静磁場下でのマイクロ波照射によりセンサー分子に伝搬させることで核スピンを整列させる先端的な量子技術である (図 1)。我々は本研究以前に、トリプレット DNP 法によりセンサー分子である *p*-ターフェニルの ^1H 核を高偏極化し、試料を室温に保ったまま核スピンの偏極率を 34% まで高めることに成功している。これは、通常の NMR の感度を 1 万倍以上に高めたことを意味している (*Proc. Natl. Am. Sci.* 2014 年)。我々はトリプレット DNP の技術をさらに発展させて、生体分子の生体中での代謝を MRI で可視化することや、生体分子のダイナミクスを NMR でリアルタイム観測することを将来的に目指している。そのためには光励起三重項状態を用いた偏極率をさらに向上させるとともに、高偏極状態の長寿命化 (図 1 の量子鈍感符号化) ならびに測定に対する応答性を向上 (図 1 の量子敏感符号化) させることが必要である。そのためには、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、位置選択的に 6 個の ^{13}C で置換した 2-ナフトエ酸- $^{13}\text{C}_6$ の合成を行った (図 2)。

また量子鈍感符号化のために、2-ナフトエ酸の炭素骨格周辺のすべての水素原子を重水素に変換する反応について検討した (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。

4. 研究成果

2-ナフトエ酸- $^{13}\text{C}_6$ は、市販の ^{13}C ラベルしたブロモベンゼンを出発原料として、ベンゼン環形成反応と置換基変換反応を駆使することで、全 6 段階で収率良く合成できた (図 2)。昇華精製を繰り返す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。安息香酸と混合する「共晶トリプレット DNP」を行うことでペンタセンドーピングと高偏極化に成功し、 ^{13}C の偏極率を 0.12% まで高め、NMR 強度の飛躍的な向上を達成した。また、これとは別に 2-ナフトエ酸の重水素化実験を行なった。芳香環周辺の水素原子を重水素化する既知の方法を参考すると、高温・高圧条件での過酷な反応条件のため脱炭酸反応や芳香環の分解が起こり、十分な重水素化率と収率を両立できなかった。反応温度や時間、反応触媒を調整することで、重水素化率 98% 以上、収率 50% 程度で重水素化体を得る方法を確立した。

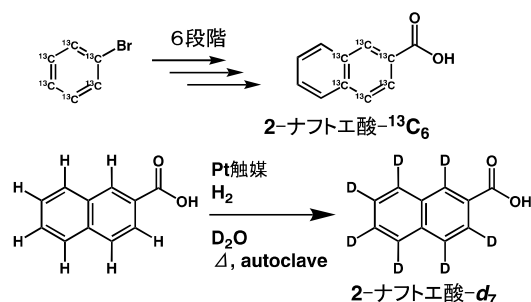


図2 本研究で合成した位置選択的 ^{13}C および重水素置換センサー分子とその合成手法

5. 本研究に関する発表

- (1) Sugiki, T.; Murata, T.; Kitagawa, M.; Morita, Y.; Negoro, M.他 6 名, “Real-time Monitoring of Enzyme-catalyzed Phosphoribosylation of Anti-influenza Prodrug Favipiravir by Time-lapse Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy”, *NMR in Biomedicine*, 36, e4888, 2023 年
- (2) 堀場友輔・畑中悠子・宮西孝一郎・香川晃徳・根来誠・北川勝浩・村田剛志・森田 靖, “トリプレット DNP 法による高感度 NMR のセンサー分子を目指した位置特異的 ^{13}C および重水素置換テオフィリンの合成”, 第 53 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2022 年