

アルブミン結合性クマリンを有する鉄(III)錯体の開発と腫瘍MRイメージングへの応用

(科学大生命理工¹・CNRS²・QST³・科学大化生研⁴) ○大木 岳人¹・Martina Sanadar²・北原 舜也¹・飯山 恵³・住吉 晃³・Célia Bonnet²・中村 浩之^{1,4}・岡田 智^{1,4}
 Development of Iron(III) Complexes with Albumin-Binding Coumarin for MR Imaging of Tumors (¹*School of Life Science and Technology, Institute of Science Tokyo*, ²*Centre national de la recherche scientifique*, ³*National Institutes for Quantum Science and Technology*, ⁴*Laboratory for Chemistry and Life Science, Institute of Science Tokyo*)
 ○Gakuto Oki¹, Martina Sanadar², Shunya Kitahara¹, Akira Sumiyoshi³, Célia Bonnet², Hiroyuki Nakamura^{1,4}, Satoshi Okada^{1,4}

To explore the application of paramagnetic iron(III) ions as low-toxicity MRI contrast agents, we synthesized two iron(III) complexes, **12a** and **12c**, in which an albumin-binding coumarin was conjugated to a 1,4,7-triazacyclononane via alkyl linkers with carbon chain length of one and five, respectively. The relaxivity of **12a** and **12c** were 1.0 and 2.4 mM⁻¹ s⁻¹, and that of **12c** increased to 5.0 mM⁻¹ s⁻¹ in the presence of albumin. Furthermore, Density Functional Theory calculations, ¹⁷O NMR, and NMRD measurements, suggested that different water coordination structures could contribute to the observed difference in *r*₁ values. MRI measurements of a tumor-bearing mouse model injected with the **12c** revealed that the change in *R*₁ values reached a maximum of approximately 10% at 3 h post-injection, and that the complexes were cleared by 16 h post-injection (Figure 1). This behavior is consistent with the biodistribution results obtained by ICP analysis. **Keywords** : MRI Contrast Agents; Iron(III) Complex; Coumarin; Albumin; Tumor Imaging

鉄(III)イオンは生体内に存在する常磁性イオンであり、毒性の低い MRI 造影剤としての応用が期待されるものの、研究がほとんど進んでいない。本研究では、鉄(III)イオンの MRI 造影剤としての応用を目指し、アルブミン結合性クマリンを炭素数 1 および 5 のアルキルリンカーを介し 1,4,7-triazacyclononane に結合した鉄(III)錯体 **12a** および **12c** をそれぞれ合成した。**12a** および **12c** の縦緩和能 *r*₁ は、それぞれ 1.0 mM⁻¹ s⁻¹ および 2.4 mM⁻¹ s⁻¹ であり、特に **12c** ではアルブミン存在下で 5.0 mM⁻¹ s⁻¹ まで増大した。密度汎関数理論計算、¹⁷O NMR および NMRD 測定の結果、水分子の配位構造の違いが、*r*₁ の差に寄与していることが示唆された。さらに、錯体を投与した腫瘍マウスモデルの MRI 撮像を行ったところ、投与後 3 時間で腫瘍部の *R*₁ が約 10% の変化を示し、投与後 16 時間で排出されることが確認された(図 1)。この挙動は、ICP による体内動態追跡の結果と一致した。

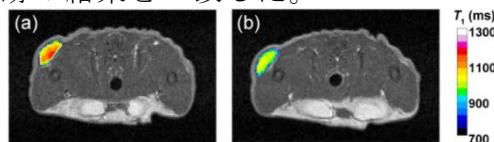


図 1. 錯体 **12c** を投与した CT26 細胞担がんマウスの解剖画像と腫瘍領域 *T*₁ カラーマップの重ね合わせ画像：(a)投与前、(b)投与 3 時間後。