

研究課題名

ネプツニウム系列核種の内用放射療法への応用

研究代表者名

金沢大学・医薬保健研究域保健学系・鷲山幸信

研究分担者名

金沢大学・医学部保健学科・伝田優希、金沢大学・医薬保健研究域保健学系・天野良平
東北大学・金属材料研究所・山村朝雄、佐藤伊佐務

1. はじめに

悪性黒色腫は皮膚癌の一種である。この病気に対し現在主流となっている治療法は、早期に発見し外科的除去を行う方法および外部放射線治療であるが、依然として高い治療効果をもたらすことは困難である。その他の方法として近年この悪性黒色腫に対して、放射性同位体を利用した内用療法が研究されている。悪性黒色腫の腫瘍細胞は、人やマウスの悪性黒色腫の細胞膜表面に過剰発現するメラノコルチン-1型受容体を過剰発現している。この受容体と色素細胞刺激ホルモン(Melanocyte Stimulating Hormone)の1つである α -MSHは結合親和性を持つため、 α -MSHにペプチドを結合させた類似体 DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH に放射性同位体を標識することで、悪性黒色腫の腫瘍細胞に集中的に放射線を照射することが可能となる。これまでの研究において我々は診断用 γ 線放出核種¹¹¹Inを標識したペプチド¹¹¹In-DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSHによるイメージングを行い、悪性黒色腫に対する特異的集積を確認した。そこで本研究では、ネプツニウム系列の α 放射体アクチニウム-225(²²⁵Ac) (半減期 10.0 日)と DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH の標識検討を行った。

2. 研究経過

²²⁵Ac は、金属材料研究所アルファ放射体実験室で分離精製して調製した。その後、1mg/mL DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH 溶液 25 μ L に²²⁵Ac 溶液 50 μ L と 0.5M NH₄OAc 500 μ L を加え、溶液を 75°C で 0、10、20、40 分の攪拌時間で攪拌し、各 100 μ L を HPLC に通して UV チャートを取得した。また基準チャートとして 1mg/mL DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH 溶液 100 μ L の UV チャートも取得した。HPLC に接続している RI 検出器では²²⁵Ac の放射線を検出できなかったため、分離液を 1mL ずつのフラクションにとして分取し NaI シンチレーション計数装置で計測を行った。また²²⁵Ac は γ 線放出しないため、分離後約 12 時間放置して放射平衡に達した状態の娘核種の²²¹Fr (半減期 4.9 分)や²¹³Bi (半減期 45.59 分)の γ 線を計測し間接的に²²⁵Ac の放射能を評価した。

3. 研究成果

HPLC での UV チャート分析の結果、²²⁵Ac 標識体に相当する UV ピークが全く検出されなかった。また NaI で測定した γ 線は、グラジエント開始 2~5 分後に検出された。¹¹¹In 標識体では γ 線検出の保持時間が測定開始 16~17 分後であることから、²²⁵Ac はイオンの状態で存在しており、DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH とは標識されていないと考えられる。

図に攪拌時間を変化させた場合の HPLC の UV チャートを示す。1mg/mL DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH 溶液で得られた基準 UV ピークに対し、攪拌時間 0 分及び 10 分ではピークは小さくなるが存在は認められた。しかし攪拌時間 20 分及び 40 分ではピークは全く検出されなかった。この結果より、攪拌時間を短縮する方が²²⁵Ac と DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH は標識しやすいと考えられる。

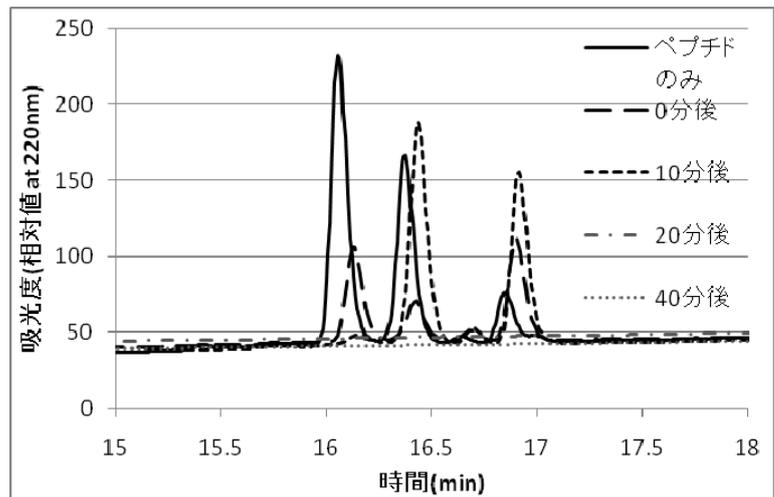


図 各攪拌時間における HPLC の UV チャート

4. まとめ

²²⁵Ac の標識が困難な原因としては、Ac の化学的性質による可能性や、²²⁵Ac から放出される α 線が DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH の構造を壊してしまう可能性、攪拌の時間や温度が影響している可能性等が考えられる。今後²²⁵Ac と DOTA-Re(Arg¹¹)CCMSH の標識条件を確立する為に、最適な標識条件を更に検討していく必要がある。

研究課題名 f 金属錯体の磁気異方性制御

研究代表者名
奈良女子大学・理学部・梶原孝志

共同研究対応者名
東北大学・金属材料研究所・山村朝雄

1. はじめに

常磁性の化合物において分子内の磁気モーメントを一方向に固定された状態を磁石と呼ぶが、そういった化合物の中でも個々の分子が磁石として振舞うものを単分子磁石(Single Molecule Magnet, SMM),あるいはナノ磁石と呼ぶ。SMMの研究はMn₁₂核クラスター錯体を対象として今から20年ほど前に開始されたが、近年の研究では希土類金属イオンを含むf金属錯体に研究の対象がシフトしてきている。分子の磁気モーメントが一方向に保持される要因は、磁気異方性により形成された分子内のエネルギー障壁により磁気モーメントの反転が阻害されるためであり、大きな全角運動量と磁気異方性を有するf金属イオンがそのような用途に向いているために希土類金属イオンに注目が集まっているのである。

2005年に最初の希土類系SMMが報告されて以来、SMMとして振舞う希土類錯体が多数報告されており、U(III)を用いた単分子磁石の報告もなされている。最近是中国の研究グループによる人海戦術的な物質探索が目を行っているが、磁気特性、特に磁気異方性の制御に関して明確な指針は明示されていない。筆者らはこれまで希土類イオン、特にTb(III)やDy(III)など重希土類イオンに着目し、磁気異方性制御のための方法論の確立を目指した研究を遂行して来た。前述のエネルギー障壁は大きな角運動量(磁化ベクトル)と容易軸型の磁気異方性により生じ、これらの相乗効果により障壁自体が高くなることから、磁気異方性の強化がそのままSMM特性の向上に結びつくためである。

磁気異方性の設計・強化にむけ、f金属イオンに対してどのような配位子場設計が有効であるかを、①新規錯体の合成と構造解析、②磁気特性の測定とその詳細な解析により解明することを目的に本年度の研究を遂行した。

2. 研究経過

同じ希土類金属イオンでも磁気異方性の設計指針は個々に異なっており、それぞれについて理論的な考察を行いながら分子設計を行う必要がある。それぞれの金属イオンにおいて多数のStark副準位の分裂が生じるが、その電子雲の空間的広がりには大きな差異がある。的確な配位子場を設計することにより、ある特定のStark副準位の安定化が実現されれば、より強い磁気異方性が生じることとなる。このようなアイデアのもと、本年度はTb(III) (4f⁸), Dy(III) (4f⁹), Er(III) (4f¹¹)を対象に新規錯体の設計・合成と磁気特性の研究を行った。Tb(III), Dy(III)に対してはアキシアル位に強い結晶場を、Er(III)についてはエカトリアル位に強い結晶場を形成すれば容易軸型の磁気異方性が発現し、SMMが形成されると考え、分子設計に基づいてそのような錯体の合成を行った。

3. 研究成果

上記の指針に基づいて新規錯体を複数合成し、構造と磁気特性の相関について検討を行った。その結果、①Dy(III)錯体においてこれまでに知られているものでも最大級の磁気異方性をもつSMMの合成に成功、②Er(III)錯体において、分子設計による容易軸型磁気異方性の発現に初めて成功、③一連の同型Tb(III), Dy(III), Ho(III), Er(III)錯体を対象に、磁気異方性の定量化の手法の開発に成功した。以上の成果については、下記の論文として報告した。

A. Watanabe, A. Yamashita, M. Nakano,* T. Yamamura, T. Kajiwara,* *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, in press
 A. Yamashita, A. Watanabe, S. Akine, T. Nabeshima,* M. Nakano, T. Yamamura, T. Kajiwara,* *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, in press
T. Kajiwara,* M. Nakano,* K. Takahashi, S. Takaishi, M. Yamashita, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 196-205

4. まとめ

本年度の研究において、磁気異方性制御のための設計指針はほぼ確立できたといえる。一方、SMMにおける磁気ダイナミクスを記述するためには、トンネル過程による磁気緩和の詳細解明が必要である。SMM特性の向上にはより強い磁気異方性とより高い分子内エネルギー障壁の形成と共に、より遅いトンネル磁気緩和の実現が重要である。今後はそのような量子ダイナミクスの解明に向けた研究の遂行が必要である。