

量子技術の実用化推進WG(第七回)

# 超偏極MRIのための 安定同位体標識分子プローブの開発

2023年2月1日

大陽日酸株式会社 イノベーションユニット

SI事業部 SIイノベーションセンター

開発課長 寺内勉

利用原理	対象分野	同位体製品
量子技術	核磁気共鳴分光法 (NMR)	NMR溶媒、アミノ酸、核酸、タンパク質
	核磁気共鳴画像法 (MRI)	分子プローブ、水- <sup>17</sup> O
質量数	質量分析法 (MS)	代謝物・タンパク質・誘導体化試薬
	質量分析イメージング (IMS)	代謝物・誘導体化試薬
振動エネルギー	振動分光法 (IR、RAMAN)	代謝物、薬剤
干渉性散乱	中性子線回折法 (ND)	重水素化タンパク質
結合エネルギー	半導体	重水素ガス
	有機EL	重水素化有機EL
	医薬品	重水素化医薬品
放射性同位体原料	ポジトロン断層法 (PET)	水- <sup>18</sup> O

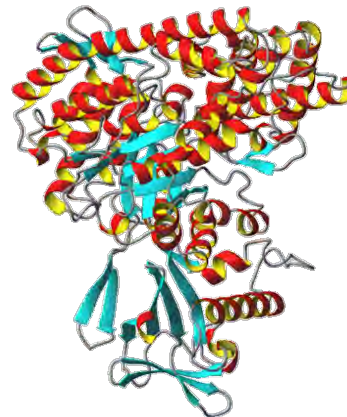
## 安定同位体を利用した高分子量タンパク質のNMR構造解析



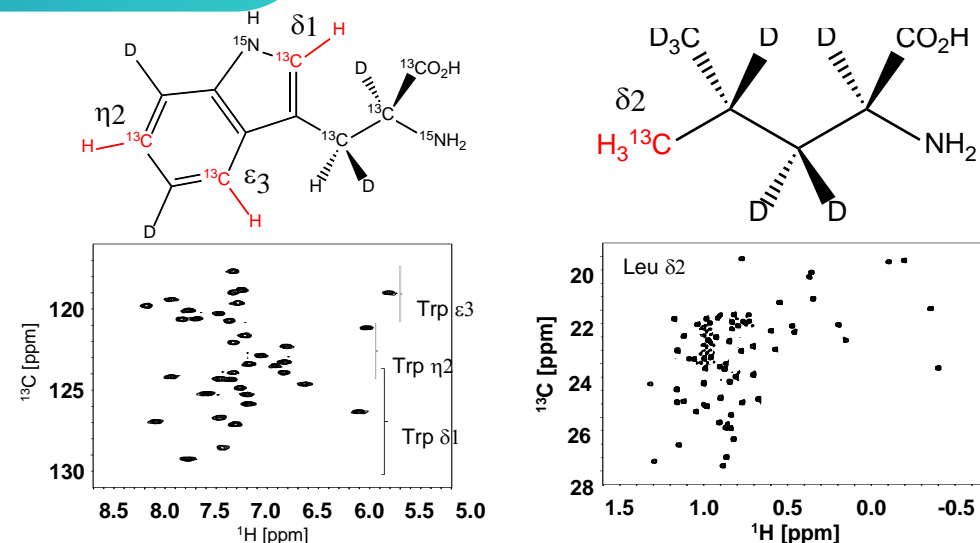
- 安定同位体を組み合わせて必要な構造情報を抽出
- $^2\text{H}$  …… シグナルの重複軽減と緩和制御
- $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$  …… 観測感度の向上



高度な合成技術により合成された同位体標識アミノ酸を用いた高分子量タンパク質の緩和制御



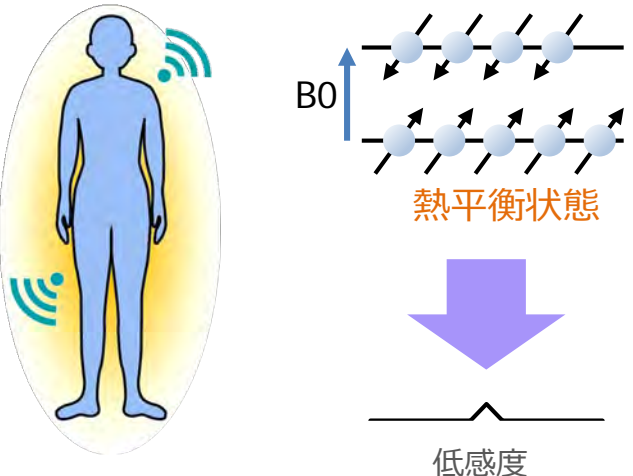
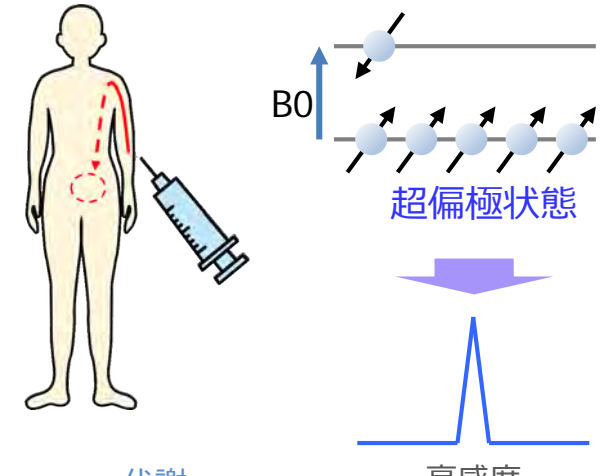
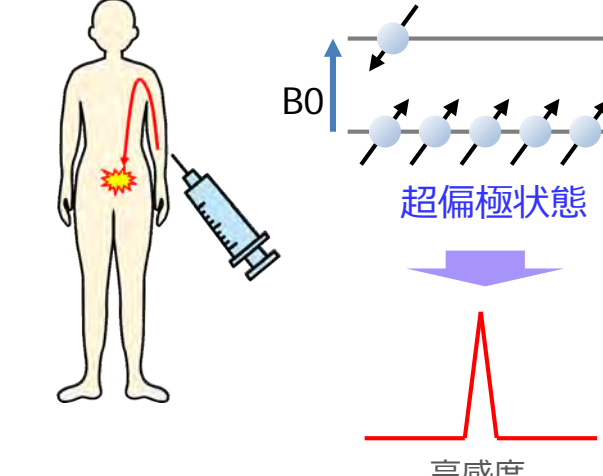
82kDa Malate Synthase G (MSG)  
Leu : 70残基



(大阪大学宮ノ入先生、熊本大学武田先生、東京都立大学甲斐荘先生ご提供)

## 酸素同位体濃縮技術及び水- $^{18}\text{O}$ 、水- $^{17}\text{O}$ のGMP製造



従来のMRI	従来の超偏極MRI技術	Q-LEAP 超寿命、室温超偏極MRI
 <p>従来のMRI</p> <p>熱平衡状態</p> <p>低感度</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>^1\text{H}</math>核を観測</li> <li>• 普及台数：世界3万8千台、国内7千台</li> <li>• 臓器や異物などの形や大きさから診断</li> <li>• 腫瘍内部の代謝をリアルタイムで観測</li> <li>• 生体に投与した分子(薬剤、代謝物)の観測は困難</li> </ul>	 <p>従来の超偏極MRI技術</p> <p>超偏極状態</p> <p>高感度</p> <p>代謝</p> <p>化学シフト</p> <p>時間</p> <p>高感度だが観測時間は短い</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>^1\text{H}</math>核以外も観測可能</li> <li>• 偏極装置が高コスト</li> <li>• 投与した分子プローブを観測可能</li> <li>• 実用的な分子プローブは少ない</li> </ul> <chem>CC(=O)C(=O)OR</chem>	 <p>Q-LEAP 超寿命、室温超偏極MRI</p> <p>超偏極状態</p> <p>高感度</p> <p>化学シフト</p> <p>時間</p> <p>高感度且つ超寿命</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 量子技術を取り入れた同位体分子の設計により偏極分子の超寿命化</li> <li>• トリプレットDNP法による低コスト超偏極装置</li> <li>• 大きい潜在市場</li> </ul>

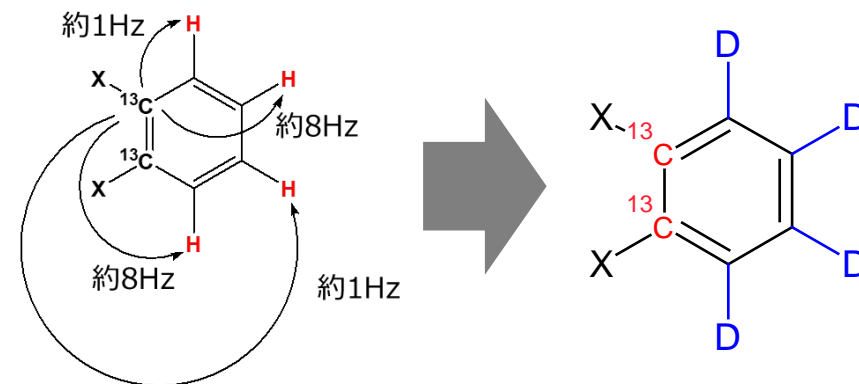
## 超寿命化

$$R_i = \frac{1}{T_i} = \frac{1}{T_i^{DD}} + \frac{1}{T_i^{CSA}} + \frac{1}{T_i^{SR}} + \frac{1}{T_i^Q} + \frac{1}{T_i^{SC}}$$

・双極子相互作用 (DD)、化学シフト異方性 (CSA)、スピン回転相互作用 (SR)、核四極子相互作用 (Q)、スカラー相互作用 (SC)

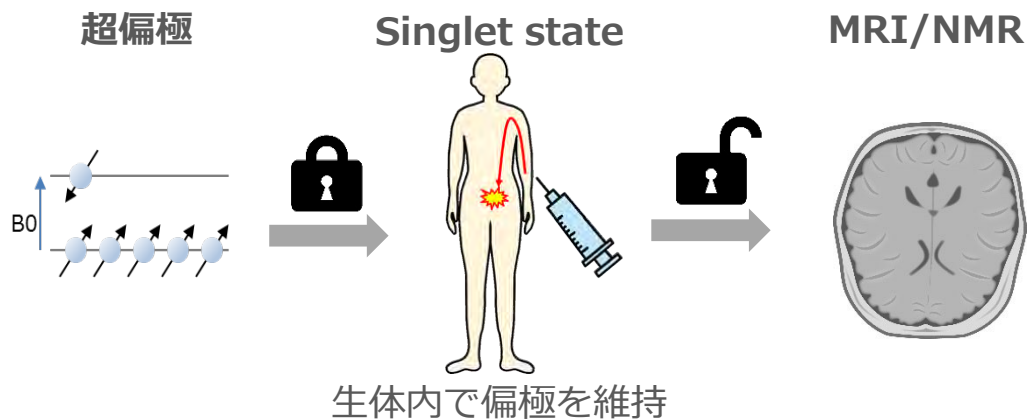
<p>ピルビン酸-1-<sup>13</sup>C</p>	<p>APNプローブ-Gly-<sup>13</sup>C-d<sub>2</sub></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・生体内に大量に存在</li> <li>・がん細胞では活発に消費</li> <li>・アメリカでは臨床試験段階</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・東大山東研・量子研 (Q-LEAP)</li> <li>・アミノペプチダーゼ (APN) を検出</li> </ul>

## 超寿命化を実現する同位体標識パターン



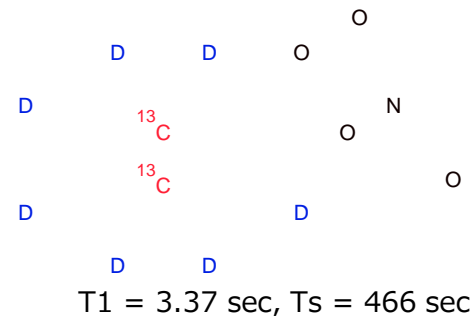
“芳香族化合物、混合物、超偏極用分子プローブ、代謝物、診断薬、誘導体化剤、ナフトレン誘導体、カテコール誘導体、及び化合物”、特願2022-111350、令和4年7月11日、大陽日酸、大阪大学、愛知工業大学

## Singlet stateを利用した長寿命分子プローブの開発

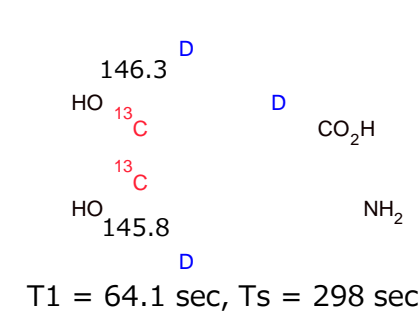


## 様々な代謝物や薬剤等への応用

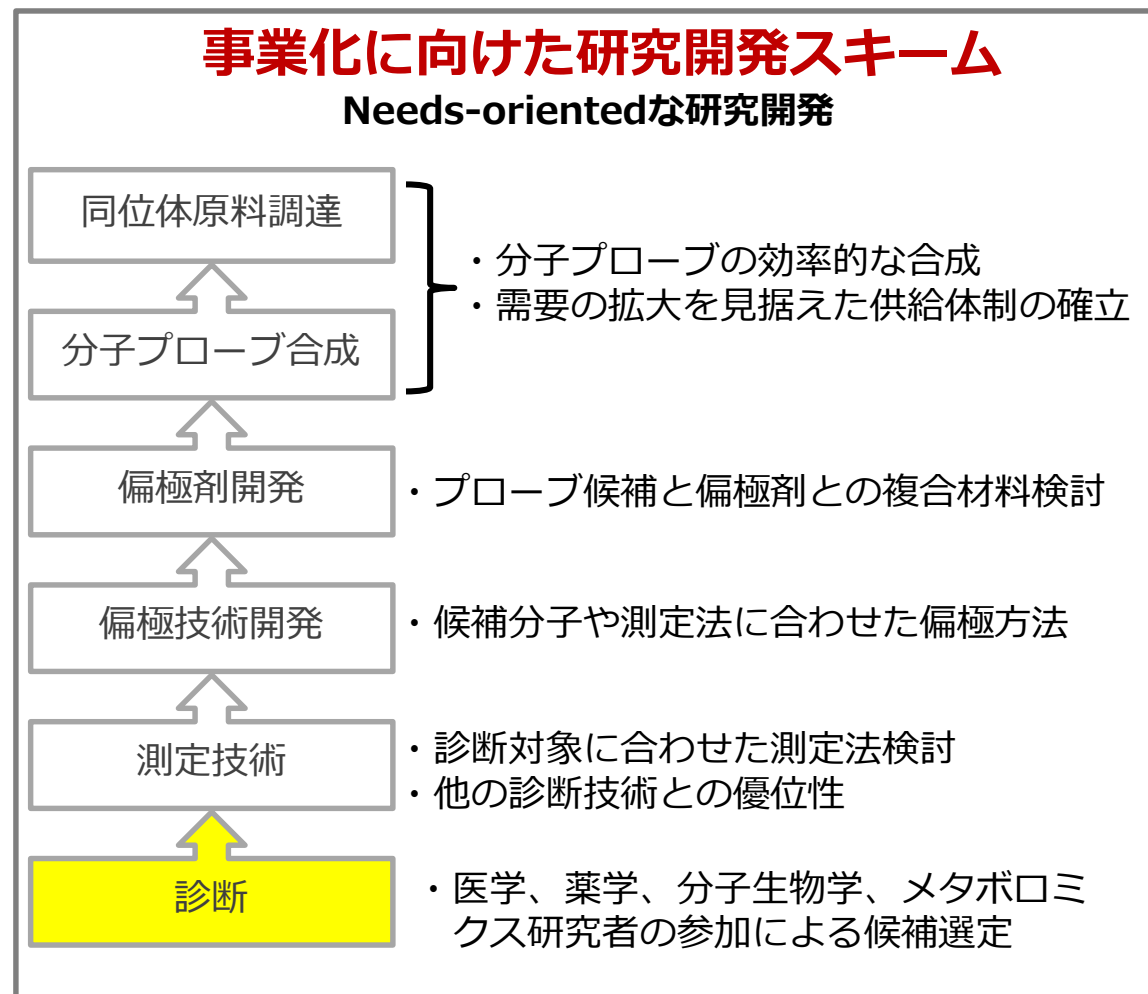
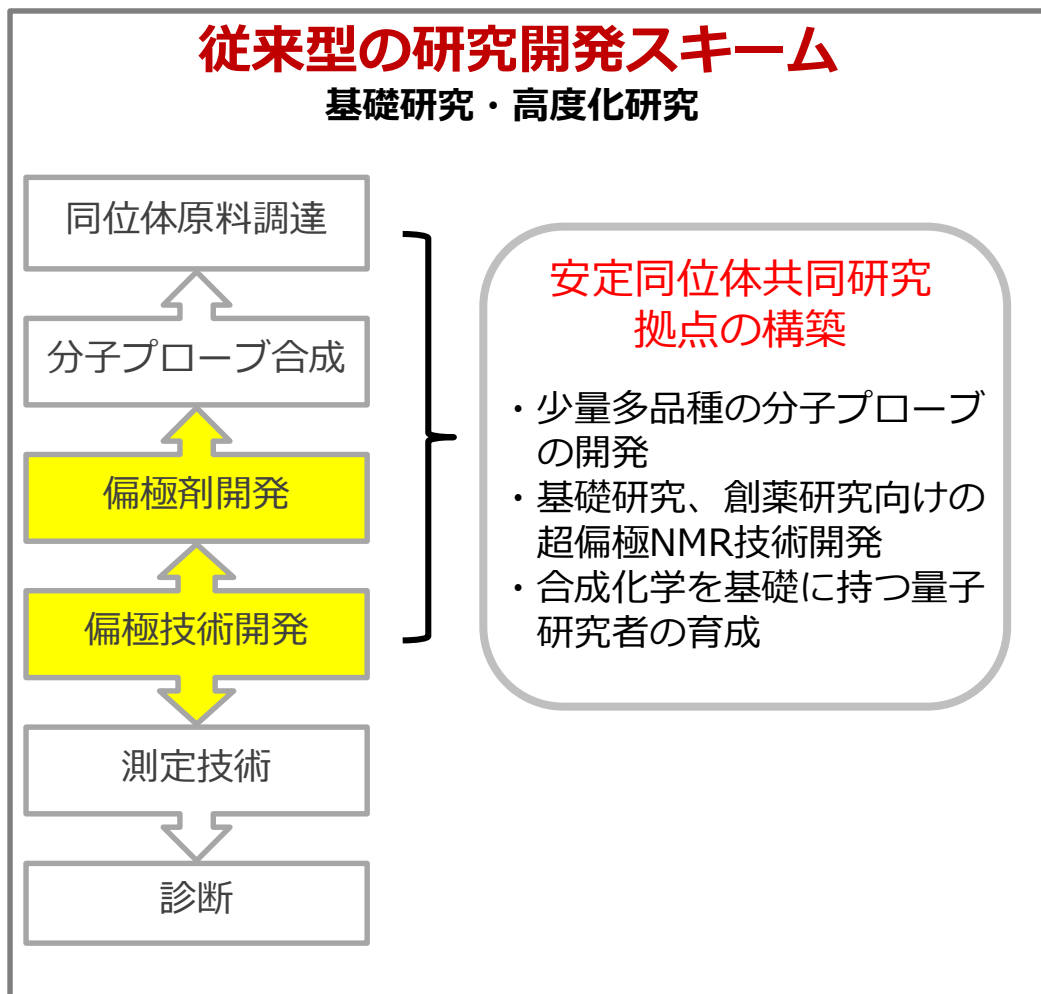
ナフトエ酸誘導体  
誘導体化試薬



DOPA  
神経伝達物質の代謝イメージング



開発対象		開発内容	参加企業
<b>同位体原料</b>	$^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^2\text{H}$ 原料	<ul style="list-style-type: none"> <li>同位体濃縮技術</li> <li>安価な同位体原料の入手</li> </ul>	安定同位体化学メーカー（大陽日酸）
<b>分子プローブ</b>	Singlet state分子プローブ、ピルビン酸-1- $^{13}\text{C}$ など	<ul style="list-style-type: none"> <li>長寿命、低毒性、経済的な同位体標識分子プローブの設計と合成</li> <li>創薬研究などの様々な用途に対応できるラインナップの拡充</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>同位体標識化合物開発</li> <li>偏極材料開発</li> <li>製造スケールアップ</li> <li>同位体濃縮プラント</li> <li>GMP製造</li> </ul>
<b>偏極剤</b>	ペンタセン、ラジカルとの混合物や誘導体など	<ul style="list-style-type: none"> <li>高偏極な偏極剤との複合材料開発、規格化、知財化</li> <li>偏極分子の抽出精製技術開発</li> </ul>	
<b>偏極装置</b>	Triplet DNP、極低温 DNP、PHIPその他	<ul style="list-style-type: none"> <li>超偏極技術開発</li> <li>装置開発</li> </ul>	DNP装置メーカー
<b>測定装置</b>	MRI装置 NMR装置	<ul style="list-style-type: none"> <li>測定核種</li> <li>測定技術</li> <li>偏極装置との接続</li> </ul>	MRI装置メーカー NMR装置メーカー



- ・ 独創的な偏極技術開発の推進
- ・ 対象疾患を定めたNeeds-orientedな研究開発を推進して市場規模を明確化し、企業からの大規模投資を促す。

## 分子プローブ開発における技術的課題

- ・長寿命化      分子プローブ設計・合成技術
- ・高偏極化      偏極剤開発、分子プローブとの混合材料や誘導体の作成技術
- ・投与量      毒性、定量メタボローム分析による局在情報の把握
- ・低コスト化      同位体濃縮プラント、製造技術

## 標準化に向けた課題

- ・CMC研究      分子プローブと偏極剤の混合物や誘導体の規格化、知財化  
超偏極後の分子プローブの分離精製技術
- ・GMP製造

## 研究体制における課題

- ・高度化
  - ・共同研究拠点による分子プローブ合成のハイスループット化
  - ・基礎研究、創薬研究などを指向した超偏極NMR技術開発
  - ・合成化学を基礎に持つ量子研究者の育成
- ・事業化
  - ・Needs-oriented な研究開発
  - ・スケールアップに対応可能な同位体濃縮技術
  - ・市場の把握や他の診断技術との比較を示し投資を促進