

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5802680号
(P5802680)

(45) 発行日 平成27年10月28日(2015.10.28)

(24) 登録日 平成27年9月4日(2015.9.4)

(51) Int.Cl. F I
C O 8 F 8/00 (2006.01) C O 8 F 8/00
A 6 1 K 49/00 (2006.01) A 6 1 K 49/00 C
A 6 1 B 5/055 (2006.01) A 6 1 B 5/05 3 1 0

請求項の数 10 (全 39 頁)

| | | | |
|---------------|------------------------------|-----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2012-545819 (P2012-545819) | (73) 特許権者 | 504145342 国立大学法人九州大学 福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 |
| (86) (22) 出願日 | 平成23年11月28日(2011.11.28) | (73) 特許権者 | 000003986 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/JP2011/077432 | (73) 特許権者 | 301032942 国立研究開発法人放射線医学総合研究所 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 |
| (87) 国際公開番号 | W02012/070681 | (74) 代理人 | 100068618 弁理士 粁 経夫 |
| (87) 国際公開日 | 平成24年5月31日(2012.5.31) | (74) 代理人 | 100104145 弁理士 官崎 嘉夫 |
| 審査請求日 | 平成26年11月28日(2014.11.28) | (74) 代理人 | 100104385 弁理士 加藤 勉 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2010-264409 (P2010-264409) | | |
| (32) 優先日 | 平成22年11月26日(2010.11.26) | | |
| (33) 優先権主張国 | 日本国(JP) | | |

最終頁に続く

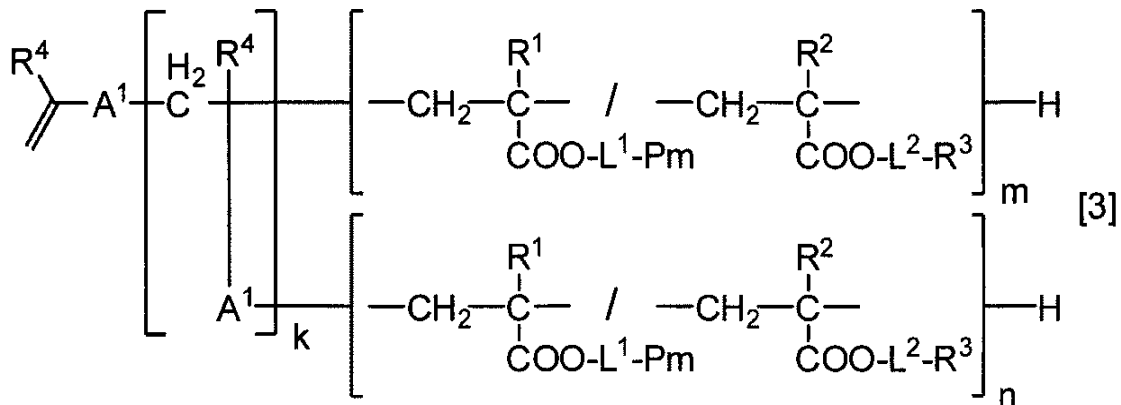
(54) 【発明の名称】 常磁性を有する水溶性ハイパーブランチポリマー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式[3]で表される分子末端にグラフト鎖を有するハイパーブランチポリマー。

【化1】



[式中、

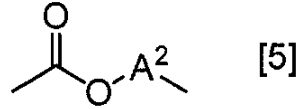
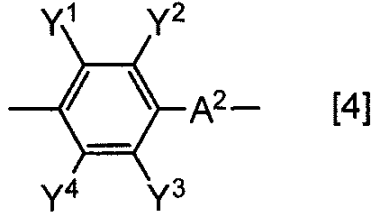
R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を表し、

L¹及びL²は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基で置換されていてもよい炭素原子数1乃至6のアルキレン基を表し、

Pmは、マンガ - ポルフィリン錯体誘導体を表し、

R^3 は、ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ基を表し、
 各 R^4 は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を表し、
 各 A^1 は、それぞれ独立して、式[4]又は式[5]で表される基を表し、 k は、繰り返し単位構造の数であって、2乃至100,000の整数を表し、 m 及び n は、繰り返し単位構造の数であって、それぞれ独立して、1乃至100の整数を表す。]

【化2】



10

[式中、 A^2 は、エーテル結合又はエステル結合を含んでいてもよい炭素原子数1乃至30の直鎖状、分岐状又は環状のアルキレン基を表し、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素原子数1乃至20のアルキル基、炭素原子数1乃至20のアルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基又はヒドロキシ基を表す。]

【請求項2】

請求項1に記載のハイパーブランチポリマーを含むMRI造影剤。

【請求項3】

消化管壁を造影することを特徴とする、請求項2に記載のMRI造影剤。

20

【請求項4】

腸管壁を造影することを特徴とする、請求項3に記載のMRI造影剤。

【請求項5】

請求項1に記載のハイパーブランチポリマーを体内に投与することを特徴とする、MRI造影方法。

【請求項6】

消化管壁を造影することを特徴とする、請求項5に記載のMRI造影方法。

【請求項7】

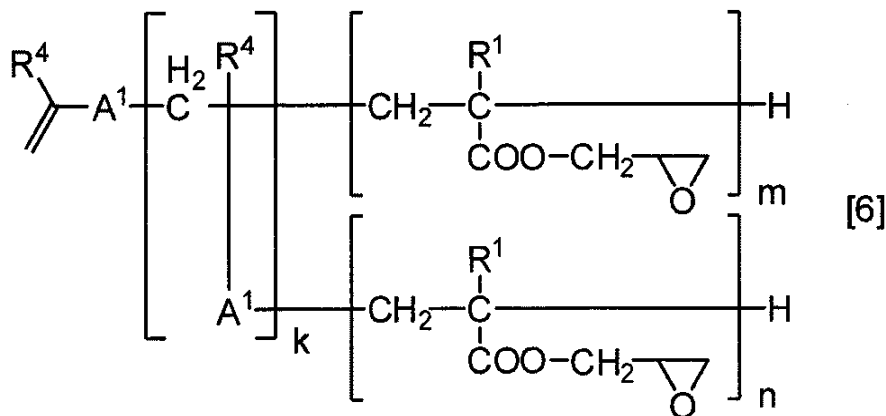
腸管壁を造影することを特徴とする、請求項6に記載のMRI造影方法。

30

【請求項8】

式[6]で表される分子末端にグラフト鎖を有するハイパーブランチポリマーと、 $Pm-H$ (ここで Pm は、マンガン-ポルフィリン錯体誘導体を表す。)、及び R^3-H (ここで R^3 は、ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ基を表す。)を反応させることを特徴とする、式[7]で表されるハイパーブランチポリマーの製造方法。

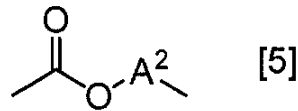
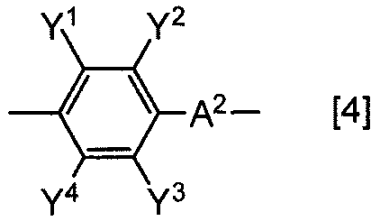
【化3】



40

構造の数であって、2乃至100, 000の整数を表し、m及びnは、繰り返し単位構造の数であって、それぞれ独立して、1乃至100の整数を表す。]

【化7】



[式中、 A^2 は、エーテル結合又はエステル結合を含んでいてもよい炭素原子数1乃至30の直鎖状、分岐状又は環状のアルキレン基を表し、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素原子数1乃至20のアルキル基、炭素原子数1乃至20のアルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基又はヒドロキシ基を表す。]

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、常磁性を有する新規な水溶性ハイパーブランチポリマーに関する。

【背景技術】

【0002】

20

現在、臨床現場において使用されている磁気共鳴画像(MRI)法とは、水のプロトンの信号を画像化する技術であり、生体内に存在するプロトンの位置情報と周囲のコントラストを2次元で濃淡表示する技術である。プロトンの位置情報は、核磁気共鳴(NMR)内の静磁場を意図的に歪める傾斜磁場を用いることによって得られ、コントラストは水や脂質などのプロトンのNMR情報として得られるスピン密度、緩和時間、拡散速度、化学シフト、位相などによって決定される。特に緩和時間は、観測されるスピンを含む水分子と周辺分子の間の相対的な配置や運動によって変化し、周囲の組織の状態をよく反映することから、種々の診断において広く用いられている。

このMRI法に用いられるMRI造影剤は、生体組織中の水の緩和時間を変化させることにより、その分布量が異なる組織間にコントラストを付加する。すなわち造影剤は水プロトンの緩和時間の変化を通し間接的に検出される。

30

【0003】

上記MRI造影剤としては、ガドリニウムやマンガンを含む T_1 緩和造影剤や、酸化鉄を用いた T_2 緩和造影剤が用いられており、これらの金属イオンと水プロトンの相互作用により縦横の緩和が促進される。なお、これらの金属イオンは有毒である傾向があるため、生体組織が吸収する能力を低減させるために、実際には配位子によってキレート化されているものが使用される。しかしながら、このキレート化は金属イオンが有している緩和能力をも減少させ、造影剤としての効果を低減させることにもつながっている。そこで、分子サイズに応じた回転相関時間の増大による緩和能上昇効果(常磁性体緩和促進効果)を利用した造影剤(特許文献1)、超常磁性体の酸化鉄ナノ粒子をポリマーで複合化し平均粒子径が26nm程度のガン細胞選択性を有する造影剤(非特許文献1)、ポリマー主鎖構造からスパーサーアームを付与した巨大分子造影剤(特許文献2)などが報告されている。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従来より広く使用されているMRI造影剤であるGd-DTPA(ジエチレントリアミン五酢酸)錯体は、水溶性を示す低分子化合物であるため、血流に乗って臓器・組織に広く分布できる。

しかしながらGd-DTPAは脂溶性が低いために肝臓などの臓器にはほとんど取り込

50

まれず、また低分子化合物であることから、ガン細胞の造影については感度が低く、ターゲット臓器及び疾患によっては造影に限界がある。

また、ガン細胞などへの細胞選択性の付与を期待して平均粒子径の大きな化合物の検討がなされているものの、MRI造影剤として十分な水溶性を達成することは難しく、またそもそもガン細胞などへの選択性が期待できる平均粒子径の大きさを得るには合成上に課題があった。

【0005】

このように、これまで提案された造影剤にあっては、その緩和能力、生体安全性、ターゲット臓器及び疾患の全てにおいて満足できるものではなく、さらなる性能の向上が望まれていた。

本発明は、上記の事情に鑑みなされたものであって、すなわち、十分な緩和能力を持つとともに、金属イオンの解離がなく生体安全性に優れ、適度な水溶性及び脂溶性を有し、広い臓器分布及び臓器への取り込み効果を有することで、幅広いターゲット臓器及び疾患の造影が可能な、新規なMRI造影剤に使用可能な水溶性ハイパーブランチポリマーの提供を課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討した結果、ハイパーブランチポリマーの末端に結合基を介して常磁性を発現する部位を結合させると共に、該末端に結合基を介して水溶性の部位を結合させることにより得られるコア-シェル型のハイパーブランチポリマーが、水溶性及び脂溶性のバランスに優れ、大きな常磁性体緩和促進効果を発現して高い緩和能を有する新規なMRI造影剤として有用であることを見だし、本発明を完成させた。

【0007】

すなわち、本発明は、第1観点として、分子末端にグラフト鎖を有するハイパーブランチポリマーであって、そのグラフト鎖中に常磁性を発現する部位を有するセグメントAと、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシ基及びスルホ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの官能基を有するセグメントBとを有する、ハイパーブランチポリマーに関する。

第2観点として、前記セグメントAが式[1]で表され、かつ、前記セグメントBが式[2]で表される、第1観点到に記載のハイパーブランチポリマーに関する。

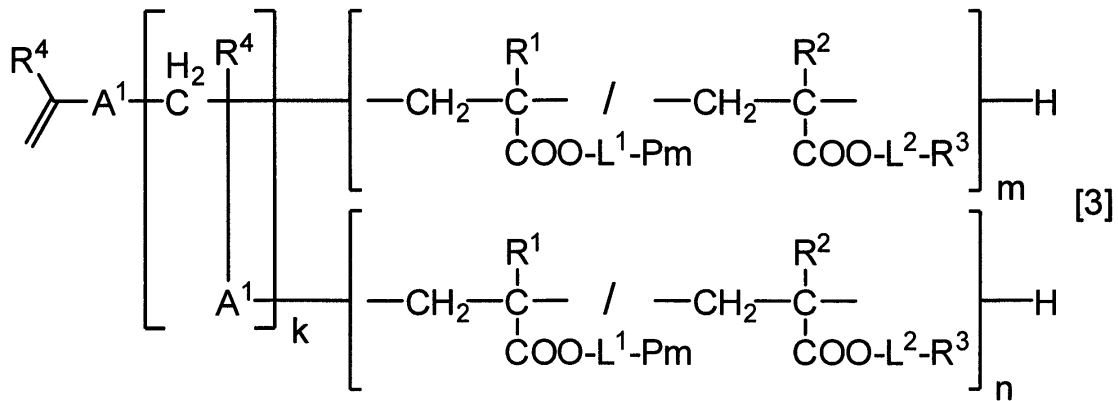
【化1】



[式中、R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を表し、L¹及びL²は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基で置換されていてもよい炭素原子数1乃至6のアルキレン基を表し、Pmは、L¹に結合する窒素原子又は酸素原子を末端に含む常磁性を発現する有機基又は常磁性を発現する有機金属錯体を有する基を表し、R³は、L²に結合する窒素原子又は酸素原子を末端に含み、かつ、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシ基及びスルホ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの官能基を有する有機基を表す。]

第3観点として、式[3]で表される、第2観点到に記載のハイパーブランチポリマーに関する。

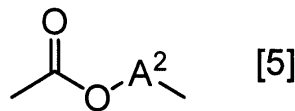
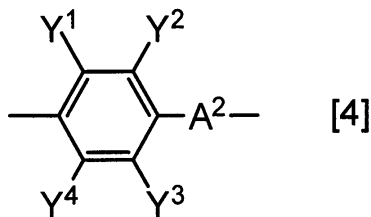
【化2】



10

[式中、各 R^4 は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を表し、各 A^1 は、それぞれ独立して、式[4]又は式[5]で表される基を表し、 k は、繰り返し単位構造の数であって、2乃至100、000の整数を表し、 m 及び n は、繰り返し単位構造の数であって、それぞれ独立して、1乃至100の整数を表し、各 R^1 、各 R^2 、各 R^3 、各 L^1 、各 L^2 及び各 Pm は、それぞれ独立して、前記と同じ意味を表す。]

【化3】



20

[式中、 A^2 は、エーテル結合又はエステル結合を含んでいてもよい炭素原子数1乃至30の直鎖状、分岐状又は環状のアルキレン基を表し、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素原子数1乃至20のアルキル基、炭素原子数1乃至20のアルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基又はヒドロキシ基を表す。]

第4観点として、前記 R^3 がビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ基を表す、第2観点又は第3観点到に記載のハイパーブランチポリマーに関する。

30

第5観点として、前記 Pm がマンガン-ポルフィリン錯体誘導体を表す、第2観点又は第3観点到に記載のハイパーブランチポリマーに関する。

第6観点として、前記 R^3 がビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ基を表し、かつ、前記 Pm がマンガン-ポルフィリン錯体誘導体を表す、第2観点又は第3観点到に記載のハイパーブランチポリマーに関する。

第7観点として、第1観点乃至第6観点のうち何れか一項に記載のハイパーブランチポリマーを含むMRI造影剤に関する。

第8観点として、消化管壁を造影することを特徴とする、第7観点到に記載のMRI造影剤に関する。

40

第9観点として、腸管壁を造影することを特徴とする、第8観点到に記載のMRI造影剤に関する。

第10観点として、第1観点乃至第6観点のうち何れか一項に記載のハイパーブランチポリマーを体内に投与することを特徴とする、MRI造影方法に関する。

第11観点として、消化管壁を造影することを特徴とする、第10観点到に記載のMRI造影方法に関する。

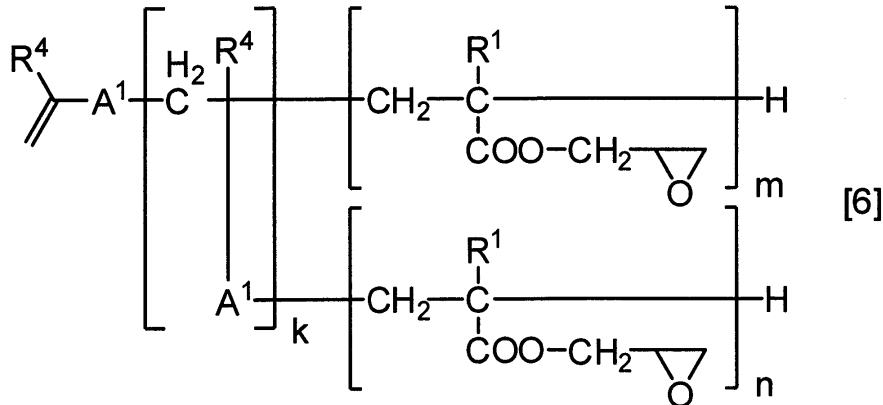
第12観点として、腸管壁を造影することを特徴とする、第11観点到に記載のMRI造影方法に関する。

第13観点として、式[6]で表される分子末端にグラフト鎖を有するハイパーブランチポリマーと、 $Pm-H$ (ここで Pm は、水素原子に結合する窒素原子又は酸素原子を末

50

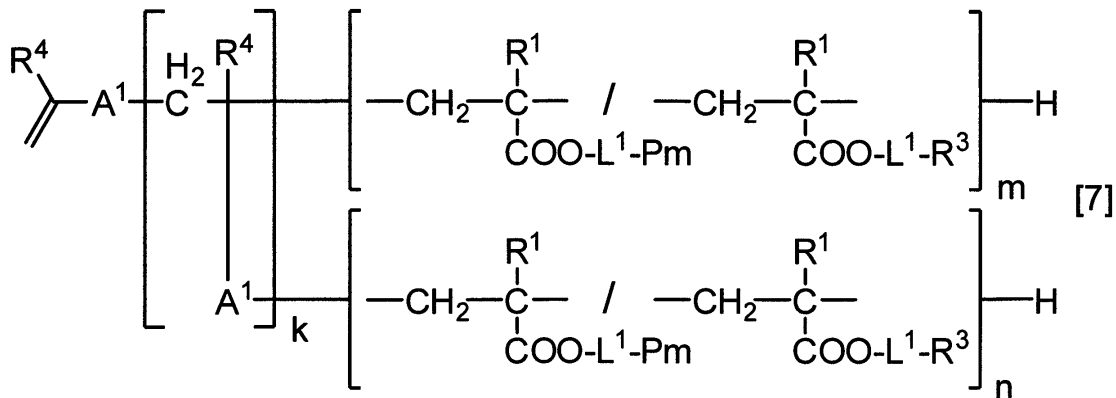
端に含む常磁性を発現する有機基又は常磁性を発現する有機金属錯体を有する基を表す。
)、及び R^3-H (ここで R^3 は、水素原子に結合する窒素原子又は酸素原子を末端に含み、かつ、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシ基及びスルホ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの官能基を有する有機基を表す。) を反応させることを特徴とする、式 [7] で表されるハイパーブランチポリマーの製造方法に関する。

【化 4】



10

【化 5】

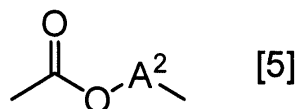
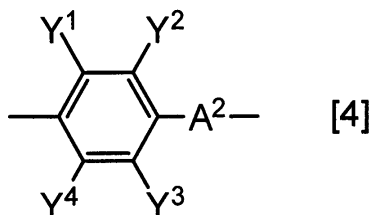


20

[式中、各 R^1 及び各 R^4 は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を表し、各 R^3 は、 L^1 に結合する窒素原子又は酸素原子を末端に含み、かつ、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシ基及びスルホ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの官能基を有する有機基を表し、 L^1 は、2-ヒドロキシプロピレン基を表し、各 P_m は、 L^1 に結合する窒素原子又は酸素原子を末端に含む常磁性を発現する有機基又は常磁性を発現する有機金属錯体を表し、各 A^1 は、それぞれ独立して、式 [4] 又は式 [5] で表される基を表し、 k は、繰り返し単位構造の数であって、2乃至100,000の整数を表し、 m 及び n は、繰り返し単位構造の数であって、それぞれ独立して、1乃至100の整数を表す。]

30

【化 6】



40

[式中、 A^2 は、エーテル結合又はエステル結合を含んでいてもよい炭素原子数 1 乃至 30 の直鎖状、分岐状又は環状のアルキレン基を表し、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素原子数 1 乃至 20 のアルキル基、炭素原子数 1 乃至 20 のアルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基又はヒドロキシ基を表す。]

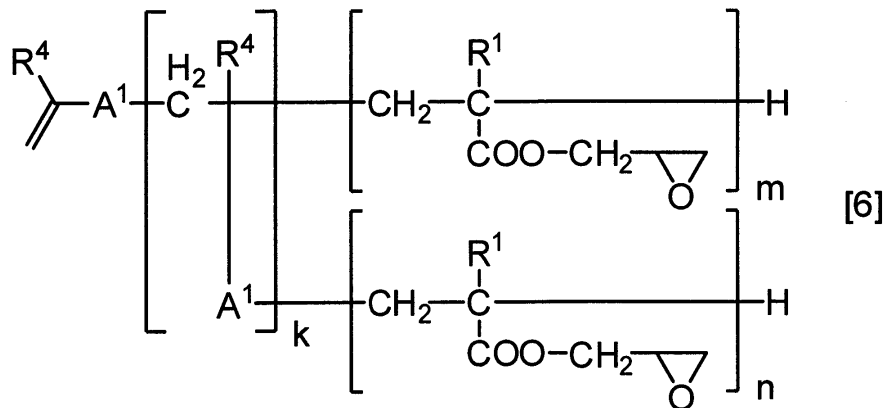
第 14 観点として、前記式 [6] で表される分子末端にグラフト鎖を有するハイパーブ

50

ランチポリマーに、前記 P m - H 又は前記 R³ - H を反応させた後、他方を反応させることを特徴とする、第 13 観点に記載の製造方法に関する。

第 15 観点として、式 [6] で表される分子末端にグラフト鎖を有するハイパーランチポリマーに関する。

【化 7】

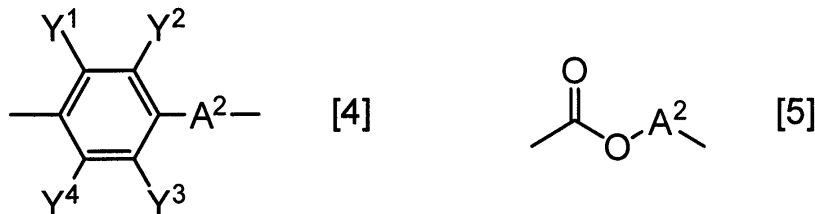


10

[式中、各 R¹ 及び各 R⁴ は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を表し、各 A¹ は、それぞれ独立して、式 [4] 又は式 [5] で表される基を表し、k は、繰り返し単位構造の数であって、2 乃至 100, 000 の整数を表し、m 及び n は、繰り返し単位構造の数であって、それぞれ独立して、1 乃至 100 の整数を表す。]

20

【化 8】



[式中、A² は、エーテル結合又はエステル結合を含んでいてもよい炭素原子数 1 乃至 30 の直鎖状、分岐状又は環状のアルキレン基を表し、Y¹、Y²、Y³ 及び Y⁴ は、それぞれ独立して、水素原子、炭素原子数 1 乃至 20 のアルキル基、炭素原子数 1 乃至 20 のアルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基又はヒドロキシ基を表す。]

30

【発明の効果】

【0008】

本発明の常磁性を有する水溶性ハイパーランチポリマーは、粒径の制御が容易であり、また水溶性の調整が容易である非イオン性の水溶性ポリマーである。

すなわち、本発明の水溶性ハイパーランチポリマーは、大きな粒径を有し得且つ水溶性を有することから、ガン細胞に対する選択的な MRI 造影剤としての応用が期待できる。

また本発明の水溶性ハイパーランチポリマーは、大きな常磁性体緩和促進効果により高い緩和能を有する新規な MRI 用造影剤として利用可能である。

40

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図 1】図 1 は、実施例 1 で合成した水素原子を分子末端に有するコア - シェル型ハイパーランチポリマー (HPS200 - PGMA8 - H) の¹H NMR スペクトルを示す図である。

【図 2】図 2 は、実施例 2 で合成した水素原子を分子末端に有するコア - シェル型ハイパーランチポリマー (HPS1000 - PGMA15 - H) の¹H NMR スペクトルを示す図である。

【図 3】図 3 は、実施例 3 で得られた HPS200 - PGMA8 - MnTPPS₄ / DE

50

A、及び実施例4で得られたHPS1000-PGMA15-MnTPPS₄/DEAの動的光散乱法による粒子径測定結果を示す図である。

【図4】図4は、実施例3で得られたHPS200-PGMA8-MnTPPS₄/DEAの透過型電子顕微鏡写真を示す図である。

【図5】図5は、実施例4で得られたHPS1000-PGMA15-MnTPPS₄/DEAの透過型電子顕微鏡写真を示す図である。

【図6】図6は、実施例3で得られたHPS200-PGMA8-MnTPPS₄/DEA、及び実施例4で得られたHPS1000-PGMA15-MnTPPS₄/DEAの、濃度-緩和時間T₁の逆数の変化を示す図(緩和能r₁)である。

【図7】図7は、実施例3で得られたHPS200-PGMA8-MnTPPS₄/DEA、及び実施例4で得られたHPS1000-PGMA15-MnTPPS₄/DEAの、濃度に対する緩和時間T₂の逆数の変化を示す図(緩和能r₂)である。

【図8】図8は、実施例8で得られたHPS200-PGMA8-TEMPO/DEAのESR測定結果を示す図である。

【図9】図9は、実施例8で得られたHPS200-PGMA8-TEMPO/DEAの動的光散乱法による粒子径測定結果を示す図である。

【図10】図10は、実施例8で得られたHPS200-PGMA8-TEMPO/DEAの温度に対する磁化率の変化を示す図である。

【図11】図11は、実施例12で得られたHPS200-PGMA8-GdDOTA/DEAの動的光散乱法による粒子径測定結果を示す図である。

【図12】図12は、実施例15のHPS200-PGMA8-MnTPPS₄/DEAを用いたMRI造影試験で撮影したマウス下腹部の冠状断T1強調画像(投与前、及び投与直後から投与4時間後まで1時間ごと)を示す図である。

【図13】図13は、実施例15のHPS200-PGMA8-MnTPPS₄/DEAを用いたMRI造影試験で撮影したマウス腹腔の水平断T1強調画像(投与前及び投与1時間後)を示す図である。

【図14】図14は、実施例15のHPS200-PGMA8-MnTPPS₄/DEAを用いたMRI造影試験で撮影したマウス腹腔の三次元T1強調画像のボリュームレンダリング法による処理画像を示す図である。

【図15】図15は、実施例16のHPS1000-PGMA15-MnTPPS₄/DEAを用いたMRI造影試験で撮影したマウス下腹部の冠状断T1強調画像(投与前、及び投与直後から投与4時間後まで1時間ごと)を示す図である。

【図16】図16は、比較例3のHPS200-PGMA8-MnTPPS₄を用いたMRI造影試験で撮影したマウス下腹部の冠状断T1強調画像(投与前、及び投与直後から投与4時間後まで1時間ごと)を示す図である。

【図17】図17は、比較例3のHPS200-PGMA8-MnTPPS₄を用いたMRI造影試験で撮影したマウス腹腔の水平断T1強調画像(投与前、投与直後及び投与1時間後)を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

[常磁性を有する水溶性ハイパーブランチポリマー]

本発明の常磁性を有する水溶性ハイパーブランチポリマーは、分子末端にグラフト鎖を有するハイパーブランチポリマーであって、そのグラフト鎖中に常磁性を発現する部位を有するセグメントAと、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシ基及びスルホ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの官能基を有するセグメントBとを有する、ハイパーブランチポリマーを対象とするものである。

好ましくは、前記セグメントAは、下記式[1]で表されるものであり、かつ、前記セグメントBが下記式[2]で表されるものである。

10

20

30

40

【化 9】



上記式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を表す。 L^1 及び L^2 は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基で置換されていてもよい炭素原子数1乃至6のアルキレン基を表す。 Pm は、 L^1 に結合する窒素原子又は酸素原子を末端に含む常磁性を発現する有機基又は常磁性を発現する有機金属錯体を有する基を表す。 R^3 は、 L^2 に結合する窒素原子又は酸素原子を含み、かつ、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシ基及びスルホ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの官能基を有する有機基を表す。

10

【0011】

上記 L^1 又は L^2 におけるヒドロキシ基で置換されていてもよい炭素原子数1乃至6のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、 n -プロピレン基、2-ヒドロキシプロピレン基、 n -ブチレン基、 n -ヘキシレン基等が挙げられる。

好ましくは L^1 又は L^2 は2-ヒドロキシプロピレン基である。

【0012】

上記 Pm は、 L^1 に結合する側の末端に窒素原子又は酸素原子を含む基であり、例えば、 L^1 に結合する側の末端に $-N(H)-$ 基、 $-O-$ 基、 $-C(=O)O-$ 基、又は $-S(=O)_2O-$ 基を含む基である。

20

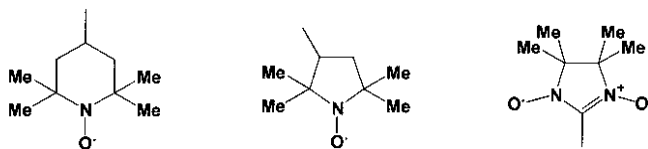
そして上記 Pm における常磁性を発現する有機基又は常磁性を発現する有機金属錯体を有する基としては、常磁性金属と、ジエチレントリアミン五酢酸誘導体やポルフィリン誘導体等の配位子とからなるキレート錯体、或いは、ニトロキシル基等の有機ラジカル構造を分子内に有する化合物(例えば特許文献3参照)から誘導される基が挙げられる。

具体的には、前記キレート錯体としては、 $Gd-DTPA$ [ジエチレントリアミン五酢酸のガドリニウム錯体]、 $Gd-DOTA$ [1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸のガドリニウム錯体]、 $Gd-DTPA-BMA$ [ジエチレントリアミノ五酢酸ビスメチルアミドのガドリニウム錯体]や、 $Gd-HPDO3A$ {[10-(2-ヒドロキシプロピル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン]-1,4,7-三酢酸のガドリニウム錯体}などのガドリニウム錯体；マンガン-ポルフィリン誘導体錯体が挙げられる。

30

また、前記有機ラジカル構造としては以下の基を挙げることができる。

【化10】



これらの基 Pm の具体例の中でも、得られるハイパーブランチポリマーの水溶性や常磁性の観点から、特に Pm がマンガン-ポルフィリン錯体誘導体に由来する基を表すことが最も好ましい。

40

【0013】

上記 R^3 は、 L^2 に結合する側の末端に窒素原子又は酸素原子を含む基であり、例えば、 L^2 に結合する側の末端に $-N(H)-$ 基、 $-O-$ 基、 $-C(=O)O-$ 基、又は $-S(=O)_2O-$ 基を含む基である。そしてカルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシ基及びスルホ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの官能基を有する有機基を有する基である。

上記 R^3 の具体例としては、例えば、グルクツロン酸、ガラクツロン酸、ラクツピオン酸、ガラクトサミン等の糖誘導体の基の他、 $-OC(=O)-L_3-COOH$ 、 $-OC(=O)-L_3-NH_2$ 、 $-OC(=O)-L_3-OH$ 、 $-OC(=O)-L_3-SO_3H$ 、-

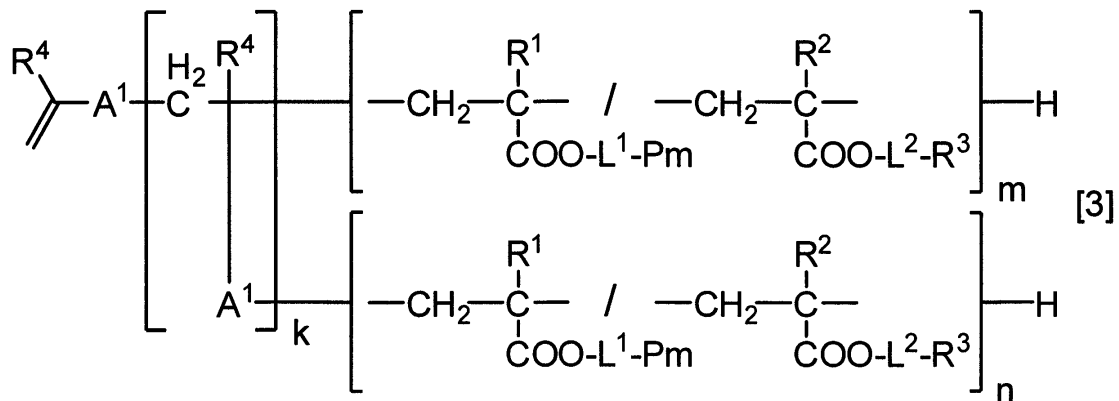
50

$\text{NH-L}_3\text{-COOH}$ 、 $-\text{NH-L}_3\text{-NH}_2$ 、 $-\text{NH-L}_3\text{-OH}$ 、 $-\text{NH-L}_3\text{-SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{L}_3\text{-COOH})_2$ 、 $-\text{N}(\text{L}_3\text{-NH}_2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{L}_3\text{-OH})_2$ 、 $-\text{N}(\text{L}_3\text{-SO}_3\text{H})_2$ 、 $-\text{O-L}_3\text{-COOH}$ 、 $-\text{O-L}_3\text{-NH}_2$ 、 $-\text{O-L}_3\text{-OH}$ 、 $-\text{O-L}_3\text{-SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{-L}_3\text{-COOH}$ 、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{-L}_3\text{-NH}_2$ 、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{-L}_3\text{-OH}$ 、 $-\text{OS}(\text{O}_2)\text{-L}_3\text{-SO}_3\text{H}$ (ここで、 L_3 としては、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ などを表す。)などが挙げられる。中でも、 R_3 がビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ基を表すものであることが好ましい。

【0014】

好ましくは、本発明の常磁性を有する水溶性ハイパーブランチポリマーは、下記式 [3] で表されるものである。

【化11】



上記式中、各 R^4 は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を表す。また各 A^1 は、それぞれ独立して、下記式 [4] 又は式 [5] で表される基を表す。k は、繰り返し単位構造の数であって、2乃至100、000の整数を表し、m及びnは、繰り返し単位構造の数であって、それぞれ独立して、1乃至100の整数を表す。

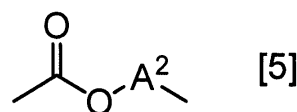
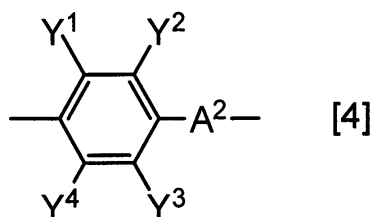
また各 R^1 、各 R^2 、各 R^3 、各 L^1 、各 L^2 及び各 Pm は、それぞれ独立して、前記式 [1] 又は [2] において定義したものと同一意味を表す。

なお、上記式 [3] において、前記セグメントAに相当する式 [1] で表される構造と、前記セグメントBに相当する式 [2] で表される構造は、ランダム結合及びブロック結合のいずれで結合していてもよく、また、セグメントA及びセグメントB以外の構造を含んでいてもよい。また、グラフト鎖におけるセグメントAとセグメントBの順序は特に限定されず、ハイパーブランチポリマー側に結合する構造及び水素原子側に結合する構造はセグメントA、セグメントB、或いはその他の構造であってよい。

また、本発明の常磁性を有する水溶性ハイパーブランチポリマーにおいて、式 [1] で表される構造(セグメントA)と、式 [2] で表される構造(セグメントB)の含有割合は、モル比で1:99~99:1、より好ましくは10:90~90:10の範囲であることが好ましい。

【0015】

【化12】



上記式中、 A^2 は、エーテル結合又はエステル結合を含んでいてもよい炭素原子数1乃至30の直鎖状、分岐状又は環状のアルキレン基を表し、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素原子数1乃至20のアルキル基、炭素原子数1乃至20の

10

20

30

40

50

アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基又はヒドロキシ基を表す。

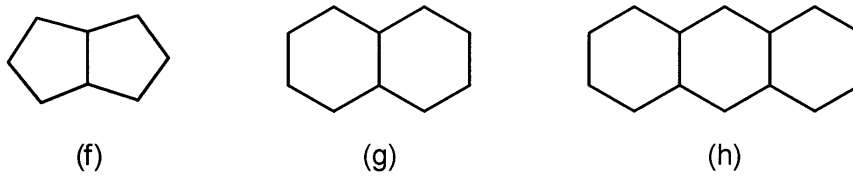
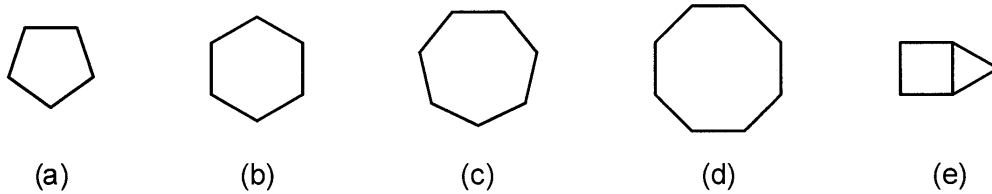
【0016】

上記A²における直鎖状アルキレン基の具体例としては、メチレン基、エチレン基、n-プロピレン基、n-ブチレン基、n-ヘキシレン基等が挙げられる。また分枝状アルキレン基の具体例としては、イソプロピレン基、イソブチレン基、2-メチルプロピレン基等が挙げられる。

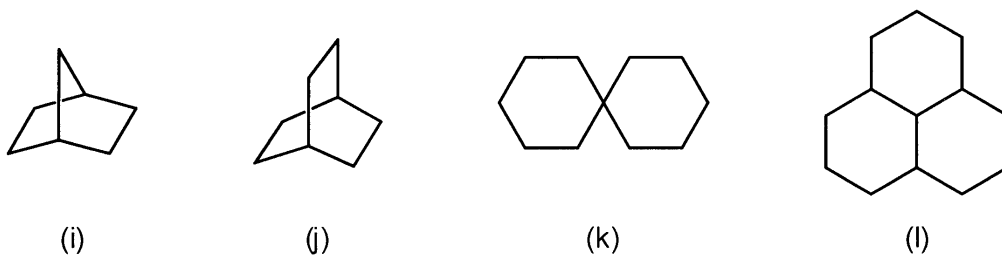
また環状アルキレン基としては、炭素数3乃至30の単環式、多環式、架橋環式の環状構造の脂環式脂肪族基が挙げられる。具体的には、炭素数4以上のモノシクロ、ビシクロ、トリシクロ、テトラシクロ、ペンタシクロ構造等を有する基を挙げることができる。以下に、脂環式脂肪族基における脂環式部分の構造例(a)ないし(s)を示す。

10

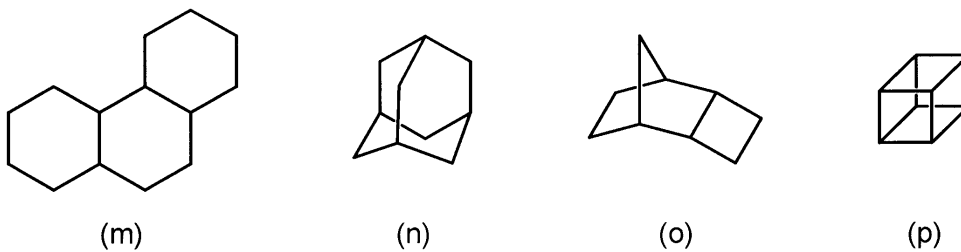
【化13】



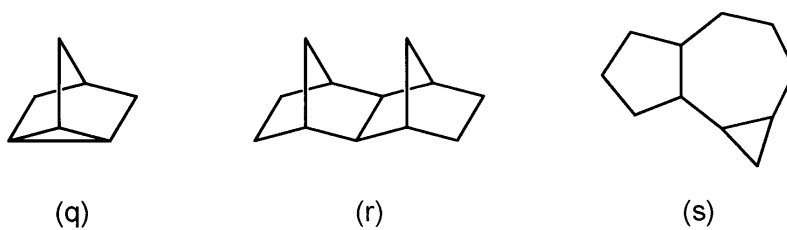
20



30



40



【0017】

上記Y¹、Y²、Y³及びY⁴における炭素原子数1乃至20のアルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ペンチル基およびシクロヘキシル基等が挙げられ

50

る。

炭素原子数 1 乃至 20 のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、n - ペンチルオキシ基およびシクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

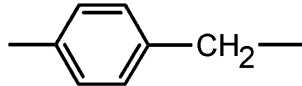
また、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子である。

これらのなかでも、上記 Y¹、Y²、Y³ 及び Y⁴ としては、水素原子または炭素原子数 1 乃至 20 のアルキル基が好ましい。

【0018】

また、式 [3] 中の A¹ としては、下記式で表される構造であることが好ましい。

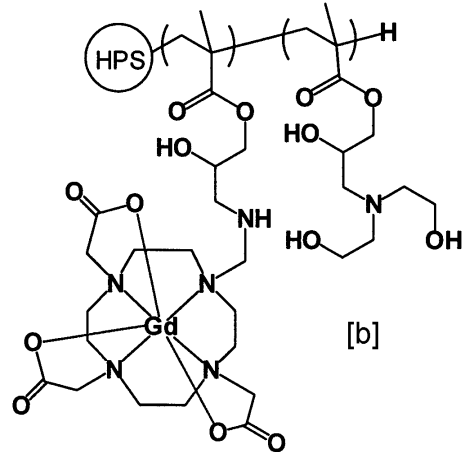
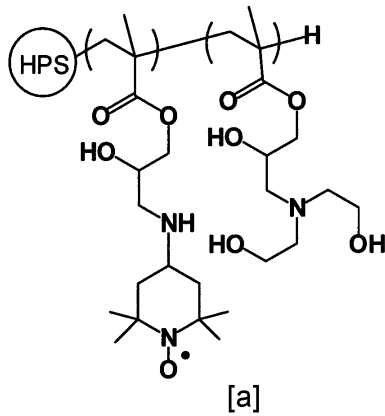
【化 1 4】



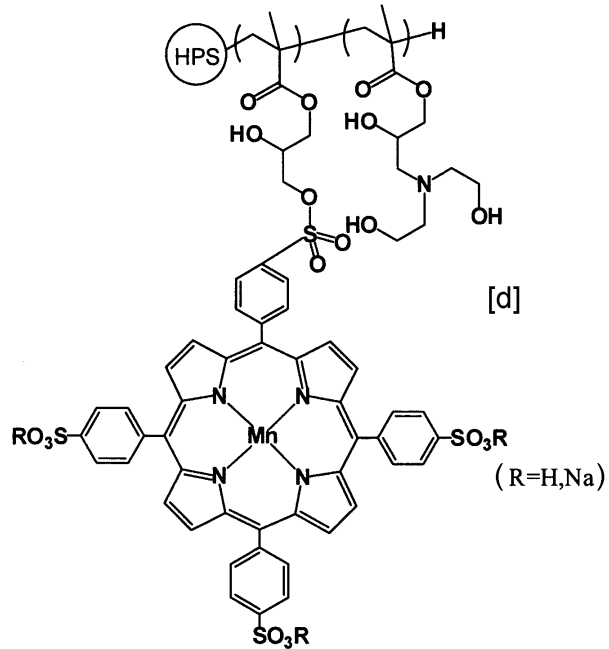
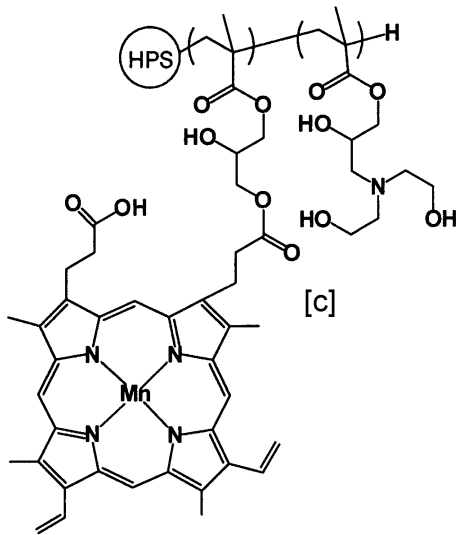
【0019】

従って、本発明の常磁性を有する水溶性ハイパーブランチポリマーとして、特に好ましいポリマーの具体例としては、例えば下記 [a] ~ [d] で表されるポリマーが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【化 15】

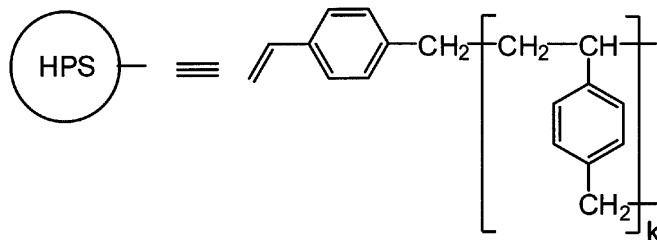


10



20

30



【0020】

なお、本発明の常磁性を有する水溶性ハイパーブランチポリマーにおけるゲル浸透クロマトグラフィーによるポリスチレン換算で測定される重量平均分子量(Mw)は、1,000乃至1,000,000、好ましくは2,000乃至800,000である。また、分子末端のグラフト鎖を除外したハイパーブランチポリマー本体(後述する式[8]で表されるハイパーブランチポリマーに相当する)のゲル浸透クロマトグラフィーによるポリスチレン換算で測定される重量平均分子量(Mw)は、1,000乃至400,000、好ましくは2,000乃至200,000である。

40

さらに、該常磁性を有する水溶性ハイパーブランチポリマーの一次粒子もしくは二次粒子の平均粒子径(動的光散乱法による)は、好ましくは1nm以上1,000nm以下、さらに好ましくは5nm以上500nm以下である。

【0021】

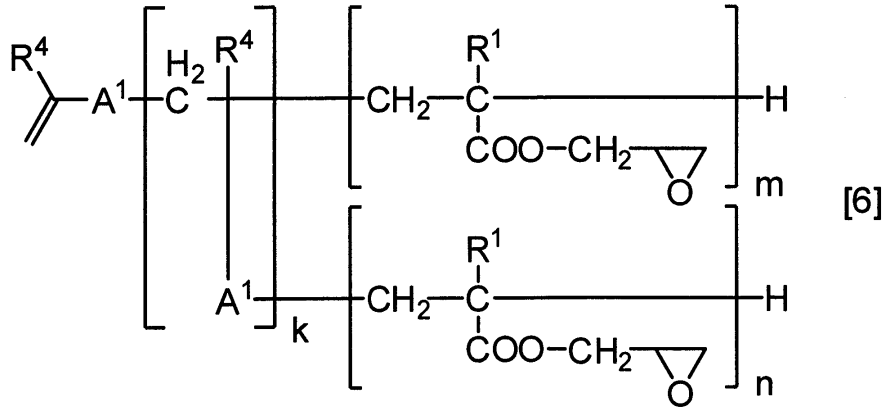
[常磁性を有する水溶性ハイパーブランチポリマーの製造方法]

50

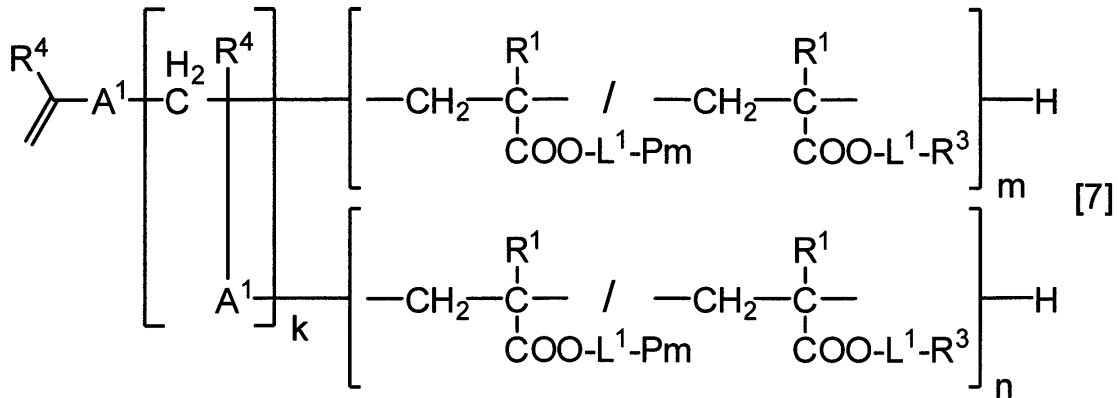
本発明の常磁性を有する水溶性ハイパーブランチポリマーは、例えば以下の手順にて製造できる。

すなわち、下記式 [6] で表される分子末端にグラフト鎖を有するハイパーブランチポリマーと、 $Pm-H$ (ここで Pm は、水素原子に結合する窒素原子又は酸素原子を末端に含む常磁性を発現する有機基又は常磁性を発現する有機金属錯体を有する基を表す。)、及び R^3-H (ここで R^3 は、水素原子に結合する窒素原子又は酸素原子を末端に含み、かつ、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシ基及びスルホ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの官能基を有する有機基を表す。) を反応させることにより、下記式 [7] で表されるハイパーブランチポリマーを得ることができる。

【化 1 6】



【化 1 7】



上記式 [6] 及び式 [7] 中、各 R^1 及び各 R^4 は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を表す。

上記式 [7] 中、各 R^3 は、 L^1 に結合する窒素原子又は酸素原子を末端に含み、かつ、カルボキシル基、アミノ基、ヒドロキシ基及びスルホ基からなる群から選ばれる少なくとも一つの官能基を有する有機基を表し、 L^1 は、2-ヒドロキシプロピレン基を表し、各 Pm は、 L^1 に結合する窒素原子又は酸素原子を末端に含む常磁性を発現する有機基又は常磁性を発現する有機金属錯体を表す。

また上記式 [6] 及び式 [7] 中、各 A^1 は、それぞれ独立して、前記式 [4] 又は前記式 [5] で表される基を表し、 k は、繰り返し単位構造の数であって、2乃至100、000の整数を表し、 m 及び n は、繰り返し単位構造の数であって、それぞれ独立して、1乃至100の整数を表す。

なお、上記式 [7] において、前記セグメントAに相当する構造と、前記セグメントBに相当する構造は、ランダム結合及びブロック結合のいずれで結合していてもよく、また、セグメントA及びセグメントB以外の構造を含んでいてもよい。また、グラフト鎖におけるセグメントAとセグメントBの順序は特に限定されず、ハイパーブランチポリマー側に結合する構造及び水素原子側に結合する構造はセグメントA、セグメントB、或いはその他の構造であってよい。

【 0 0 2 2 】

ここで、前記式 [6] で表される分子末端にグラフト鎖を有するハイパーブランチポリマーに、 $Pm-H$ 又は R^3-H を反応させる順序は特に限定されておらず、 $Pm-H$ を先に反応させた後に R^3-H を反応させてもよいし、或いは、 R^3-H を先に反応させた後に $Pm-H$ を反応させてもよい。また、同時に反応させても良い。

【 0 0 2 3 】

式 [6] で表される分子末端にグラフト鎖を有するハイパーブランチポリマーに $Pm-H$ 及び R^3-H を反応させる際に用いる溶媒は、これら各成分が溶解する溶媒であれば特に限定されず、例えばテトラヒドロフラン (THF)、1, 4 - ジオキサン等のエーテル系溶媒；メチルイソブチルケトン (MIBK)、シクロヘキサノン等のケトン系溶媒；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP) 等のアミド系溶媒；ジメチルスルホキシド (DMSO) 等のスルホキシド系溶媒などを挙げることができる。なかでも、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒の使用が好ましい。

10

これら溶媒は、式 [6] で表される分子末端にグラフト鎖を有するハイパーブランチポリマー 100 質量部に対して 10 ~ 10, 000 質量部の範囲で、好ましくは 100 ~ 1, 500 質量部の範囲で使用する。

式 [6] で表される分子末端にグラフト鎖を有するハイパーブランチポリマーと $Pm-H$ 又は R^3-H との反応は、いずれも - 50 ~ 200、好ましくは 20 ~ 100 の温度範囲で実施され、通常、反応時間はいずれも 1 ~ 48 時間、好ましくは 2 ~ 20 時間である。

20

また、 $Pm-H$ と R^3-H の仕込み量は、通常モル比で 100 : 1 ~ 1 : 1, 000 であるが、 $Pm-H$ と R^3-H を段階的に反応させる場合には、後に反応させる試剤は大過剰量用いても良い。

【 0 0 2 4 】

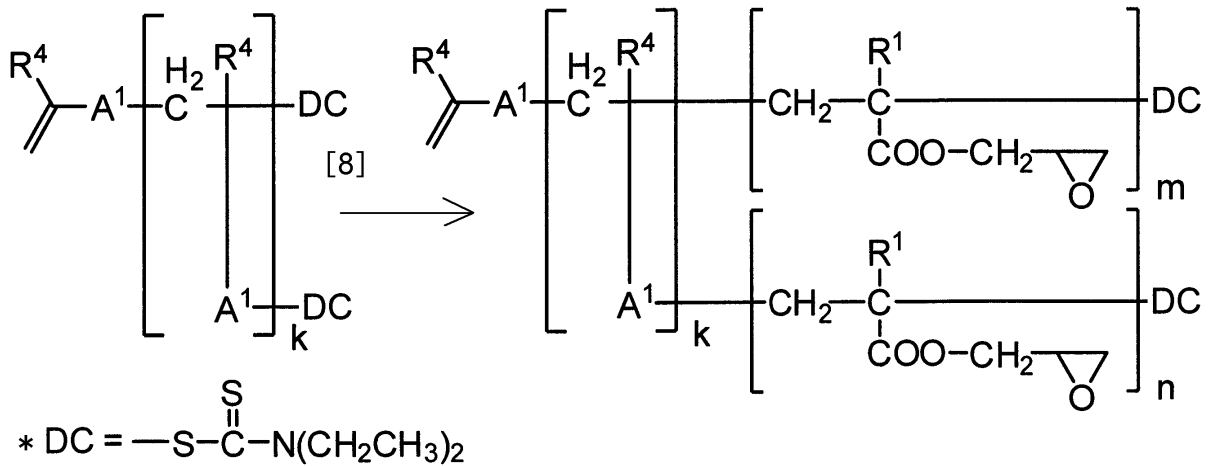
[式 [6] で表されるハイパーブランチポリマー]

本発明は、上記式 [6] で表される分子末端にグラフト鎖を有するハイパーブランチポリマーもまた対象とするものである。

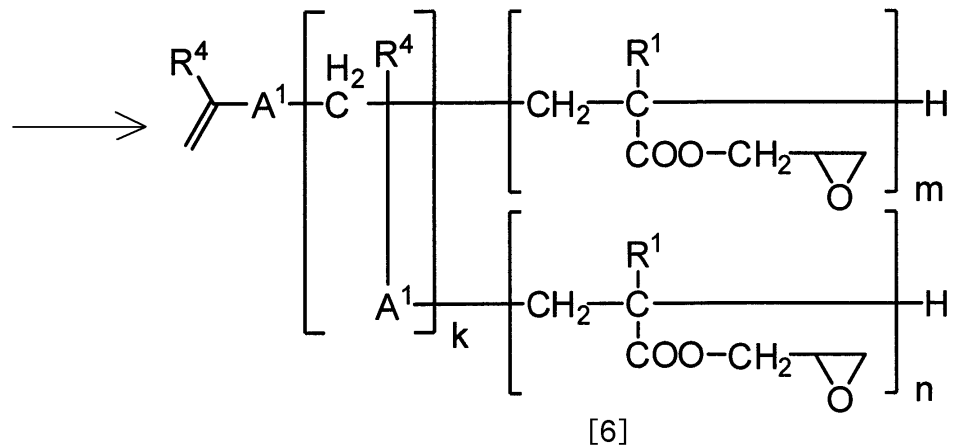
上記式 [6] で表されるハイパーブランチポリマーは、下記式 [8] で表されるジチオカルバメート基を分子末端に有するスチレン系ハイパーブランチポリマーに、(メタ)アクリル酸グリシジルを反応させた後、分子末端のジチオカルバメート基を還元して水素原子とする。

30

【化18】



10



20

上記スキーム中、 A^1 、 R^1 、 R^4 、 k 、 m 及び n は式[6]において先に定義した通りの意味を表す。

【0025】

なお、分子末端にジチオカルバメート基を有する式[8]で表されるハイパーブランチポリマーは、ジチオカルバメート基を有するスチレン化合物の光重合による合成方法 (Koji Ishizu, Akihida Mori, *Macromol. Rapid Commun.* 21, 665-668 (2000)、Koji Ishizu, Akihida Mori, *Polymer International* 50, 906-910 (2001)、Koji Ishizu, Yoshihiro Ohta, Susumu Kawauchi, *Macromolecules Vol. 35, No. 9*, 3781-3784 (2002)) や、ジチオカルバメート基を有するアクリル化合物の光重合による合成方法 (Koji Ishizu, Takeshi Shibuya, Akihida Mori, *Polymer International* 51, 424-428 (2002)、Koji Ishizu, Takeshi Shibuya, Susumu Kawauchi, *Macromolecules Vol. 36, No. 10*, 3505-3510 (2002)、Koji Ishizu, Takeshi Shibuya, Jaebum Park, Satoshi Uchida, *Polymer International* 53, 259-265 (2004)) によって合成できる。

30

40

【0026】

式[8]で表されるスチレン系ハイパーブランチポリマーと(メタ)アクリル酸グリシジルの反応は、光重合又は熱重合のいずれでもよく、好ましくは光重合により反応させる。これら反応は特許文献4に記載されるような反応条件にて好適に実施できる。

具体的には、光重合・熱重合のいずれの場合においても、反応に使用する溶媒としては、式[8]で表されるハイパーブランチポリマー及び(メタ)アクリル酸グリシジルが溶

50

解する溶媒であれば特に限定されずに使用でき、例えば非プロトン性極性有機溶媒類（N，N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N，N - ジメチルアセトアミド、テトラメチルウレア、スルホラン、N - メチル - 2 - ピロリドン、1，3 - ジメチルイミダゾリジノン等）、エーテル類（ジイソプロピルエーテル、t - ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、シクロヘキサン、n - オクタン、n - デカン、デカリン、石油エーテル等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、クロロベンゼン、o - ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、テトラリン等）、ハロゲン化炭化水素類（クロロホルム、ジクロロメタン、1，2 - ジクロロエタン、四塩化炭素等）、ケトン類（アセトン、メチルエチルケトン、メチルブチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等）、アルコキシアルカン類（1，2 - ジメトキシエタン、1，2 - ジエトキシエタン、ジグリム等）、などが挙げられ、これらは単独で用いてもよく、2種以上混合して用いてもよい。

10

光重合・熱重合のいずれの場合も、通常、窒素、アルゴン等の不活性ガスの雰囲気下、常圧又は加圧下において行うことができる。

重合温度は、光重合による反応の場合、通常0～100、好ましくは20～50である。また熱重合による反応の場合、重合温度は通常50～250、好ましくは80～200、さらに100～150であることが好ましい。

また光重合による反応の場合、光照射は低圧水銀ランプ、高圧水銀ランプ、超高圧水銀ランプ、キセノンランプ等の紫外線照射ランプを使用して、反応系の内部又は外部から照射することによって行なう。

20

またいずれの重合の場合も、（メタ）アクリル酸グリシジルの付加モル数（グラフト鎖の長さ）は反応時間に依存するため、目的とするグラフト鎖の長さにより反応時間を適宜選択することとなるが、通常、反応時間は1～80時間、好ましくは2～10時間である。

なお、上記式〔8〕で表されるジチオカルバメート基を分子末端に有するスチレン系ハイパーブランチポリマーと、（メタ）アクリル酸グリシジルのモル比は、導入したいグラフト鎖の長さに応じて適宜選択されるが、例えば、（メタ）アクリル酸グリシジルのモル数：式〔8〕で表されるハイパーブランチポリマーのジチオカルバメート基のモル数の比（モル比）が1：1乃至1，000：1であり、又は1：1乃至100：1である。

【0027】

30

また還元の方法は、ジチオカルバメート基を水素原子に変換することができる方法であれば、特に制限はなく、例えば、水素、ヨウ化水素、硫化水素、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリブチルスズ、トリス（トリメチルシリル）シラン、チオグリコール酸等の公知の還元剤を用いて還元反応を行なうことができる。

具体的な還元の方法としては、有機溶媒溶液中、水素化トリブチルスズ等のラジカル反応条件での還元で使用される化合物を還元剤として使用し、光照射することによって行なう還元反応が好ましい。

【0028】

上記還元剤の使用量は、ハイパーブランチポリマーに含まれるジチオカルバメート基の数に対して1乃至20倍モル当量、好ましくは1.5乃至10倍モル当量、より好ましくは1.8乃至5倍モル当量であればよい。反応開始前には反応系内の酸素を十分に除去する必要があり、窒素、アルゴンなどの不活性気体で系内を置換するとよい。還元反応の条件としては、反応時間0.01乃至100時間、反応温度0乃至200から、適宜選択される。好ましくは反応時間は0.1乃至10時間であり、反応温度は20乃至100である。

40

還元反応に使用する有機溶媒としては、前記のジチオカルバメート基を有するハイパーブランチポリマーと還元剤を溶解可能なものが好ましく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系化合物、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン等のケトン系化合物、ノルマルヘプタン、ノルマルヘキサン、シクロヘキ

50

サン等の脂肪族炭化水素類等が使用できる。これらの溶媒は一種を用いてもよいし、二種以上を混合して用いてもよい。

また光照射は、低圧水銀ランプ、高圧水銀ランプ、超高圧水銀ランプ、キセノンランプ等の紫外線照射ランプを使用して、反応系の内部又は外部から照射することによって行うことができる。

こうして得られた上記式〔6〕で表される分子末端にグラフト鎖を有するハイパーブランチポリマーは、反応溶液中から溶媒留去又は固液分離により溶媒と分離することができる。また、反応溶液を貧溶媒中へ加えることによりハイパーブランチポリマーを沈殿させて回収することもできる。

【0029】

10

[MRI造影剤]

本発明の常磁性を有する水溶性ハイパーブランチポリマーは、種々の分野への応用が期待されるが、中でも常磁性部位を高密度に担持できる性質や大きさから、高い常磁性緩和促進効果とガン細胞選択性などを有することが期待され、MRI造影剤として有用である。

すなわち、本発明の常磁性を有する水溶性ハイパーブランチポリマーを含むMRI造影剤もまた本発明の対象である。

本発明のMRI造影剤は、通常注射用蒸留水、生理食塩水、リンゲル液等の溶媒に分散、懸濁又は溶解等の状態で用いられ、さらに必要に応じて、薬理的に許容され得る担体、賦形剤等の添加剤を含めることができる。

20

本発明の上記MRI造影剤は、細胞などに適用し得るほか、血管（静脈、動脈）内投与、経口投与、直腸内投与、腔内投与、リンパ管内投与、関節内投与等によって生体内に投与ことができ、好ましくは、水剤、乳剤又は懸濁液等の形態で静脈内投与や経口投与によって投与する。

上記MRI造影剤に含められ得る添加剤としては、その投与形態、投与経路等によっても異なるが、具体的には、注射剤の場合には緩衝剤、抗菌剤、安定化剤、溶解補助剤、賦形剤等が単独又は組み合わせて用いられ、経口投与剤（具体的には水剤、シロップ剤、乳剤、懸濁液等）の場合、着色剤、保存剤、安定化剤、懸濁化剤、乳化剤、粘稠剤、甘味剤、芳香剤等が単独又は組み合わせて用いられる。各種添加剤は、通常当分野で用いられるものが使用される。

30

【0030】

本発明の上記MRI造影剤は、従来のMRI用造影剤に準じて投与、造影することができる。また上記MRI造影剤は、ヒト以外にも各種動物用の造影剤としても好適に用いることができ、その投与形態、投与経路、投与量等は対象となる動物の体重や状態によって適宜選択する。

【実施例】

【0031】

以下、実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

なお、実施例において、試料の調製及び物性の分析に用いた装置及び条件は、以下の通りである。

40

【0032】

(1) GPC (ゲル浸透クロマトグラフィー)

装置：東ソー(株)製 HLC-8320GPC

カラム：Shodex KF-804L、KF-805L

カラム温度：40

溶媒：THF

検出器：RI

(2) 動的光散乱光度計(粒径測定、DLS解析とも)

装置：マルバーン社製 粒子径・ゼータ電位・分子量測定装置 ゼータサイザーナノシ

50

リーズ

(3) ^1H NMR

装置：Bruker社製 AVANCE 500

(4) 光照射

装置：セン特殊光源(株)製 高圧水銀ランプ(100W) HL100C

(5) UV-vis スペクトル

装置：日本分光(株)製 V-570

(6) ESR スペクトル

装置：Bruker社製 ESP300

(7) ICP-OES (金属元素分析)

装置：セイコーインスツル(株)製 VISTA-PRO

(8) MRI 造影試験

装置：7テスラ水平型MRI装置 [磁石：ジャパン スーパーコンダクタ テクノロジ
ー(株)製、コンソール：ブルカー・バイオスピン(株)製]

a) 二次元T1強調画像法(スピンエコー法)

繰返し時間：520ms

エコー時間：9.6ms

マトリックス数：256×256

撮像視野：64×32mm(水平断)、32×32mm(冠状断)

スライス厚：0.5mm

脂肪抑制法、呼吸同期法

b) 三次元T1強調画像法(高速スピンエコー法)

繰返し時間：500ms

エコー時間：9.5ms(実質的エコー時間：28.5ms)

マトリックス数：256×128×48

撮像視野：64×32×14.4mm

RARE factor：8

脂肪抑制法、呼吸同期法

【0033】

また、略記号は以下の意味を表す。

GMA：メタクリル酸グリシジル [東京化成工業(株)製]

DCDC：二硫化テトラエチルチウラム [和光純薬工業(株)製]

S-DC：N,N-ジエチルジチオカルバミルメチルスチレン

TPPS₄Na：テトラフェニルポルフィリンテトラスルホン酸ナトリウム [東京化成工業(株)製]

DEA：ジエタノールアミン [アルドリッチ社製]

アミノTEMPO：4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシ
ル

MnPP：マンガンプロトポルフィリン [東京化成工業(株)製]

THF：テトラヒドロフラン

IPE：ジイソプロピルエーテル

DMSO：ジメチルスルホキシド

【0034】

[合成例1] ジチオカルバメート基を分子末端に有するコア-シェル型ハイパーブランチ
ポリマー(HPS200-PGMA8-DC)の合成

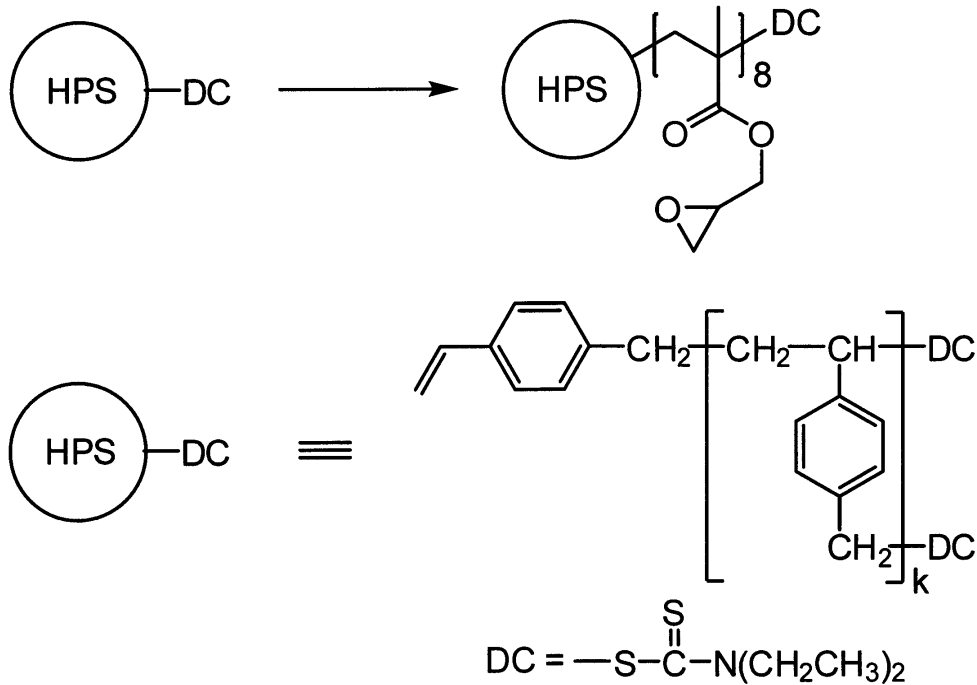
10

20

30

40

【化19】



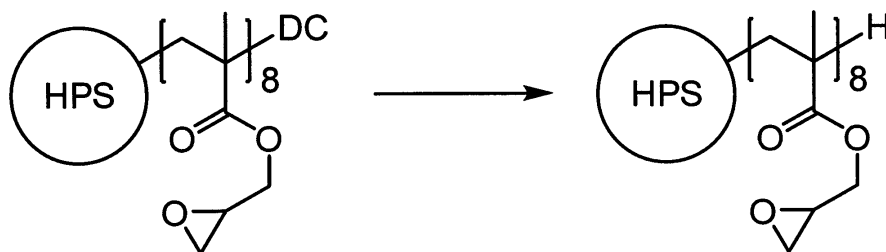
500 mLの光反応フラスコに、ジチオカルバメート基を分子末端に有するスチレン系ハイパーブランチポリマー〔日産化学工業（株）製 ハイパーテック（登録商標）HPS-200（ M_w ：23,000）〕2.67 g、GMA 7 1.1 g（500 mmol）、DCDC 2.97 g（10 mmol）及びTHF 290 gを投入し、攪拌して均一な溶液とした。窒素置換した後、攪拌しながら高圧水銀ランプで3時間光照射し反応させた。その後、反応溶液をIPE 1.5 Lに添加してポリマーを沈殿させた。この沈殿物を減圧濾過し、真空乾燥して、目的物（HPS 200 - PGMA 8 - DC）31.6 gを得た。

得られた目的物のGPCによるポリスチレン換算で測定される重量平均分子量 M_w は67,000、分散度： M_w （重量平均分子量）/ M_n （数平均分子量）は3.3であった。

【0035】

〔実施例1〕水素原子を分子末端に有するコア・シェル型ハイパーブランチポリマー（HPS 200 - PGMA 8 - H）の合成

【化20】



500 mLの光反応フラスコに、合成例1で得られたHPS 200 - PGMA 8 - DC 31.6 g、水素化トリブチルスズ〔アルドリッチ社製〕5.82 g（20 mmol）及びTHF 250 mLを投入し、攪拌して均一な溶液とした。窒素置換した後、攪拌しながら高圧水銀ランプで2時間光照射し反応させた。その後、反応溶液をIPE 1.5 Lに添加してポリマーを沈殿させた。この沈殿物を減圧濾過し、真空乾燥して、目的物（HPS 200 - PGMA 8 - H）8.7 gを得た。

得られた目的物の ^1H NMRスペクトルを図1に示す。このスペクトルから算出したGMAの導入量は、ハイパーブランチポリマーの分子末端1つ当たり平均8分子（上記式の〔 〕で表される繰り返し単位の数：8に相当）であった。また、目的物のGPCによるポリスチレン換算で測定される重量平均分子量 M_w は63,000、分散度： M_w （重量

10

20

30

40

50

平均分子量) / M_n (数平均分子量) は 3.0 であった。DLS 解析により得られた目的物の平均粒径は 8.9 nm (THF) であった。

【0036】

[合成例2] ジチオカルバメート基を分子末端に有するハイパーブランチポリマー (HPS1000) の合成

S-DC は公知の方法 (例えば、国際公開第 2010/101252 号パンフレット記載の参考例 1) に倣い、以下の手順にて合成した。

300 mL の三つ口フラスコに、S-DC 10.0 g (38 mmol) 及び DCDCO 0.10 g (0.34 mmol) を投入し、窒素置換を行った後、攪拌しながら 120 °C で 6 時間加熱した。このときの反応液中の生成物の GPC によるポリスチレン換算で測定される重量平均分子量 M_w は 22,000 であった。

10

次に、この反応液へ S-DC 10.0 g (38 mmol) 及び DCDCO 0.10 g (0.34 mmol) を追加投入し、窒素置換を行った後、攪拌しながら 120 °C で 8 時間加熱した。このときの反応液中の生成物の GPC によるポリスチレン換算で測定される重量平均分子量 M_w は 23,000 であった。

続けて、この反応液へ S-DC 10.0 g (38 mmol) 及び DCDCO 0.10 g (0.34 mmol) をさらに追加投入し、窒素置換を行った後、攪拌しながら 120 °C で 9 時間加熱した。このときの反応液中の生成物の GPC によるポリスチレン換算で測定される重量平均分子量 M_w は 57,000 であった。

最後に、この反応液へ S-DC 10.0 g (38 mmol) 及び DCDCO 0.10 g (0.34 mmol) を追加投入し、窒素置換を行った後、攪拌しながら 120 °C で 17 時間加熱した。その後、反応液を THF 360 g に溶解し、得られた溶液をメタノール 2 kg に添加してポリマーを沈殿させた。この沈殿物を減圧濾過し、同様に THF 及びメタノールを使用して再沈殿による精製を 2 回繰り返した。得られた沈殿物を減圧濾過し、真空乾燥して、目的物 (HPS1000) 24.0 g を得た (収率 60%)。

20

得られた目的物の GPC によるポリスチレン換算で測定される重量平均分子量 M_w は 100,000、分散度: M_w (重量平均分子量) / M_n (数平均分子量) は 5.6 であった。

【0037】

[合成例3] ジチオカルバメート基を分子末端に有するコア-シェル型ハイパーブランチポリマー (HPS1000-PGMA15-DC) の合成

30

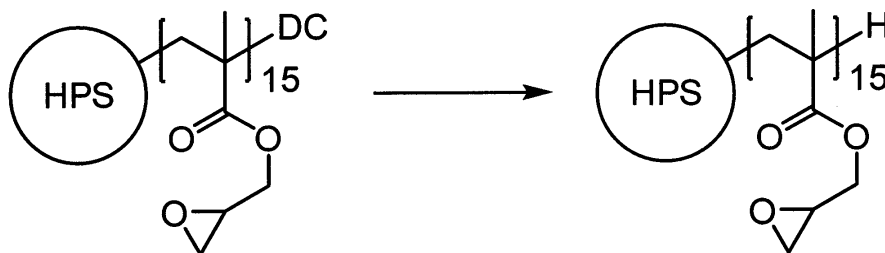
500 mL の光反応フラスコに、合成例 2 で得られた HPS1000 2.67 g、GMA71.1 g (500 mmol)、DCDC 2.97 g (10 mmol) 及び THF 290 g を投入し、攪拌して均一な溶液とした。窒素置換した後、攪拌しながら高圧水銀ランプで 3 時間光照射し反応させた。反応溶液の 1H NMR スペクトル測定により、目的の反応の進行を確認した。

【0038】

[実施例2] 水素原子を分子末端に有するコア-シェル型ハイパーブランチポリマー (HPS1000-PGMA15-H) の合成

【化21】

40



合成例 3 で得られた反応溶液全量に、水素化トリブチルスズ [アルドリッチ社製] 5.82 g (20 mmol) を加えた。窒素置換した後、攪拌しながら高圧水銀ランプで 5 時間光照射し反応させた。その後、反応溶液を IPE 1.5 L に添加してポリマーを沈殿さ

50

せた。この沈殿物を減圧濾過し、真空乾燥して、目的物（HPS1000-PGMA15-H）18.6gを得た。

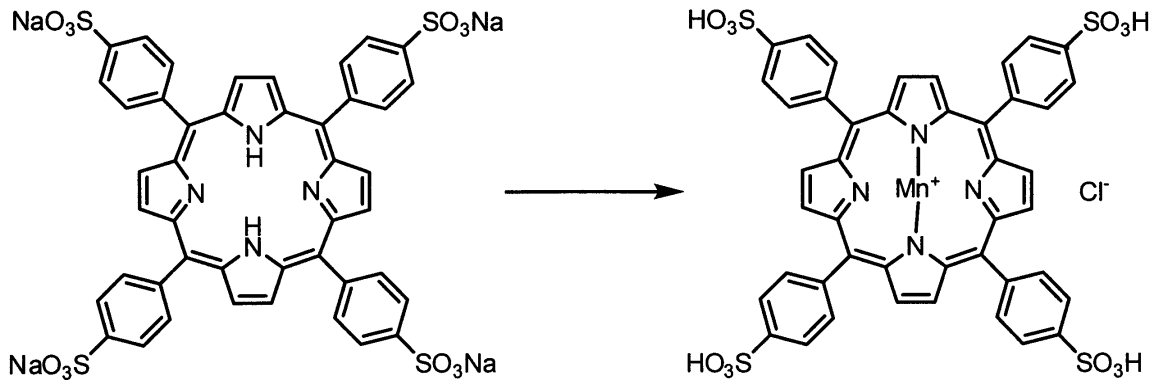
得られた目的物の¹H NMRスペクトルを図2に示す。このスペクトルから算出したGMAの導入量は、ハイパーブランチポリマーの分子末端1つ当たり平均15分子（上記式の[]で表される繰り返し単位の数：15に相当）であった。また、目的物のGPCによるポリスチレン換算で測定される重量平均分子量Mwは591,000、分散度：Mw（重量平均分子量）/Mn（数平均分子量）は17.1であった。DLS解析により得られた目的物の平均粒径は16.5nm（THF）であった。

【0039】

[合成例4] マンガン-ポルフィリン錯体（MnTPPS₄）の合成

10

【化22】



20

MnTPPS₄は、公知の方法（例えば、Chinese Journal of Organic Chemistry, 29, 936 (2009)、Tetrahedron, 50, 8657 (1994)）に準じて、以下の手順にて合成した。

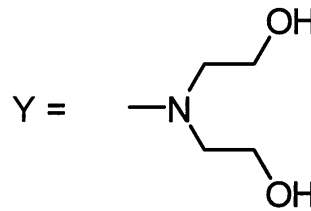
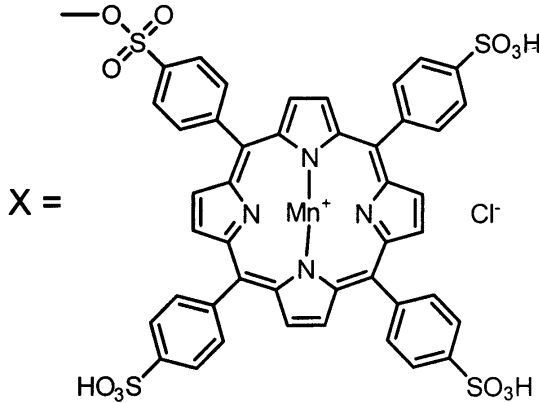
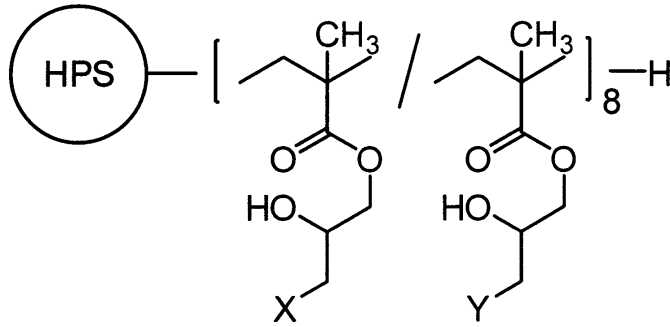
TPPS₄Na 0.50g 及び酢酸マンガンの四水和物 [ナカライテスク(株)製] 1.19g をメタノール 50mL に溶解させ、7時間加熱還流した。反応液を室温（およそ25）まで冷却後、酢酸 100mL を加えたところ、粘着性の固体が析出した。上澄み液をデカンテーションで取り除いた後、残った粘着性固体を酢酸で洗浄し、水 200g に溶解させた。この溶液に炭酸ナトリウムを添加し溶液のpHを10とした後、濃塩酸 15g を加え茶緑色の沈殿物を得た。この沈殿物を減圧濾過し、真空乾燥して、目的物（MnTPPS₄）0.45g を得た（収率93%）。

30

【0040】

[実施例3] 常磁性コア-シェル型ハイパーブランチポリマー（HPS200-PGMA8-MnTPPS₄/DEA）の合成

【化 2 3】



※なお基Xに含まれる-SO₃H基はさらにHPS200-PGMA8-Hのグラフト鎖のグリシジル基と反応

して他のグラフト鎖とも結合していてもよい

実施例 1 で得られた HPS 200 - PGMA 8 - H 0.4 g と、合成例 4 で得られた MnTPPS₄ 0.52 g とを、DMSO 480 mL に溶解させた。この溶液を、60 のオイルバス中で 3 時間攪拌した後、オイルバスを外し室温（およそ 25 ）まで冷却した。この反応液へ、DEA 4.0 g を滴下し、そのまま室温で 15 時間攪拌した。この反応液をジエチルエーテル 2 L に添加して、粘着性の固体を析出させた。上澄み液をデカンテーションで取り除いた後、残った粘着性固体を減圧乾燥し、脱イオン水 150 g に溶解させた。この溶液を濾過して不溶物を除去し、得られた水溶液を凍結乾燥して、緑茶色粘着性固体の目的物（HPS 200 - PGMA 8 - MnTPPS₄ / DEA）0.6 g を得た（収率 53%）。なお得られた目的物は、水に対する溶解度が 10 質量% 以上であった。

・ UV - vis (H₂O) : max (nm) 380 , 400 , 468 , 520 , 568 , 602

【 0 0 4 1】

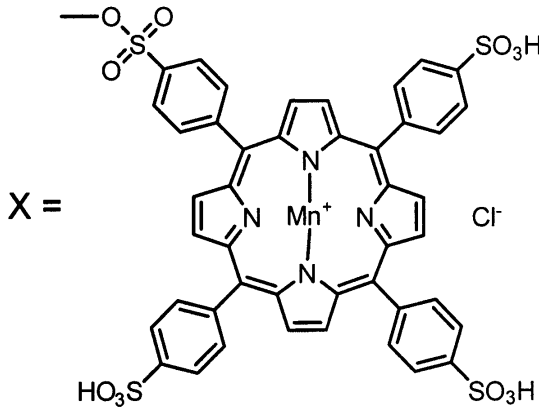
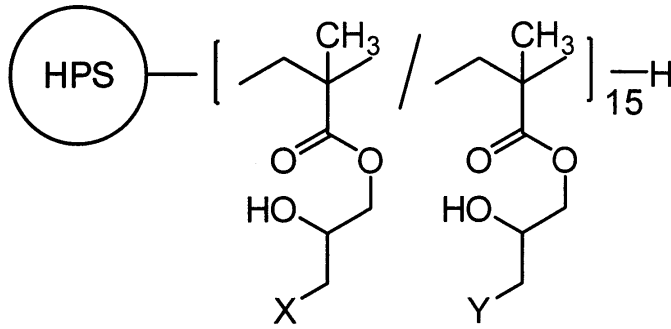
[実施例 4] 常磁性コア - シェル型ハイパーブランチポリマー (HPS 1000 - PGM A 15 - MnTPPS₄ / DEA) の合成

10

20

30

【化24】



※なお基Xに含まれる $-\text{SO}_3\text{H}$ 基はさらにHPS1000-PGMA15-Hのグラフト鎖のグリンジル基と

反応して他のグラフト鎖とも結合していてもよい

実施例2で得られたHPS1000-PGMA15-H 0.5gと、合成例4で得られた MnTPPS_4 0.68gとを、DMSO 600mLに溶解させた。この溶液を、60のオイルバス中で3時間攪拌した後、オイルバスを外し室温(およそ25)まで冷却した。この反応液へ、DEA 5.0gを滴下し、そのまま室温で15時間攪拌した。この反応液をジエチルエーテル2Lに添加して、粘着性の固体を析出させた。上澄み液をデカンテーションで取り除いた後、残った粘着性固体を減圧乾燥し、脱イオン水200gに溶解させた。この溶液を濾過して不溶物を除去し、得られた水溶液を凍結乾燥して、緑茶色粘着性固体の目的物(HPS1000-PGMA15-MnTPPS₄/DEA) 0.6gを得た(収率41%)。

得られた目的物は、水に対する溶解度が10質量%であった。

・UV-vis (H₂O) : max (nm) 380, 400, 468, 520, 568, 602

【0042】

[実施例5] 粒子径測定

実施例3で得られたHPS200-PGMA8-MnTPPS₄/DEA、及び実施例4で得られたHPS1000-PGMA15-MnTPPS₄/DEAをそれぞれ脱イオン水に分散させ、0.02mg/mLのサンプル10mLを調製した。このサンプル1mLを動的光散乱法により粒子径を測定した。得られた結果を図3に示す。各コア-シェル型ハイブランチポリマーは、それぞれおよそ85nm(実施例3)、およそ200nm(実施例4)サイズを中心とした粒度分布を有する集合体を形成していることが確認された。

【0043】

[実施例6] 透過型電子顕微鏡(TEM)による観察

実施例3で得られたHPS200-PGMA8-MnTPPS₄/DEA、及び実施例4で得られたHPS1000-PGMA15-MnTPPS₄/DEAをそれぞれ脱イオン水に分散させ、2mg/mLのサンプル10mLを調製した。このサンプルを前処理したエラスチックカーボン支持膜[応研商事(株)製(グリッドピッチ:100μm)]に

5 μ L のせ、余分な溶液を濾紙で吸い取った。なお、支持膜の前処理として、電子顕微鏡用親水化処理装置 [日本電子 (株) 製 HDT - 400] を用いて放電処理を行った。

透過型電子顕微鏡 (TEM) [FEI 社製 Tecnai 20] にて、加速電圧 80 kV、電流 10 A の測定条件で、サンプルの形態観察を行った。それぞれ図 4 (実施例 3) 及び図 5 (実施例 4) に示すような分散を持った集合体を形成していることが確認された (スケールバーはそれぞれ 100 nm を表す) 。

【 0044 】

[実施例 7] 緩和時間の測定

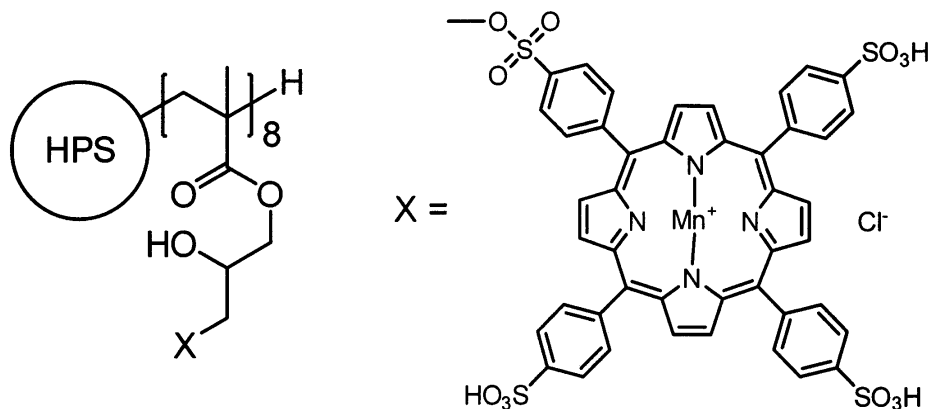
実施例 3 で得られた HPS 200 - PGMA 8 - MnTPPS₄ / DEA、及び実施例 4 で得られた HPS 1000 - PGMA 15 - MnTPPS₄ / DEA、並びに参考例として合成例 4 で得られた MnTPPS₄ をそれぞれ脱イオン水に分散させ、ポルフィリン濃度が 0.05 ~ 1.0 mM となる 5 つの異なる濃度サンプルを調製した。5 つの各濃度のサンプル 0.3 mL と脱イオン水 0.3 mL の計 6 サンプルを 10 のサンプル管にそれぞれ入れ、パルス NMR 装置 [日本電子 (株) 製 JNM - MU 25 RAN (0.59 T、25 MHz、25)] を用いて、各サンプルについての T₁ 緩和時間 (縦緩和) 及び T₂ 緩和時間 (横緩和) を測定した。なお T₁ 緩和時間は Inversion Recovery 法により、T₂ 緩和時間は Carr - Purcell - Meibum - Gill (CPMG) 法により測定した。

各測定法別に、縦軸に水の緩和時間 (緩和時間 T₁ 又は T₂ の逆数)、横軸に濃度でプロットし、その傾きから緩和能 r₁、r₂ (mM⁻¹ s⁻¹) を算出した (図 6 : 縦緩和、図 7 : 横緩和)。これらの結果より、実施例 3 及び実施例 4 で得られた試料の緩和能 r₁ (図 6) は、それぞれ 12 mM⁻¹ s⁻¹ (実施例 3)、16 mM⁻¹ s⁻¹ (実施例 4) という値を得た。また、実施例 3 及び実施例 4 で得られた試料の緩和能 r₂ (図 7) は、それぞれ 15 mM⁻¹ s⁻¹ (実施例 3)、20 mM⁻¹ s⁻¹ (実施例 4) という値を得た。これらの値は、MnTPPS₄ (図 6 : r₁ = 10.9 mM⁻¹ s⁻¹、図 7 : r₂ = 13.1 mM⁻¹ s⁻¹) や従来市販されている MRI 造影剤である Gd - DTPA の緩和能 r₁ = 5.5 mM⁻¹ s⁻¹ (0.59 T、25 MHz、25) と比べると、大きな値であり、HPS 200 - PGMA 8 - MnTPPS₄ / DEA (実施例 3) 及び HPS 1000 - PGMA 15 - MnTPPS₄ / DEA (実施例 4) が MRI 造影剤として臨床応用可能であることが確認された。

【 0045 】

[比較例 1] 常磁性コア - シェル型ハイパーブランチポリマー (HPS 200 - PGMA 8 - MnTPPS₄) の合成

【 化 25 】



※なお基 X に含まれる -SO₃H 基はさらに HPS 200 - PGMA 8 - H のグラフト鎖のグリシジル基と反応

して他のグラフト鎖とも結合していてもよい

実施例 1 で得られた HPS 200 - PGMA 8 - H 0.1 g と、合成例 4 で得られた MnTPPS₄ 0.12 g とを、DMSO 90 mL に溶解させた。この溶液を、60 のオ

10

20

30

40

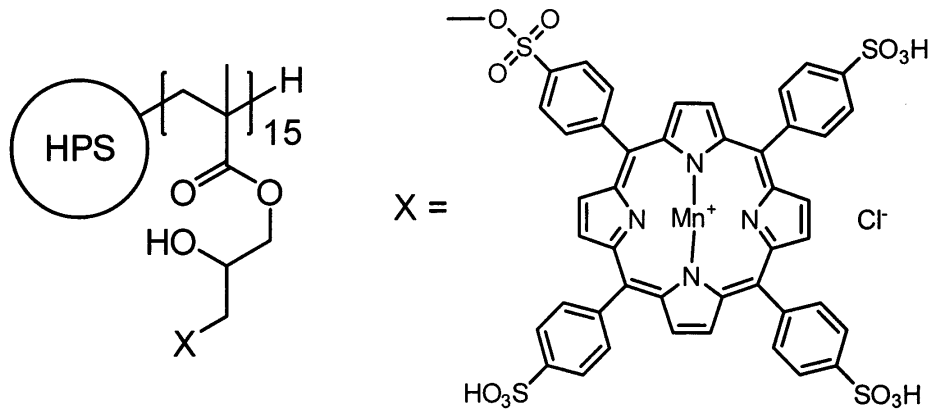
50

オイルバス中で3時間攪拌した後、オイルバスを外し室温（およそ25℃）まで冷却した。この反応液をジエチルエーテル100 mLに添加して、析出した固体を減圧濾過し、真空乾燥して、茶緑色粘着性固体の目的物（HPS200-PGMA8-MnTPPS₄）0.2 gを得た（収率91%）。得られた目的物は、水に対する溶解度が1質量%未満であり、本目的物をMRI造影剤として臨床応用するには水溶性に欠けるとする結果となった。

【0046】

[比較例2] 常磁性コア-シェル型ハイパーランチポリマー（HPS1000-PGMA15-MnTPPS₄）の合成

【化26】



※なお基Xに含まれる-SO₃H基はさらにHPS1000-PGMA15-Hのグラフト鎖のグリシジル基と

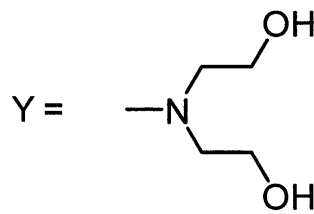
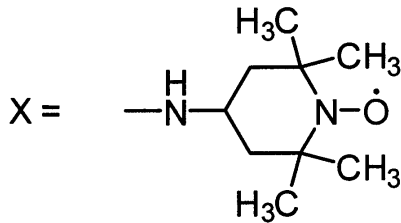
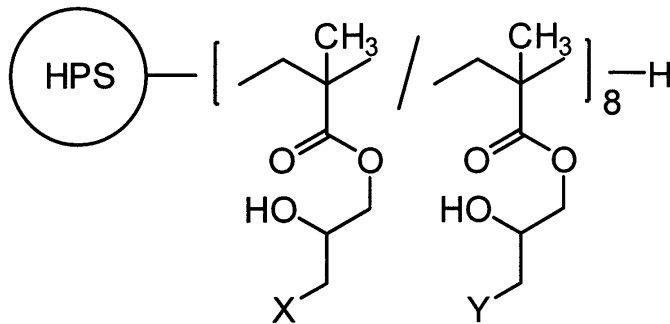
反応して他のグラフト鎖とも結合していてもよい

実施例2で得られたHPS1000-PGMA15-H0.05 gと、合成例4で得られたMnTPPS₄0.12 gとを、DMSO100 mLに溶解させた。この溶液を、60℃のオイルバス中で3時間攪拌した後、オイルバスを外し室温（およそ25℃）まで冷却した。この反応液をジエチルエーテル100 mLに添加して、析出した固体を減圧濾過し、真空乾燥して、茶緑色粘着性固体の目的物（HPS1000-PGMA15-MnTPPS₄）0.1 gを得た（収率83%）。得られた目的物は、水に対する溶解度が1質量%未満であり、本目的物をMRI造影剤として臨床応用するには水溶性に欠けるとする結果となった。

【0047】

[実施例8] 常磁性コア-シェル型ハイパーランチポリマー（HPS200-PGMA8-TEMPO/DEA）の合成

【化27】



10

実施例1で得られたHPS200-PGMA8-H0.5gと、公知の方法(例えば、Eur. J. Med. Chem., 24, 335(1989))に従って合成したアミノTEMPO0.6gとを、DMSO15mLに溶解させた。この溶液を、70℃のオイルバス中で16時間攪拌した後、DEA4.0gを滴下し、さらに6時間攪拌した。その後、オイルバスを外し室温(およそ25℃)まで冷却した。この反応液をジエチルエーテル200mLに添加して、粘着性の固体を析出させた。上澄み液をデカンテーションで取り除いた後、残った粘着性固体を減圧乾燥し、脱イオン水100gに溶解させた。この溶液を濾過して不溶物を除去し、得られた水溶液を凍結乾燥して、赤色粘着性固体の目的物(HPS200-PGMA8-TEMPO/DEA)0.8gを得た(収率57%)。なお得られた目的物は、水に対する溶解度が1質量%であった。

20

・UV-vis(H₂O): max(nm)440

また、目的物のGPC(カラム:TSK-GEL G600PWXL-CP+G3000PWXL-CP、溶離液:20mM硝酸ナトリウム水溶液、カラム温度:40℃、流速:1mL/分)によるプルラン換算で測定される重量平均分子量M_wは480,000であった。

30

【0048】

[実施例9] ESR測定

実施例8で得られたHPS200-PGMA8-TEMPO/DEAを脱イオン水に分散させ、1mg/mLのサンプルを調製し、XバンドのESRを測定した。得られた結果を図8に示す。

図8に示すように、ブロードニングを伴う超微細結合定数14ガウスを伴う3本線が確認されたことから、HPS200-PGMA8-TEMPO/DEAは、TEMPOラジカルを含有していることが確認された。

40

【0049】

[実施例10] 粒子径測定

実施例8で得られたHPS200-PGMA8-TEMPO/DEAを脱イオン水に分散させ、0.1mg/mLのサンプル10mLを調製した。このサンプル1mLを動的光散乱法により粒子径を測定した。得られた結果を図9に示す。

図9に示すように、HPS200-PGMA8-TEMPO/DEAは、およそ10nmサイズを中心とした粒度分布を有する集合体を形成していることが確認された。

【0050】

[実施例11] 磁化率測定

実施例8で得られたHPS200-PGMA8-TEMPO/DEA 55mgの磁化

50

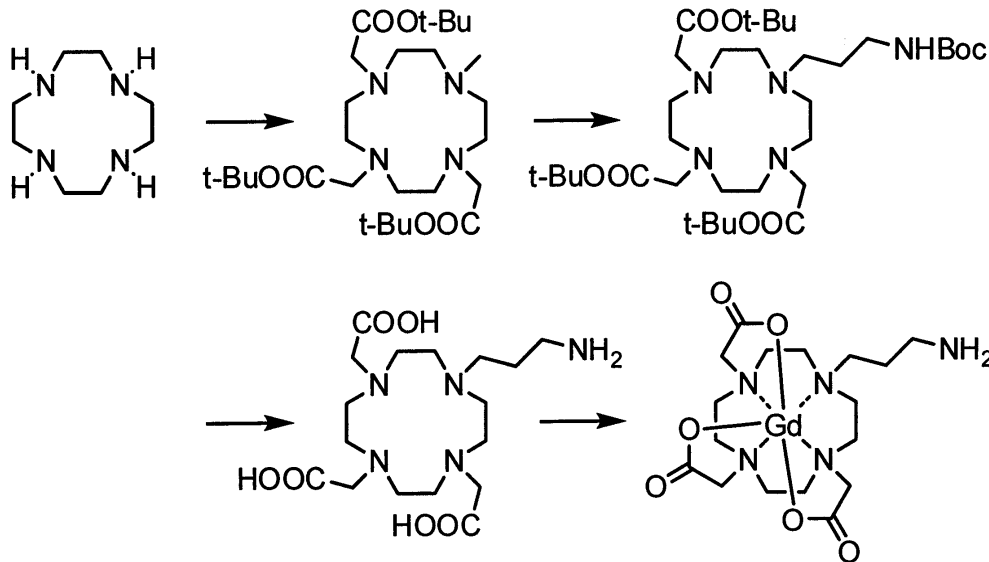
率の温度依存性を、SQUID磁束計〔カンタム・デザイン社製 5000 Gauss外部磁場〕を用いて測定した。得られた結果を図10に示す。図10中、測定結果を印にて、TEMPOラジカルを100%含有した場合の理論値を実線にて示す。

得られた磁化率の値から、55 mgの試料中に13%のTEMPOラジカルが含まれていることが確認された。

【0051】

〔合成例5〕ガドリニウム-DOTA錯体(GdDOTA)の合成

【化28】



10

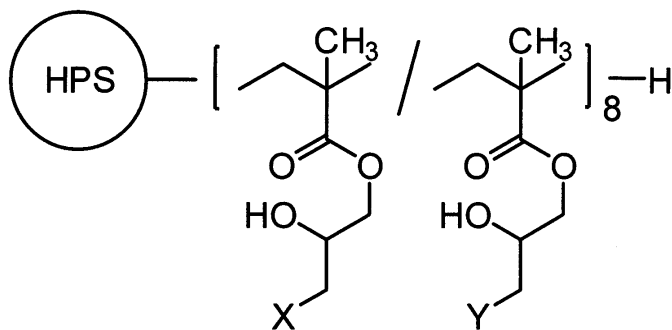
20

GdDOTAは、公知の方法（例えば、J. Am. Chem. Soc., 131, 8527 (2009)、Inorganic Chemistry, 47, 1370 (2008)、J. Am. Chem. Soc., 127, 12847 (2005)、Bioconjugate Chem., 17, 571 (2006)）に従って合成した。

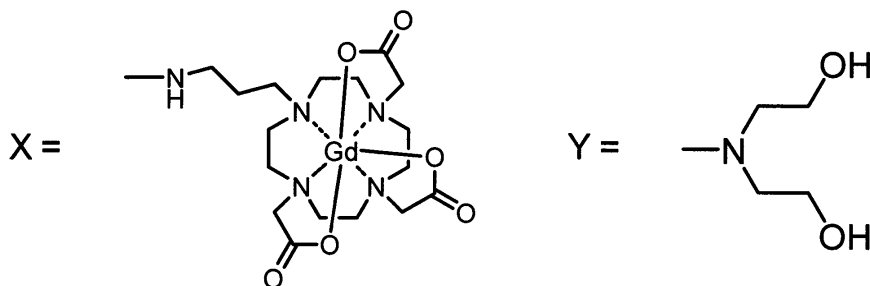
【0052】

〔実施例12〕常磁性コア-シェル型ハイパーブランチポリマー(HPS200-PGMA8-GdDOTA/DEA)の合成

【化29】



40



実施例1で得られたHPS200-PGMA8-H0.1gと、合成例5で得られたGdDOTA0.2gとを、DMSO10mLに溶解させた。この溶液を、この溶液を、7

50

0 のオイルバス中で6時間攪拌した後、DEA 1.0 gを滴下し、さらに6時間攪拌した。その後、オイルバスを外し、室温(およそ25)まで冷却した。この反応液をジエチルエーテル40 mLに添加して、粘着性の固体を析出させた。上澄み液をデカンテーションで取り除いた後、残った粘着性固体を減圧乾燥し、脱イオン水5 gに溶解させた。この溶液を濾過して不溶物を除去し、得られた水溶液を凍結乾燥して、白色粘着性固体の目的物(HPS 200-PGMA 8-GdDOTA/DEA) 0.25 gを得た(収率70%)。

得られた目的物の元素分析から、HPS 200-PGMA 8-GdDOTA/DEAのガドリニウムイオン含有率は2質量%であった。また、得られた目的物は、水に対する溶解度が1質量%であった。

【0053】

[実施例13] 粒子径測定

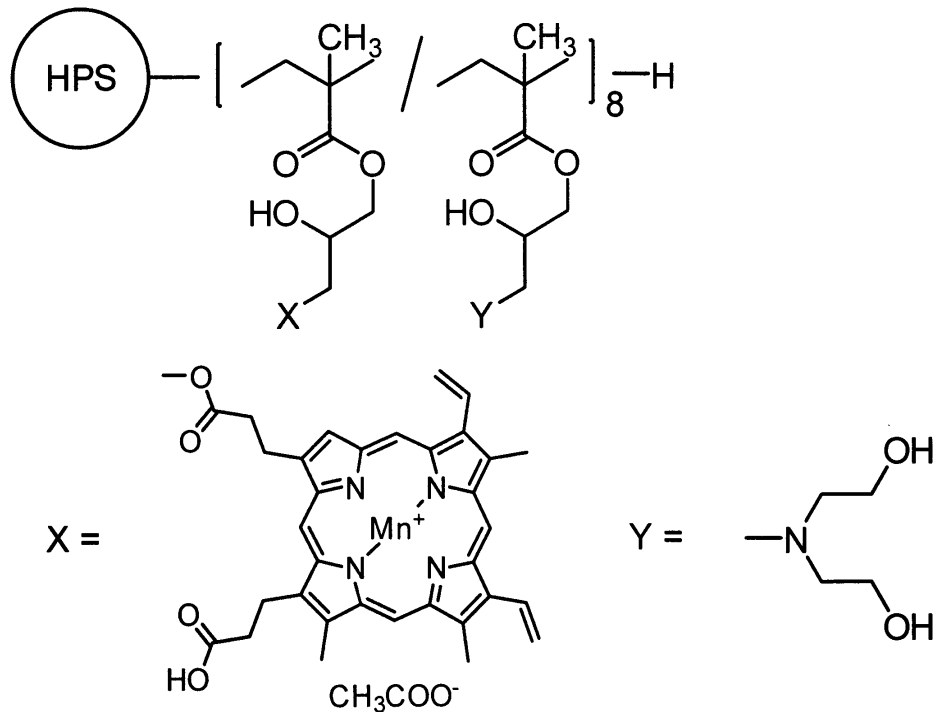
実施例12で得られたHPS 200-PGMA 8-GdDOTA/DEAを脱イオン水に分散させ、0.1 mg/mLのサンプル10 mLを調製した。このサンプル1 mLを動的光散乱法により粒子径を測定した。得られた結果を図11に示す。

図11に示すように、HPS 200-PGMA 8-GdDOTA/DEAは、およそ100 nmサイズを中心とした粒度分布を有する集合体を形成していることが確認された。

【0054】

[実施例14] 常磁性コア-シェル型ハイパーブランチポリマー(HPS 200-PGMA 8-MnPP/DEA)の合成

【化30】



※なお基Xに含まれるCOOH基はさらにHPS200-PGMA8-Hのグラフト鎖のグリンジル基と反応して他のグラフト鎖と結合していてもよい

実施例1で得られたHPS 200-PGMA 8-H 0.03 gと、MnPP 0.12 gとを、DMSO 5 mLに溶解させた。この溶液を、この溶液を、70 のオイルバス中で6時間攪拌した後、DEA 1.0 gを滴下しさらに6時間攪拌した。その後、オイルバスを外し室温(およそ25)まで冷却した。この反応液をジエチルエーテル10 mLに添加して、粘着性の固体を析出させた。上澄み液をデカンテーションで取り除いた後、残った粘着性固体を減圧乾燥し、脱イオン水50 gに溶解させた。この溶液を濾過して不溶物を除去し、得られた水溶液を凍結乾燥して、緑色粘着性固体の目的物(HPS 200-P

10

20

30

40

50

GMA 8 - MnPP / DEA) 0.1 g を得た (収率 59%)。なお得られた目的物は、水に対する溶解度が 1 質量% であった。

【0055】

[実施例 15] HPS 200 - PGMA 8 - MnTPPS₄ / DEA を用いた MRI 造影試験

実施例 3 に記載の方法で合成した HPS 200 - PGMA 8 - MnTPPS₄ / DEA 5 mg を生理食塩水 200 μL に溶解させ、造影剤溶液を調製した。

下腹部背側に両側性に大腸ガン (Colon - 26) 細胞を皮下移植した雌ヌードマウス [日本エスエルシー (株) 製、BALB / c nude、投与時 12 週齢] の尾静脈に、造影剤投与用のポリエチレンチューブを留置した。このマウスを、イソフルラン麻酔下、MRI 装置の送受信ポリウムコイル (内径 35 mm × 長さ 90 mm) 内に設置し、温風によりマウスの体温を 37 ~ 37.5 に維持した。

このマウスに、上述の造影剤溶液を投与し、投与前、及び投与直後から投与 4 時間後まで 1 時間ごとに撮像した。

マウス下腹部の冠状断 T1 強調画像 (投与前、及び投与直後から投与 4 時間後まで 1 時間ごと) を図 12 に、マウス腹腔の水平断 T1 強調画像 (投与前及び投与 1 時間後) を図 13 に、マウス腹腔の三次元 T1 強調画像のポリウムレンダリング法による処理画像を図 14 に、それぞれ示す。また、図 12 における各臓器や組織の筋肉に対する信号強度比を表 1 に示す。なお図 12 において、点線で囲われた部分が皮下移植した大腸ガン細胞を示す。

【0056】

【表 1】

表 1

| 臓器/組織 | 投与前 | 投与直後 | 投与 1 時間後 | 投与 2 時間後 | 投与 3 時間後 | 投与 4 時間後 |
|-------|------|------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 腫瘍 | 1.18 | 1.18 | 1.36 | 1.34 | 1.36 | 1.35 |
| 肝臓 | 1.13 | 1.59 | 1.57 | 1.45 | 1.66 | 1.93 |
| 腎臓 | 1.44 | 2.77 | 3.33 | 2.63 | 2.60 | 3.14 |
| 腸管 | 1.26 | 1.97 | 2.25 | 2.09 | 2.10 | 2.02 |

【0057】

表 1 及び図 13 に示したように、本発明の造影剤を使用した場合、腸管壁 (消化管壁) で顕著な信号強度の上昇がみられ、腸管壁 (消化管壁) を特異的に造影できることが確認された。さらに、図 14 に示したように、本発明の造影剤を使用し三次元 MRI 撮像と組み合わせることで、従来の診断方法にはない全身の消化管壁を特異的に可視化した三次元診断が可能になることが示唆された。

また、表 1 及び図 12 に示したように、腫瘍でも信号強度の上昇がみられ、腫瘍を造影できることが確認された。

なお、肝臓や腎臓における信号強度の上昇は、造影剤の排出によるものと考えられる。すなわち、該造影剤の排出経路としては、肝臓から胆汁、消化管へ排出される系と、腎臓から尿中に排出される系の両方が関与していることが示唆された。

【0058】

[実施例 16] HPS 1000 - PGMA 15 - MnTPPS₄ / DEA を用いた MRI 造影試験

実施例 4 に記載の方法で合成した HPS 1000 - PGMA 15 - MnTPPS₄ / DEA 4.5 mg を生理食塩水 120 μL に溶解させ、造影剤溶液を調製した。

以降、実施例 15 と同様に操作した。

マウス下腹部の冠状断 T1 強調画像 (投与前、及び投与直後から投与 4 時間後まで 1 時

間ごと)を図15に示す。また、図15における腫瘍の筋肉に対する信号強度比を表2に示す。なお図15において、点線で囲われた部分が皮下移植した大腸ガン細胞を示す。

【0059】

【表2】

表2

| 臓器/組織 | 投与前 | 投与直後 | 投与 1時間後 | 投与 2時間後 | 投与 3時間後 | 投与 4時間後 |
|-------|------|------|------------|------------|------------|------------|
| 腫瘍 | 1.06 | 1.16 | 1.26 | 1.34 | 1.40 | 1.48 |

10

【0060】

表2及び図15に示したように、該造影剤を使用した場合、腫瘍の辺縁部で信号強度の上昇がみられ、腫瘍を造影できることが確認された。

【0061】

[比較例3] HPS200-PGMA8-MnTPPS₄を用いたMRI造影試験

比較例1に記載の方法で合成したHPS200-PGMA8-MnTPPS₄3mgを生理食塩水100μLに加え、溶解し切らないポリマーをフィルターで取り除き造影剤溶液を調製した。

以降、実施例15と同様に操作した。

マウス下腹部の冠状断T1強調画像(投与前、及び投与直後から投与4時間後まで1時間ごと)を図16に、マウス腹腔の水平断T1強調画像(投与前、投与直後及び投与1時間後)を図17に、それぞれ示す。また、図16における各臓器や組織の筋肉に対する信号強度比を表3に示す。なお図16において、点線で囲われた部分が皮下移植した大腸ガン細胞を示す。

20

【0062】

【表3】

表3

| 臓器/組織 | 投与前 | 投与直後 | 投与 1時間後 | 投与 2時間後 | 投与 3時間後 | 投与 4時間後 |
|-------|------|------|------------|------------|------------|------------|
| 腫瘍 | 1.16 | 1.36 | 1.33 | 1.36 | 1.32 | 1.40 |
| 肝臓 | 0.89 | 0.74 | 0.78 | 0.84 | 0.89 | 0.70 |
| 腎臓 | 1.13 | 1.95 | 2.07 | 2.09 | 2.04 | 1.98 |
| 腸管 | 1.60 | 1.46 | 1.42 | 1.52 | 1.47 | 1.50 |

30

【0063】

表3及び図17に示したように、該造影剤を使用した場合では、腸管壁(消化管壁)で顕著な信号強度の上昇は全く見られず、腸管壁(消化管壁)を造影できないことが確認された。

40

なお、腎臓における信号強度の上昇は、造影剤の排出によるものと考えられる。すなわち、該造影剤の排出経路としては、腎臓から尿中に排出される系が主要であることが示唆された。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0064】

【特許文献1】米国特許第4,822,594号明細書

【特許文献2】特表1997-500365号公報

【特許文献3】国際公開第2009/054455号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2010/101252号パンフレット

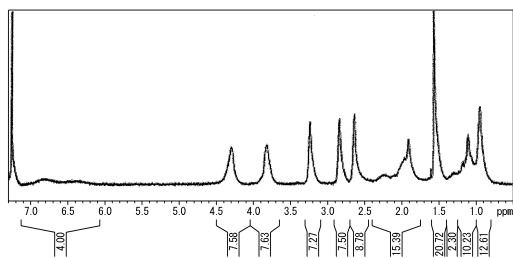
50

【非特許文献】

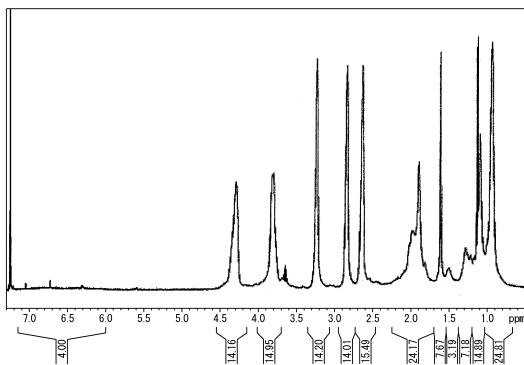
【0065】

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(42), 12739-12745

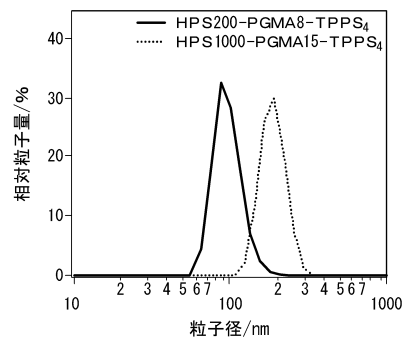
【図1】



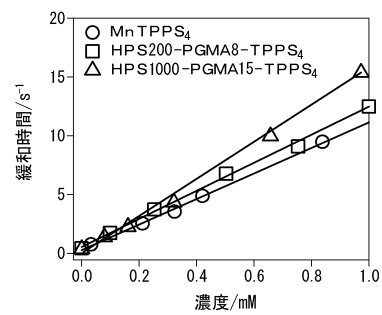
【図2】



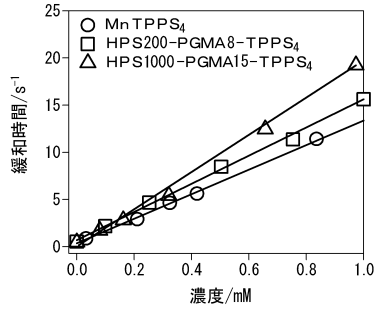
【図3】



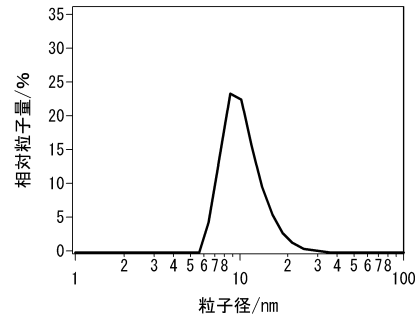
【図6】



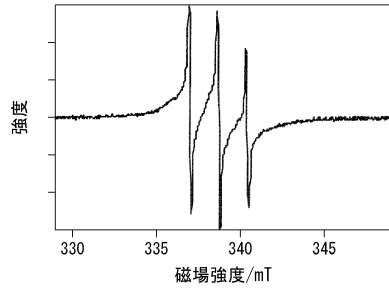
【 図 7 】



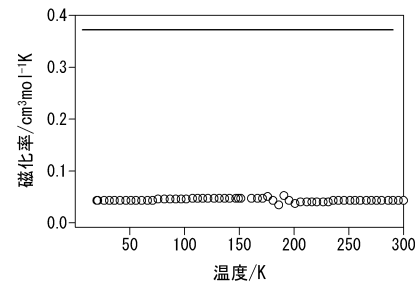
【 図 9 】



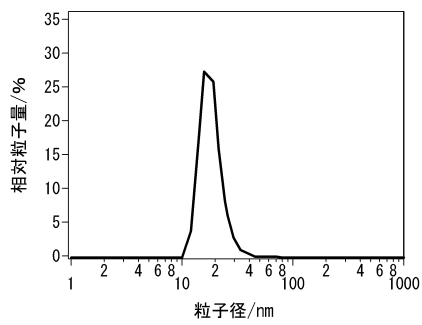
【 図 8 】



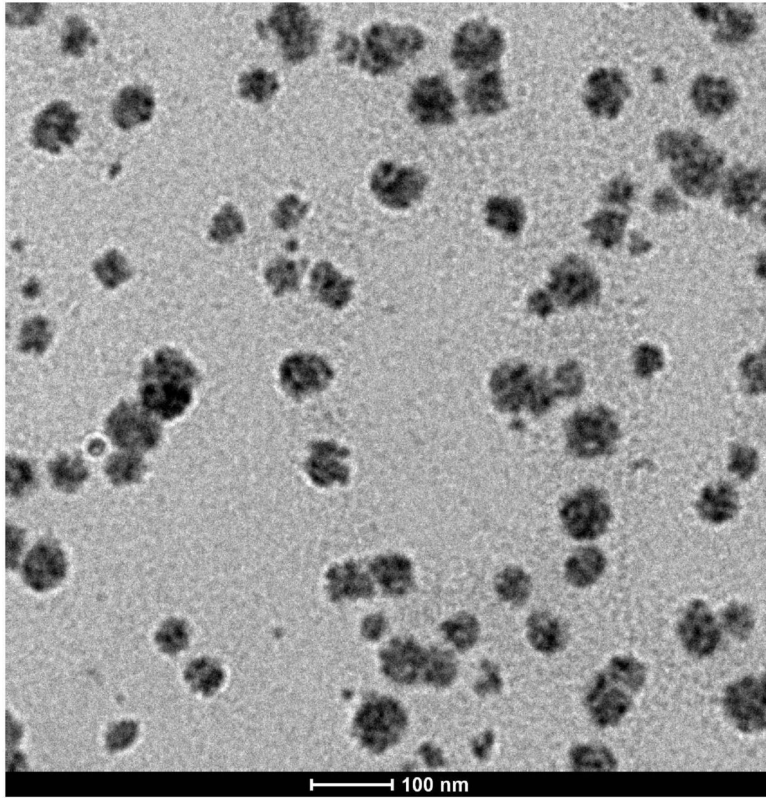
【 図 10 】



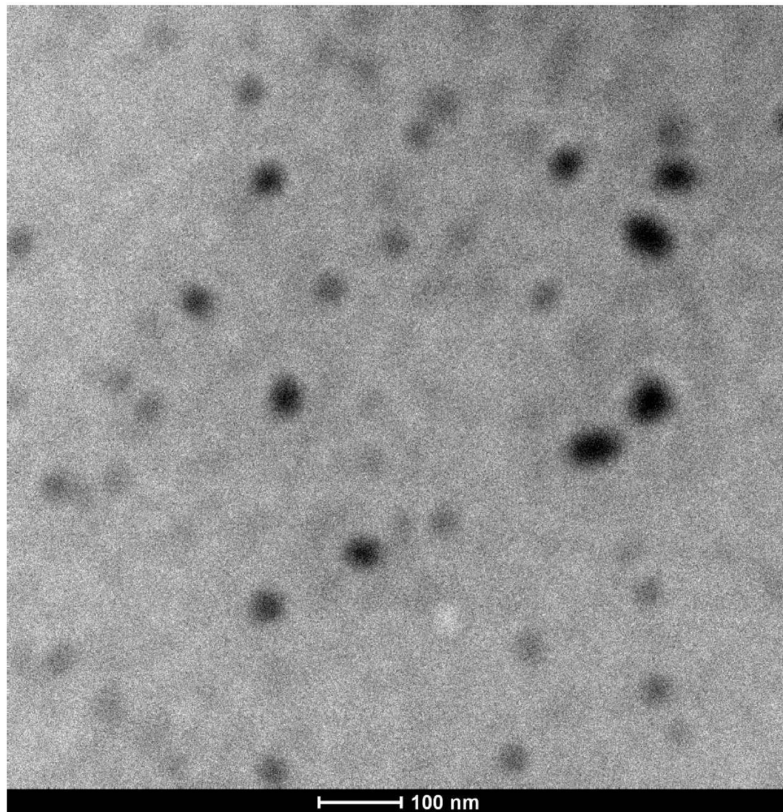
【 図 11 】



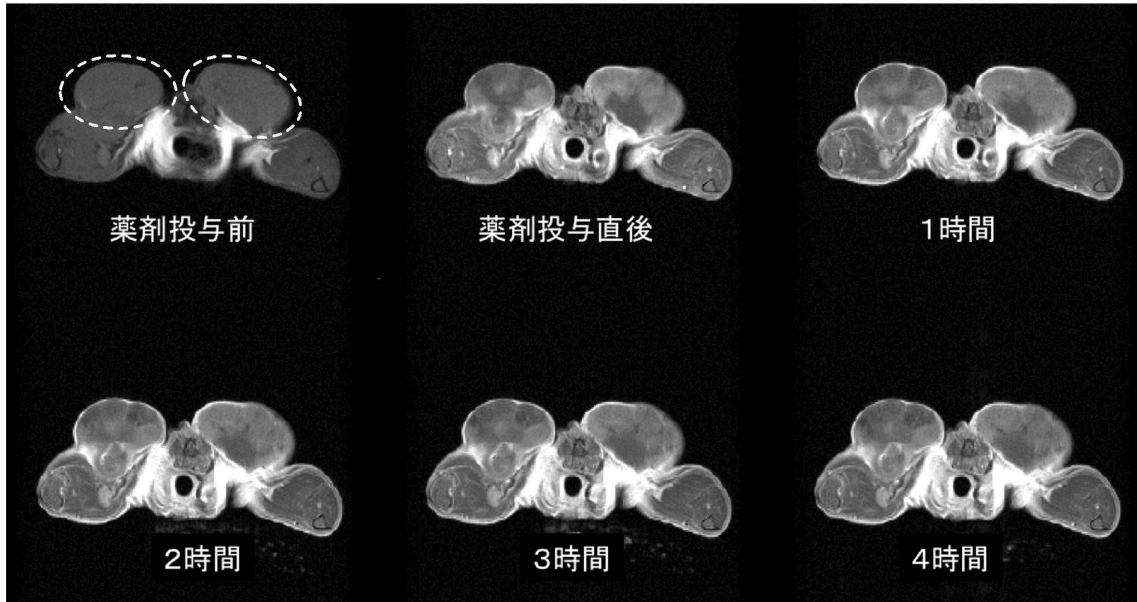
【 図 4 】



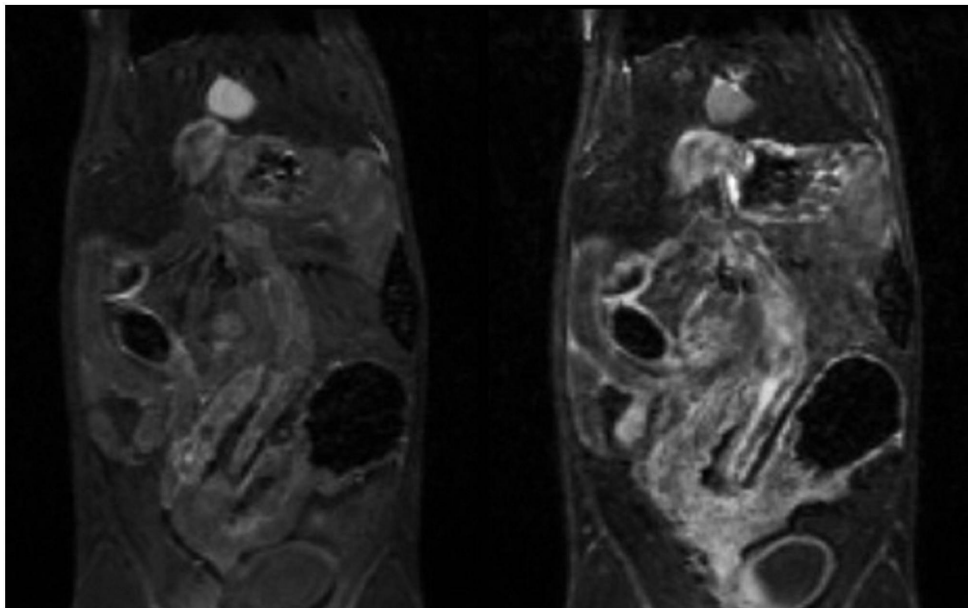
【 図 5 】



【図 1 2】



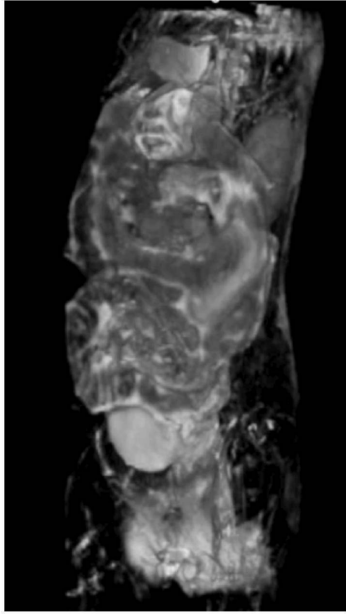
【図 1 3】



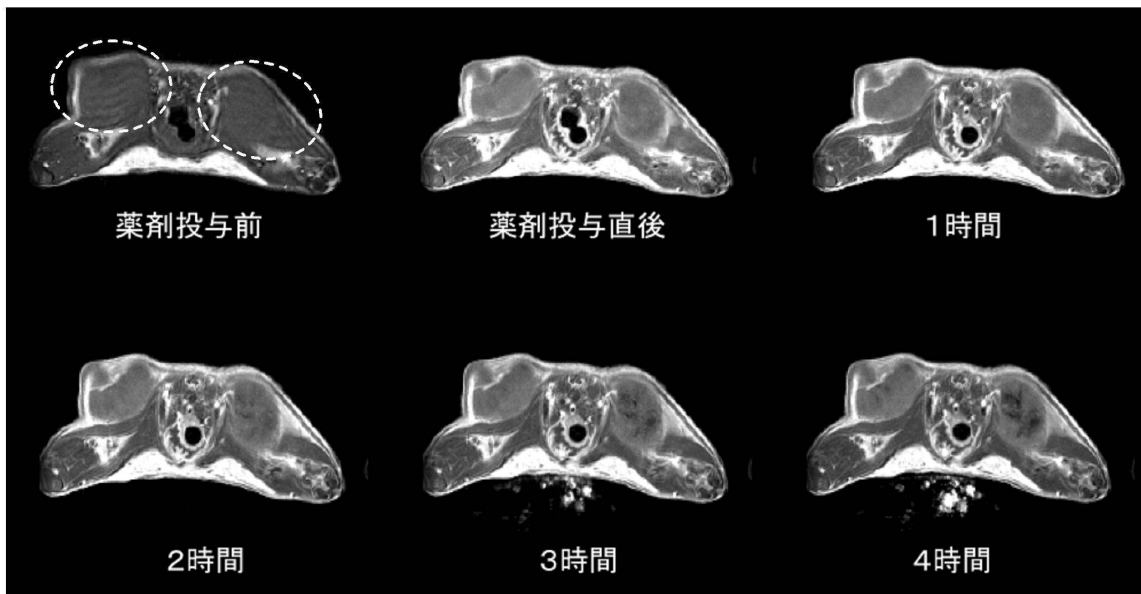
薬剤投与前

投与1時間後

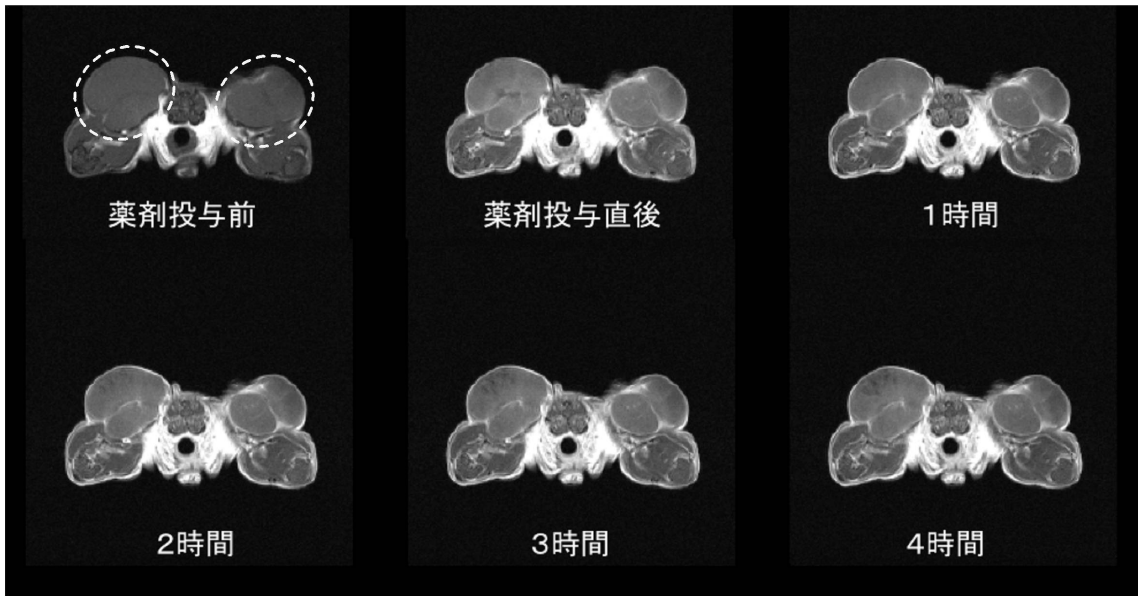
【図14】



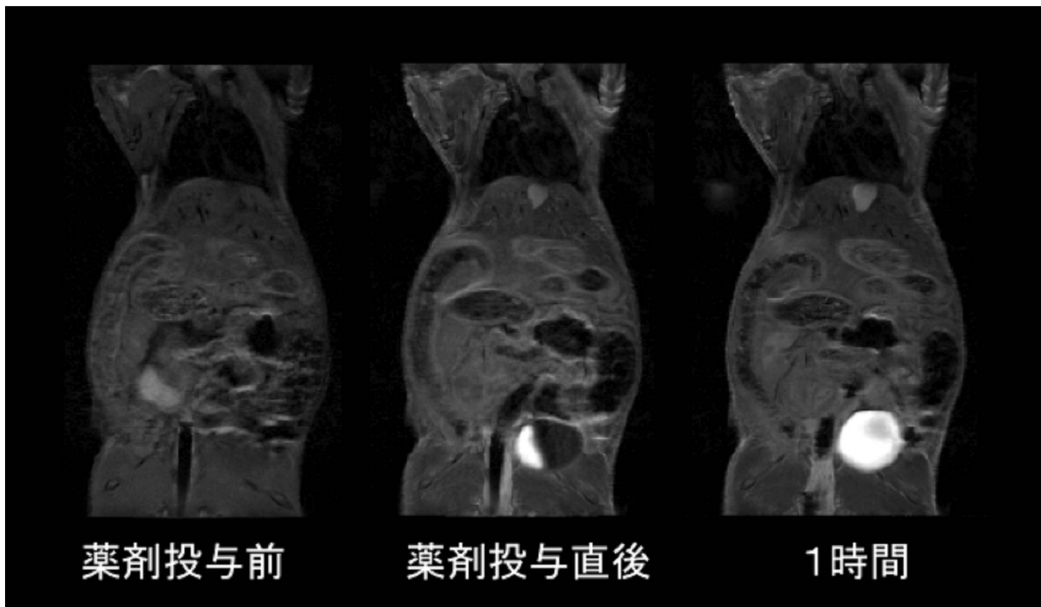
【図15】



【図 16】



【図 17】



フロントページの続き

- (74)代理人 100163360
弁理士 伴 知篤
- (72)発明者 古賀 登
福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内
- (72)発明者 唐澤 悟
福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内
- (72)発明者 藤 蕾
福岡県福岡市東区箱崎六丁目10番1号 国立大学法人九州大学内
- (72)発明者 青木 伊知男
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 柴田 さやか
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 佐賀 恒夫
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 平田 修
千葉県船橋市坪井西二丁目10番1号 日産化学工業株式会社物質科学研究所内
- (72)発明者 田中 章博
千葉県船橋市坪井西二丁目10番1号 日産化学工業株式会社物質科学研究所内
- (72)発明者 上杉 理
東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 日産化学工業株式会社内

審査官 岡 崎 忠

- (56)参考文献 特表2008-539223(JP,A)
特開2009-235372(JP,A)
特開2009-221187(JP,A)
国際公開第2009/054455(WO,A1)
特開2008-156402(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08F 8/00 - 8/50
A61B 5/00 - 5/22
A61K 49/00 - 49/04