

令和 3 年 6 月 30 日現在

機関番号：84203

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10388

研究課題名（和文）新規PET用酢酸誘導体を用いた脳虚血イメージング法の開発

研究課題名（英文）Development of PET imaging for the ischemic brain injury using novel acetate analog

研究代表者

加川 信也（KAGAWA, SHINYA）

滋賀県立総合病院（研究所）・画像研究部門・主任研究員

研究者番号：10393191

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、虚血性脳血管障害を判別可能にする画像診断の開発を目指し、脳への移行性を高めた[18F]Fluoroacetate ([18F]FACE)誘導体であるMethyl [18F]FACE、Ethyl [18F]FACE、[18F]Benzyl FACE等の薬剤開発を行った。生体内安定性が高いと思われるMethyl [18F]FACEの集積をラット脳虚血-再灌流モデルを用いて調べた結果、障害領域におけるMethyl [18F]FACEの集積は健常側よりも多く集積した。以上より、目的とする脳虚血イメージング剤の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳血管障害の重症度評価、治療方針の決定、治療効果判定などの目的で使用される[15O]ガス（[15O]CO、[15O]O<sub>2</sub>、[15O]CO<sub>2</sub>）は、検査を行えるPET施設が少なく、動脈採血を基本とする非侵襲的な検査である。一方、新規に開発した18F標識新規酢酸誘導体は、半減期が長く実用的で検査数を増やすことが可能となり、将来的には、現在よりも質の高い脳核医学PET検査が広く一般診療で利用されるようになると期待される。

研究成果の概要（英文）： This study aimed to develop radiosynthetic methods of [18F]Fluoroacetate ([18F]FACE) derivatives, Methyl [18F]Face, Ethyl [18F]Face and Benzyl [18F]FACE, which are supposed to have enhanced transferability to the brain and retention to the damaged area in order to pursue a new diagnostic imaging tracer evaluating ischemic brain injury. Among these, Methyl [18F]FACE showed the highest in-vivo stability, so we evaluated the utility of Methyl [18F]FACE using experimental rats settled under a transient cerebral ischemia by MCA occlusion and reperfusion state. Methyl [18F]FACE showed apparently higher accumulated in the ischemic region during MCA occlusion than in the contralateral healthy side. It was suggested that Methyl [18F]FACE is an optimal tracer for imaging of brain ischemia.

研究分野：核医学

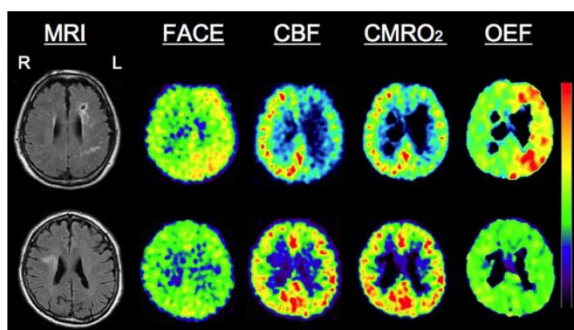
キーワード：フルオロ酢酸 [18F]FACE Methyl [18F]FACE Ethyl [18F]FACE 虚血性脳血管障害 PET

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

[<sup>18</sup>F]FACE は、脳梗塞発症 24 時間以降の虚血部で取り込みが増加することが報告されており、グリア細胞代謝の変化に起因すると想定されている。しかし、その集積の詳細な機構は明らかにされていない。我々は、ラット脳虚血-再灌流モデルにおいて、[<sup>18</sup>F]FACE の取り込みとグリア細胞との関係について虚血後経過時間による違いを検討し、脳梗塞モデルにおける虚血部位への [<sup>18</sup>F]FACE の取り込み増加は虚血後早期に生じること、またその時点では神経細胞死やグリア細胞活性化を伴わないことが明らかになり、これまでの定説とは異なっていた。一方、[<sup>11</sup>C]Acetate ([<sup>11</sup>C]ACE) は、モノカルボン酸トランスポーター (monocarboxylic acid transporter; MCT) から取り込まれ、グリア細胞代謝の変化に起因すると想定されており、脳虚血時には取り込みが変わらないもしくは減少している。また、当研究所で行なわれた脳虚血患者の [<sup>18</sup>F]FACE-PET において、脳血流と脳酸素代謝率の有意な減少、酸素摂取率 (OEF) の増加が認められた病変における [<sup>18</sup>F]FACE の取り込みの増加が認められた (Fig. 1, Yamauchi, Kagawa et al, *Stroke*, 2015)。

Fig. 1

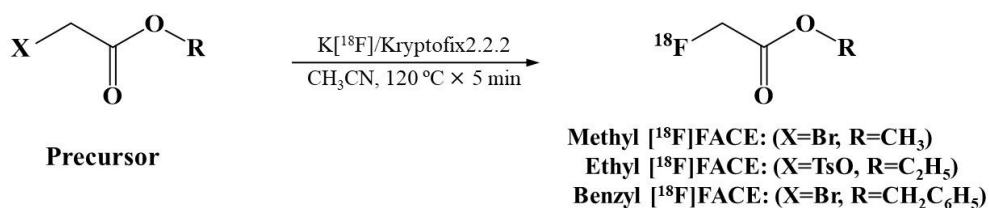


Representative positron emission tomographic images

## 2. 研究の目的

[<sup>18</sup>F]FACE は、虚血部で取り込みが増加することが報告されているが、その集積の詳細な機構は明らかにされていない。我々は、ラット脳梗塞モデルにおける虚血部位への [<sup>18</sup>F]FACE の取り込み増加は虚血後早期に生じ、神経細胞死やグリア細胞活性化を伴わないことを明らかにしており、詳細な取り込み機構の解明が期待される。また、[<sup>11</sup>C]ACE や [<sup>18</sup>F]FACE のような水溶性物質では、一般に血液脳関門 (BBB) の透過性は相対的に低く、脳への優れた移行性を有する酢酸誘導体の開発が重要な課題である。従って、[<sup>18</sup>F]FACE をエステル化し脂溶性を高めることによって BBB の透過率を上げて脳移行性を改善させ、その後、脳内に移行したエステル化合物は酵素に迅速に [<sup>18</sup>F]FACE へ加水分解される機序を想定した。今回、[<sup>18</sup>F]FACE にメチル基、エチル基、ベンジル基等を導入した誘導体を合成し (Fig. 2) 従来の <sup>15</sup>O-ガスを用いた脳 PET 検査とは異なる新たな脳イメージング診断法の開発を行った。

Fig. 2



### 3. 研究の方法

[<sup>18</sup>F]FACE 誘導体の標識合成は、JFE エンジニアリング社製のカセット式多目的合成装置を用い、前駆体をアセトニトリルに溶解した後、K[<sup>18</sup>F]/Kryptofix 2.2.2 を用いてフッ素化反応を行なった。フッ素化後、HPLC を用いて分離精製を行なう方法、HPLC を用いた分離精製を行わず、目的物を蒸留及び使い捨ての逆相カラムで分離捕集して水洗いした後、少量のエタノールを含む水で[<sup>18</sup>F]FACE 誘導体を溶出させる方法 (one-pot 蒸留-SPE 法) を比較検討した。

さらに、中大脳動脈の一過性脳虚血 / 再灌流障害 (transient MCAO) モデルラットを用いた [<sup>18</sup>F]FACE 誘導体の PET 検査を行った (150 MBq/kg, i.v.)。拡散強調 MRI、灌流 MRI 画像、TTC 染色により中大脳動脈域の虚血を確認し、脳虚血イメージング薬剤としての評価を行った。

### 4. 研究成果

(1) [<sup>18</sup>F]FACE 誘導体の標識合成は、JFE エンジニアリング社製のカセット式多目的合成装置を用い、前駆体 3.3 mg をアセトニトリル 0.5 mL に溶解して K[<sup>18</sup>F]/Kryptofix 2.2.2 を用いてフッ素化反応を行った後、HPLC を用いて分離精製を行なう方法 (Fig. 3) 新規開発した合成法である HPLC を用いた分離精製を行わない one-pot 蒸留-SPE 法 (Fig. 4) で行った。

Fig. 3 [<sup>18</sup>F]FACE 誘導体合成系統図 (HPLCによる分離精製)

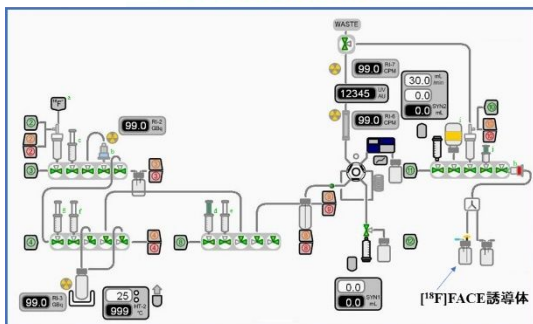
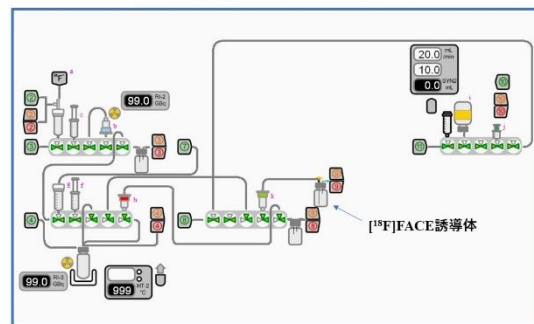
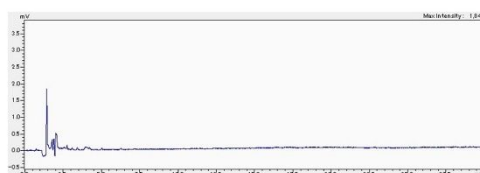


Fig. 4 [<sup>18</sup>F]FACE 誘導体合成系統図 (one-pot蒸留-SPE法)

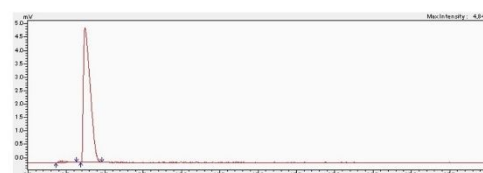


one-pot 蒸留-SPE 法を用いた [<sup>18</sup>F]FACE 誘導体の合成は、放射能 15 GBq 以上、放射化学的収率 45% 以上、放射化学的純度 99% 以上、合成時間約 45 分以内であった (Fig. 5)。HPLC による分離精製を省略することにより、合成前準備及び後片付けを簡素化することが可能であり、今後の臨床応用での有用性が期待される方法であった (Fig. 6)。

Fig. 5 HPLC分析条件



Column: COSMOSIL MS-II 4.6×250 mm (Nacalai Tesque)  
Mobile phase composition: MeCN/H<sub>2</sub>O (50/50)



Flow rate: 1.5 mL/min  
Detector: UV (210 nm), RI  
Column temperature: RT  
Injection volume: 10 µL

Fig. 6

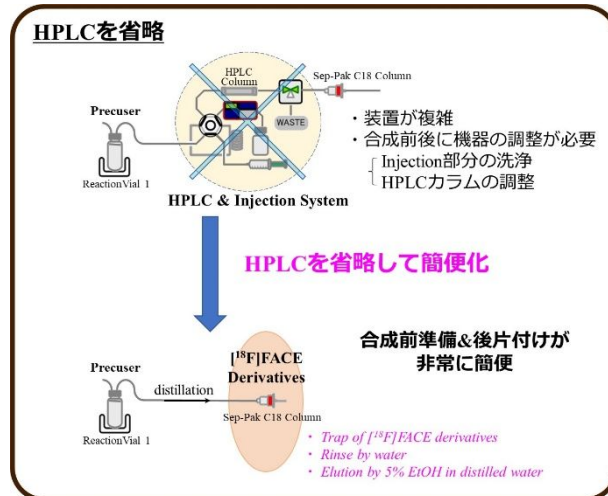
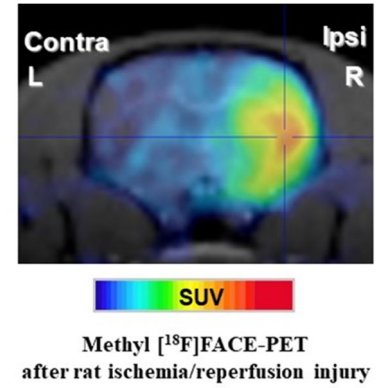


Fig. 7



(2) 中大脳動脈の一過性脳虚血 / 再灌流障害 (transient MCAO) モデルラットを用いた Methyl [<sup>18</sup>F]FACE の取り込みについて、虚血側中大脳動脈域における Methyl [<sup>18</sup>F]FACE の取り込みは、反対側に比較して著明な増加を示した (Fig. 7)。

以上の研究により、虚血性脳血管障害を判別可能にする画像診断の開発を目指し、脳への移行性を高めた [<sup>18</sup>F]FACE 誘導体の標識合成に世界で初めて成功した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yamauchi Hiroshi, Kagawa Shinya, Takahashi Masaaki, Kusano Kuninori, Okuyama Chio	4. 巻 90
2. 論文標題 Selective neuronal damage and blood pressure in atherosclerotic major cerebral artery disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	6. 最初と最後の頁 975 ~ 980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2019-320326	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamauchi Hiroshi, Kagawa Shinya, Takahashi Masaaki, Oishi Naoya, Ono Masahiro, Higashi Tatsuya	4. 巻 22
2. 論文標題 Misery perfusion and amyloid deposition in atherosclerotic major cerebral artery disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 101762 ~ 101762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2019.101762	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamauchi Hiroshi, Kagawa Shinya, Takahashi Masaaki, Kusano Kuninori, Okuyama Chio	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Selective neuronal damage and blood pressure in atherosclerotic major cerebral artery disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2019-320326	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamauchi Hiroshi, Kagawa Shinya, Takahashi Masaaki, Oishi Naoya, Ono Masahiro, Higashi Tatsuya	4. 巻 22
2. 論文標題 Misery perfusion and amyloid deposition in atherosclerotic major cerebral artery disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 101762 ~ 101762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2019.101762	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamauchi H, Kagawa S, Takahashi M, Higashi T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Long-term hemodynamic changes and blood pressure in atherosclerotic major cerebral artery disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Cereb Blood Flow Metab.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X17727385	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 加川信也、西井龍一、東達也、水間広、尾上浩隆、奥山智緒、山内浩
2. 発表標題 PET用フルオロ酢酸誘導体の合成基礎検討
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加川信也、廣澤信英、西井龍一、東達也、水間広、尾上浩隆、奥山智緒、山内浩
2. 発表標題 Methyl [18F]Fluoroacetate及びEthyl [18F]Fluoroacetateの合成基礎検討
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Kagawa, Hiroshi Mizuma, Ryuichi Nishii, Hiroataka Onoe, Nobuhide Hirosawa, Chio Okuyama, Tatsuya Higashi, Hiroshi Yamauchi
2. 発表標題 Development of novel radiosynthesis method of Benzyl [18F]Fluoroacetate using distillation procedure
3. 学会等名 The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) 66th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	東 達也  (HIGASHI TATSUYA)  (50324629)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部・部長(定常)   (82502)	
研究 分担者	西井 龍一  (NSHII RYUICHI)  (60463212)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部・主幹研究員(定常)   (82502)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------