

令和 4 年 6 月 29 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08157

研究課題名（和文）無駄を削ぎ落としたF-18標識合成手法の開発

研究課題名（英文）Development of F-18 label synthesis method that eliminates extra reagents

研究代表者

有澤 哲（ARISAWA, Tetsu）

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：30508338

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、放射性薬剤でよく用いられる放射性同位元素F-18の効率的な抽出方法の開発を目指した。現在のPET薬剤合成においては、F-18イオンは、サイクロトロンで製造されたF-18アニオンは陰イオン交換樹脂に保持し、それを炭酸カリウム水溶液等で溶出し、それを蒸発乾固してF-18標識合成反応に用いている。本研究では、このプロセスを見直し、余分な炭酸イオンを混入させることなく、[F-18]KFのみを得る手法を見出した。また、F-18標識反応の際によく用いられているクリプタンD K222が、本開発方法を用いる場合、不要になることも見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、放射性薬剤の一種であるPET薬剤を、製造する際の工学的な研究である。PET薬剤の製造にあたっては、放射性同位元素の寿命が短い（数分～2時間程度）、化合物量が極めて微量、作業者の被爆を避けるなど、従来の化合物合成にはない制約条件が多くある。この中で、本研究は、PET薬剤合成工程の一番初めのサイクロトロンから[F-18]Fイオンを効率的に抽出する広く利用されている基盤技術を、再度見直し、よりブラッシュアップされた方法の開発を目指した。その結果、余計な化合物を含まない[F-18]Fイオンを取り出すことに成功し、これを用いることで製造の際の不純物発生なども抑えられることが見いだされた。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to develop an efficient extraction method for the radioisotope F-18, which is often used in radiopharmaceuticals. For F-18 ions, the F-18 anion produced by cyclotron is retained in an anion exchange resin, eluted with an aqueous potassium carbonate solution, etc., and then evaporated to dryness and used for the F-18-labeled synthesis reaction. However, in this study, we reviewed this process and found a method to obtain only [F-18]KF without mixing extra carbonate ions. We also found that this cryptonide K222, which is often used in F-18 labeling reactions, is no longer needed when using this development method.

研究分野：合成有機化学

キーワード：PET薬剤 放射性薬剤 合成有機化学

1. 研究開始当初の背景

近年、陽電子断層撮影 (Positron Emission Tomography、以下 PET) は、撮影装置の進化と、様々な放射性薬剤の開発により、臨床診断あるいは臨床の基礎研究のツールとして、広く活用されるようになりつつある。しかし、その重要な鍵となる放射性薬剤の合成・製造は必ずしも容易ではなく、専門の化学知識を有する研究者の果たす役割は極めて大きい。合成有機化学は近年発展めざましく、創薬、材料、化学工業など多岐にわたって活用されているが、必ずしも目的とする化合物を自由自在に合成できるわけではない。とりわけ PET に必要不可欠な放射性薬剤は、短寿命の放射性元素を迅速に導入し、被曝することなく合成する必要があり、従来の合成有機化学にはなかったハードルが存在する。そのため、有機合成化学者による新たな迅速合成反応、合成プロトコルの開発が強く望まれている。こ

PET に用いられる放射性核種の中で、 $^{18}\text{F}$  は分子内にうまく導入できれば、立体的にも小さく、半減期も 2 時間弱と扱いやすいため、PET 標識核種として優れた性質を持つが、 $^{18}\text{F}$  の導入方法は限られている。

最も多く行われている  $^{18}\text{F}$  標識方法の一つは、 $^{18}\text{F}$ -イオンを用いる求核置換反応を利用するものである。すなわち、KF のカリウムイオンを Kryptofix® で捕捉させ、F-イオンの求核性を高め、OTf などの脱離基と求核置換反応させるものである。あるいは、芳香環上のアルキルスズや、アンモニウム塩とのイプソ置換反応により導入する方法も多く報告されている (Figure 1)。

近年は上記以外にも様々な  $^{18}\text{F}$  反応が開発されているが、一方で研究があまり行われてこなかったのは、サイクロ

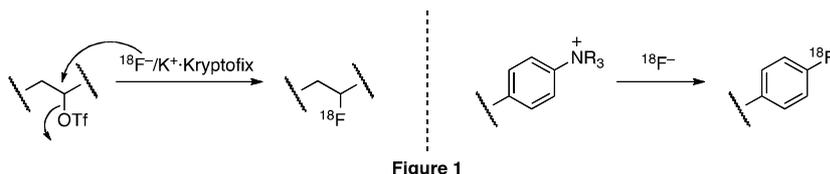


Figure 1

トロンから  $^{18}\text{F}$  を取り出す過程である。サイクロトロンでは、ターゲット水と呼ばれる質量数が 18 の酸素を含む水 ( $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ) に対し、陽子線を照射することで  $^{18}\text{F}$  が生成する。これを反応に用いるために、現在行われている方法は、一旦陰イオン交換樹脂で  $^{18}\text{F}$  アニオンをトラップし、これから炭酸カリウム溶液を使って溶離することで  $\text{K}^{18}\text{F}$  の形で取り出した後、アセトニトリルとの共沸を利用して水を蒸発乾固させ、標識前駆体を加えて反応に用いる、という方法である。この際、Kryptand 222 (Kryptofix®) を添加する。これはカリウムイオンを選択的に捕捉する性質を持ち、 $^{18}\text{F}$  アニオンの反応性を向上させ、また  $\text{K}^{18}\text{F}$  を有機溶媒中に溶かすとともに、F アニオンのガラス反応容器への吸着を低減させるとされている。(Figure 2)

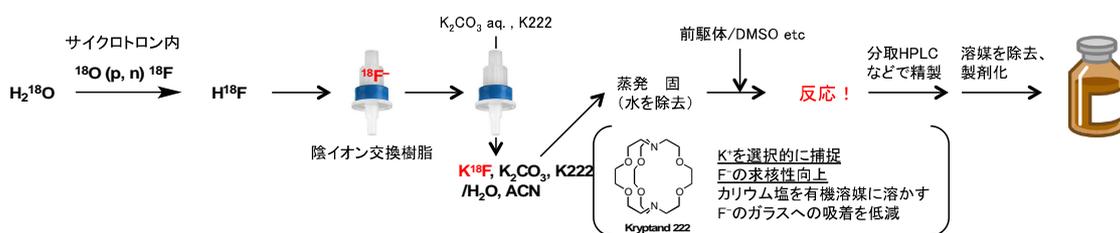


Figure 2

この方法は 1985 年に D.Block らによって報告され、以来、基本的な方法として、報告される

ほぼ全ての  $^{18}\text{F}$  標識求核置換反応に用いられている。本研究では、このプロセスが現状の標識反応の発展を妨げていると考え、これに対して新たなアプローチを模索したいと考えた。

## 2 . 研究の目的

PET 薬剤合成に用いられる  $^{18}\text{F}$  原子は数十ギガベクレルという大線量であっても、 $1/10^{12}$  モル(ピコモル)の物質しかないにも関わらず、上記プロセスではマイクロモル量の炭酸カリウム、Kryptand222、および標識前駆体を使用することになる。実際、様々な基質で合成反応を検討すると、上記プロセスで含まれる、炭酸カリウムや Kryptand222 が標識前駆体と反応してしまう副反応が起こっていると思われることが多々あり、結果的に収率の低下や、反応後の精製が難しくなるなどの弊害が起こる。そこで、本研究では既定路線化してしまっている上記手法を根本から見直し、炭酸カリウムを始めとする過剰試薬をなくす、あるいは減らし、高効率な合成手法を開発したいと考えた。

## 3 . 研究の方法

サイクロトロンから得られる  $^{18}\text{F}$  イオンを現在広く行われているイオン交換方法とは異なる方法を種々検討し、余分な成分のない  $^{18}\text{F}$  イオンについてその反応性を検討した。本来、反応には必要のない化合物によって起きる副反応の抑制や、純度が向上したことによる合成反応の収率の変化について検討を行った。

## 4 . 研究成果

これまでサイクロトロンから抽出された  $^{18}\text{F}$  アニオンは陰イオン交換樹脂に保持し、それを炭酸カリウム水溶液等で溶出し、それを蒸発乾固して  $^{18}\text{F}$  標識合成反応に用いていた。本研究では、このプロセスを見直すことに着手した。様々な検討の結果から、余分な炭酸イオンを混入させることなく、 $^{18}\text{F}$  KF を得る手法を見出した。また、種々検討の結果、F-18 標識反応の際によく用いられているクリプタンドが、本法を用いる場合、不要になるケースがあることも見出した。これにより臨床薬剤製造においては、より簡素な合成セットアップとなり、また品質検査項目(クリプタンド残留濃度検定試験)も一つ減らすことが可能で、大きなメリットとなるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tetsu Arisawa, Kimito Kimura, Yuuki Takada, Tomoyuki Miyazaki, Takuya Takahashi
2. 発表標題 Synthesis and evaluation of F-18 labelled PET tracer for AMPA receptor
3. 学会等名 Neuro2019（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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------