

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08189

研究課題名（和文）11C-シアン化水素の簡便な製造法の開発と応用

研究課題名（英文）Development and application of a facile method for the preparation of hydrogen 11C-cyanide

研究代表者

菊池 達矢（Kikuchi, Tatsuya）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・主幹研究員

研究者番号：90392224

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）：炭素-11（ ^{11}C ）で標識した化合物は、陽電子断層撮像法（PET）を用いた診断だけでなく、有機化合物の動植物における動態の調査に有用である。 ^{11}C 標識化合物の合成において、 ^{11}C シアン化水素は応用範囲の広い非常に有用な標識中間体であるが、その製造は一般に容易でない。そこで本研究では、最も一般的な ^{11}C 標識中間体である ^{11}C ヨウ化メチルのガスを、容易に調整できる反応カラムに通じるだけで簡便かつ効率的に ^{11}C シアン化水素を製造できる方法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

いずれの ^{11}C 利用施設でも容易に ^{11}C シアン化水素を製造できるようになったことで、これまで ^{11}C 標識が困難であった ^{11}C 標識化合物の利用が促進されることが期待される。新たな構造を有する ^{11}C 標識PETプローブの設計と製造利用が可能となり、様々な疾患の新たな画像診断法の開発に貢献すると考えられる。また、アミノ酸、脂肪酸、アミンなどの ^{11}C 標識合成が容易になることから、さまざまな医薬品や天然物の体内動態の評価に利用することで医療、生命科学、自然科学に大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Carbon-11 (^{11}C) labeled compounds have been used for positron emission tomography (PET) and investigation of the in vivo kinetics of organic compounds in animals and plants. Hydrogen ^{11}C cyanide (^{11}C HCN) is a versatile ^{11}C -labeling intermediate for the production of ^{11}C -labeled compounds. However, the production of ^{11}C HCN was difficult. Therefore, we developed a simple and efficient ^{11}C HCN production method that can be easily implemented in ^{11}C production sites. In the current method, ^{11}C HCN was immediately produced by passing gaseous ^{11}C methyl iodide through a small reaction column.

研究分野：放射性医薬品科学

キーワード：11C-シアン化水素 ポジトロン断層撮像法 11C-標識

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

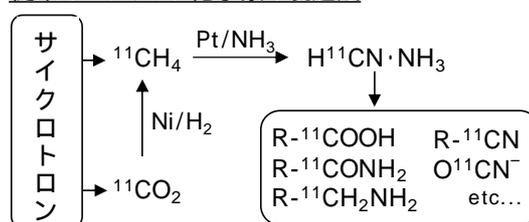
現在、ポジトロン断層撮像法 (PET) は ^{18}F -フルオロデオキシグルコースを用いたがんの診断を中心として普及しており、本邦では約 400 施設が PET 検査を実施している。PET はヒトの疾患診断や病因解明を目的として発展してきたが、その高い定量性と時間分解能、そして低い投与物質量の特性から、ヒトを対象とした医薬品の最適投与量の決定や体内動態の検討などにも応用されている。さらに、近年の小動物用 PET カメラの普及は、小動物体内の生理・生化学的変化を生きた状態で観察することを可能にし、小動物 PET の需要が基礎生命科学の分野で増えている。また、植物を対象とした PET による研究も行われている。

このように PET は疾患診断などの医療の分野だけでなく基礎生命科学研究においても利用できる有力なツールであるが、現状では特に ^{11}C で標識した化合物の利用に制限がある。PET 薬剤、医薬品、そして生体物質の多くは構造に炭素を含む有機化合物であることから、これらの化合物の構造を変えずに PET 核種標識するには、必然的に ^{11}C を利用することが望まれる。しかしながら、 ^{11}C の半減期は約 20 分と短いため、 ^{11}C 標識化合物の製造は短時間でなければならず、また使用場所は製造施設の極近隣に限られる。ただし、現在約 150 の国内の PET 施設がサイクロトロンを有していることから、 ^{11}C の利用そのもののハードルは比較的低くなっている。一方、これまで種々の ^{11}C 標識法が開発されているが、PET 薬剤に利用されている ^{11}C 標識法のほとんどは ^{11}C -メチル化である。実際、2017 年に本邦で PET 検査に用いられた主な ^{11}C 標識 PET 薬剤 (メチオニン、PiB、コリン、ラクロプライド、4DST、PBB3) はすべて ^{11}C -メチル化により標識される。このような ^{11}C 標識化合物を製造する施設は ^{11}C -メチル化には対応しているものの、それ以外の ^{11}C 標識法に対応している施設は多くないことから、メチル基を持たない新規医薬品候補や生体物質の ^{11}C 標識体を広く一般に PET 利用者が使用することが困難な状況である。そこで、医療や生命科学研究での ^{11}C の利用促進に向け、 ^{11}C を製造する施設が容易に導入し得る、 ^{11}C -シアン化水素 (^{11}C]HCN) のような汎用性の高い ^{11}C 標識中間体の簡便な製造法を開発することが強く望まれていた。

2. 研究の目的

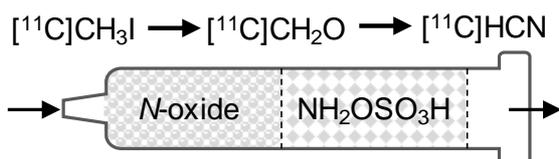
本研究の目的は、 ^{11}C を製造している施設であれば何処でも容易に導入し得る ^{11}C]HCN の簡便な製造法の開発である。 ^{11}C]HCN を用いることで化合物に ^{11}C 標識したシアノ基 (ニトリル基) を導入できるだけでなく、さらに加水分解などにより ^{11}C 標識したカルボキシル基、アミド基、アミノ基など種々の官能基に容易に誘導することができるため (右図)、 ^{11}C]HCN は非常に有用な ^{11}C 標識中間体として知られている。この

従来の ^{11}C -シアン化水素の製造法



ため、1970 年代に様々な ^{11}C]HCN の製造法が検討され、現在ではデグサ法と呼ばれる ^{11}C -メタンをアンモニアガスと白金触媒上に高温 (900-1000 °C) で反応させることで ^{11}C]HCN を得ることが一般的である (上図)。しかしながら、この従来法は専用の機器や設備を要するため、実施している施設が多くない。さらに、この方法で得られる ^{11}C]HCN には高濃度のアンモニアが混入するため、アンモニアに弱い反応前駆体を使用する場合や、アンモニアが標識反応を阻害する場合には、あらかじめアンモニアを硫酸などに通して除く処理を追加する必要がある。以上の様に、 ^{11}C]HCN は非常に有用であるものの、現状では利用が容易でない ^{11}C 標識中間体である。

そこで本研究では、 ^{11}C -メチル化に頻用される ^{11}C -ヨウ化メチル (^{11}C]CH₃I) から ^{11}C]HCN を製造する“簡便な方法”の開発を目指した。ここで“簡便な方法”とは、市販の試薬を使用 (特別な試薬を使用しない)、気相で全反応行程を実行、特別な機器や反応条件の不使用、10 分以内の製造時間、20% 以上 (半減期補正無し) の収率、といった実用的な条件を満たす方法とした。このような条件を満たす ^{11}C]HCN の製造法はこれまでに無く、実現すれば新たな ^{11}C 標識 PET 薬剤の開発や製造を促進するだけでなく、これまで ^{11}C 標識できなかった化合物を得ることが可能になるなど、様々な施設で利用可能な ^{11}C 標識化合物が飛躍的に増加すると期待できる。また、これらの条件を満たすことで得る ^{11}C]HCN にはアンモニアを含まないという従来法と異なる利点がある。これらの条件を満たす方法として、下図に示す手法を考案し、検討を行った。



3. 研究の方法

溶液中での $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ の ^{11}C -ホルムアルデヒド($[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$)への変換

^{11}C 標識に一般に用いられる $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を目的とする $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ に変換するにあたり、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を一度 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ に変換し、次いで $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ を $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ に変換する手法が考えられる。そこで、まず $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ に変換する反応について検討を行った。 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ は、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ にアミン*N*-オキシドを反応させることで得ることができると考えられるため、その反応条件について検討を行った。

反応溶媒の検討には沸点の高いジメチルスルホキシド(DMSO)、テトラメチルスルホキシド(TMSO)およびジメチルホルムアミド(DMF)を用いた。高沸点の溶媒を用いることで、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ を蒸留によって得ることができる。アミン*N*-オキシドの検討では、トリメチルアミン*N*-オキシド(TMAO)、*N*-メチルモルホリン*N*-オキシド(NMO)およびオキシマトリン(OMT)を用いた。OMTは*N*-メチル基を持たないことから加熱分解による非放射性的 CH_2O を生じず、比放射能の低下を抑制することが期待できる。

各溶媒にこれらの*N*-オキシドを溶解し、これに $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を加え、70℃で2分反応後の $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ の収率をジメドン法で測定した。

気相での $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ の $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ への変換

ガラス管に詰めた石英綿に*N*-オキシドと溶媒を保持させ、気体の $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を加熱下で通し、流出するガスを2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(DNPH)担持カラムに捕集することで、生成した $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ の収量と比放射能を $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ -DNPHから求めた。

$[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ の $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ への変換

$[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ とヒドロキシルアミン-*o*-スルホン酸(HOSA)との反応を、水中およびジメチルスルホキシド中で検討したところ、いずれの溶媒でも $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ が効率的に生成した。次に、ガラス管に石英砂とHOSAの混合物を詰め、気体の $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ を加熱下で通したところ、 $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ を効率的に得ることができた。これらの結果は、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ とHOSAとの反応は無溶媒でも進行し、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ 生成に使用する溶媒の蒸気や水分に影響を受けないことを示した。そこで、上記の石英綿に試薬を保持させた層の上に、HOSA層を重ねたガラス管を作成し、この2つの反応層を持つガラス管に $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を加熱下で通した際の $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ の収率と純度を求めた。また、比放射能については $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ を臭化ベンジルと反応させて得られる $[^{11}\text{C}]\text{ベンジルニトリル}$ から求めた。

試薬を担持したガラス管の調整法の改良

ここまでの検討で、試薬を担持したガラス管に $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を通すだけで簡単に $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ を得ることに成功し、当初の目的を達成することができた。一方で、試薬を担持したガラス管の調整において、石英綿の詰め方にくらかの経験が必要であることや、余分な試薬を除くために時間が掛かることなどの課題が残った。そこで、試薬を担持したガラス管の調整をより簡便にした。融点70℃のジフェニルスルホキシドは常温では固体として扱え、反応中は加熱により溶解し溶媒となる。この性質を利用し、二酸化ケイ素顆粒にジフェニルスルホキシドと*N*-オキシドを混ぜた層を $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ 生成層とする反応カラムを作成し、本カラムによる $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ の収率、純度、および比放射能を上記と同様に求めた。

4. 研究成果

溶液中での $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ の $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ への変換

溶液中での $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ の $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ への変換効率の結果を表1に示す。TMAO、TMAO水和物、NMOおよびOMTのDMSO中での反応では、TMAOによる $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ の収率が最も高く、OMTによる変換ではより高温の加熱が必要であった。TMAOは水和物でも反応性が高かったことから、本反応は水分が混入しても問題ないことが分かった。TMAOを反応試薬とした溶媒の検討では、DMSO中での収率が最も高く、スルホキシドであるTMSOも比較的良い収率であった。一方、DMFを溶媒とした場合では収率が大きく低下した。この検討から、本反応の溶媒にはDMSOもしくはスルホキシド系溶媒が適切であると考えられた。

表1

N-オキシド (mg)	溶媒	反応温度 (°C)	収率 (%)
TMAO (4)	DMSO	70	90 ± 1.9 (n=4)
TMAO 2H ₂ O (4)	DMSO	70	87 ± 3.5 (n=3)
NMO (6)	DMSO	70	83 ± 2.2 (n=3)
OMT (15)	DMSO	90	71 ± 6.3 (n=3)
TMAO (4)	TMSO	70	66 ± 1.0 (n=3)
TMAO (4)	DMF	70	48 ± 1.7 (n=5)

気相での $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ の $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ への変換

N-オキシドと溶媒を石英綿に保持させたガラス管に、気体の $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を加熱下で通した際の、生成した $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ のDNPHカラムに回収終了時における $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ に基づく収量と比放射能を表2に示す。TMAOを反応試薬とし、溶媒にDMSOを用いた場合、中程度だが十分な収率で $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ を得ることができた。しかしながら、その比放射能は用いた $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ の比放射能(345 ± 70 GBq/ μmol)と比較して非常に低かった。このことは、TMAOの熱分解に由来する非放射性 CH_2O によるものと考えられた。*N*-メチル基の少ないNMOを使用すると、収率を維持しつつ比放射能の改善が見られたが、*N*-メチル基を持たないOMTの使用ではNMO使用時と比べ比放射能の改善はなかった。このことは、DMSOも非放射性 CH_2O の発生源であることを示した。そこで、メチル基を持たないジフェニルスルホキシド(DPSO)を溶媒とし、OMTを反応試薬として検討したところ、収率は維持しつつ、比放射能の低下も抑制することができた。

表 2

N-オキシド	溶媒	反応温度 ($^{\circ}\text{C}$)	収率 (%)	比放射能 (GBq/ μmol)
TMAO	DMSO	120	37 ± 4.3	90 ± 36 (n=3)
NMO	DMSO	120	38 ± 6.2	190 ± 29 (n=5)
OMT	DMSO	120	37 ± 6.2	158 ± 41 (n=6)
OMT	DPSO	150	39 ± 0.8	335 ± 52 (n=4)

$[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ の $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ への変換

$[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ 生成層にOMT溶液(DPSO/アセトニトリルに溶解)で湿らせた石英綿を用いた場合と、OMTとDPSOを二酸化ケイ素顆粒と混和したものをを用いた場合の $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ の回収時点の収量、純度、および比放射能を表3に示す。いずれの場合も $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ の収率は $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ と同等であった。このことは、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ の $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ への変換がほぼ定量的であることを示した。純度については、二酸化ケイ素顆粒を用いて簡便な方法によりカラム調整した場合に若干低下した。不純物に $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ が検出されたことから、純度の低下は $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ の捕集効率が低下したためと考えられた。比放射能はいずれの場合も用いた $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ の比放射能(345 ± 70 GBq/ μmol)と同等であった。比放射能測定は生成した $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ を $[^{11}\text{C}]\text{ベンジルニトリル}$ に誘導することで求めたが、このことは本方法で製造する $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ が ^{11}C 標識に使用することができることを示した。

表 3

$[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ 生成層	収率 (%)	純度 (%)	比放射能 (GBq/ μmol)
石英綿	42 ± 1.6	94 ± 0.8	349 ± 29
SiO_2 顆粒	37 ± 2.7	88 ± 1.6	340 ± 62

本方法を用いることで、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を製造している施設であれば簡便かつ効率的に $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ を製造し利用することができる。特に、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を加熱下で反応カラムに通じて製造する $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$ や $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{NO}_2$ を利用している施設であれば、そのシステムを $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ 製造に流用できる。また、本研究過程で得られた $[^{11}\text{C}]\text{CH}_2\text{O}$ の製造方法も有用であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tatsuya Kikuchi, Masanao Ogawa, Toshimitsu Okamura, Antony D. Gee, Ming-Rong Zhang	4. 巻 13
2. 論文標題 Rapid 'on-column' preparation of hydrogen [11C]cyanide from [11C]methyl iodide via [11C]formaldehyde	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 3556 ~ 3562
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d1sc07033a	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 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 菊池達矢
2. 発表標題 簡単な[11C]CNの作り方
3. 学会等名 第30回PET化学ワークショップ
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊池達矢、小川政直、岡村敏充、Antony D. Gee、張明栄
2. 発表標題 [11C]HCNの簡便な製造法の開発
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊池達矢、張明栄、Antony D. Gee
2. 発表標題 A facile method for the preparation of [11C]cyanide from [11C]methyl iodide
3. 学会等名 The 23rd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (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
---------	---------