

機関番号：34533

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20790027

研究課題名（和文）PET 癌検診へのアプローチ：低分子 68Ga 標識プローブおよび 11C 標識法の開発

研究課題名（英文）Approach to PET cancer screening: developments of low molecule probe tagged gallium-68 and carbon-11 labeling method

研究代表者

吉岡 英斗 (YOSHIOKA EITO)

兵庫医療大学・薬学部・助教

研究者番号：80435685

研究成果の概要（和文）：

陽電子放出核種として特に gallium-68 と carbon-11 に着目し、標識のための高速反応として、ベンザインやラジカルという不安定な化学種を利用した以下の反応開発を行った。また、CO₂の捕捉を目的として、光触媒を利用した酸化還元反応を行った。

まず、プローブと生物活性分子とを連結するため、金属フリー条件下でのベンザインを用いた Huisgen 型反応を検討し、高効率的に進行することを見出した。また、ベンザインと DMF が [2+2] 型反応を介してサリチルアルデヒド類が得られること、不安定なベンゾオキセテン中間体を有機亜鉛試薬で捕捉できることを明らかにした。さらに、ベンザイン、DMF、活性メチレン化合物の三成分連結反応およびベンザイン、DMF、活性メチレン化合物 A、B の四成分連結反応にも成功し、温和な条件下、クロメン類やクマリン類、キサントレン類を高収率で得ることが出来た。また、ラジカル反応について、求電子性ラジカル（主にフルオロアルキルラジカル）を用いた位置選択的および立体選択的な反応を開発した。また、光触媒として TiO₂ (P25) を用いた芳香族ケトン類の効率的な還元成功した。

研究成果の概要（英文）：

I paid attention to the positron-emitting radionuclide, especially gallium-68 and carbon-11, and developed the following reactions using an unstable chemical species such as aryne and radical for the label based on high-speed reactions. In addition, I developed the oxidation-reduction reaction using the photocatalyst for capture of CO₂.

First, to develop gallium-68 probe, I studied aryne based Huisgen-type reaction under the metal-free condition and desired benzotriazole was obtained in excellent yield. I also reported the [2+2] type reaction, insertion of aryne into the C=O π-bond of formamides, and the subsequent trapping process of the benzoxetene intermediate with dialkylzincs. In addition, under mild condition, I reported the multi-component coupling reaction leading chromenes, coumarins and xanthenes via the insertion into π-bond of DMF. Moreover, I reported the cascade addition-cyclization-trapping reaction involving the unfavorable mismatched interaction of nucleophilic radicals, together with the control of enantioselectivities. And I reported the results of experiments to prove the utility of the polycrystalline TiO₂ (P25) in the hydrogenation of aromatic ketones.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：生体関連物質、癌診断用 PET プローブ

1. 研究開始当初の背景

申請当時、PET 研究は限られた化学種 ($K^{18}F$, $^{11}CH_3I$, $^{11}CH_3OTf$) を利用した標識法—求核的な ^{18}F 導入と求電子的な $^{11}CH_3$ 導入—によるプローブ合成に支えられていた。このことは、利用可能な PET プローブを限定し、イメージングに対するニーズにも様々な制限が生じていた。また、国内の PET 施設の大半は、PET 核種製造のためのサイクロトロン装置を持っておらず、市販 ^{18}F -FDG を用いる限られた測定が行われているのみであった。

2. 研究の目的

申請者は PET 研究に携わってきた中で、研究のさらなる飛躍の為に、サイクロトロンに依存しない陽電子放出プローブの開発や PET 核種 (^{18}F , ^{11}C) の導入・標識法が開発が重要だと考えた。特に、前者として ^{68}Ga 標識プローブの開発を、後者として $^{11}CO_2$ 還元あるいは固定化を目指した光触媒反応とラジカル反応の開発を検討することとした。

3. 研究の方法

PET イメージングは、陽電子を放出する短寿命な放射性核種を用いるもので、PET 化学では高速かつ高効率反応が必須である。申請者は、高速反応の開発を念頭におき、不安定な化学種—ベンザインおよびラジカル—を利用した ^{68}Ga 標識および ^{11}C 標識を目指した研究を行った。

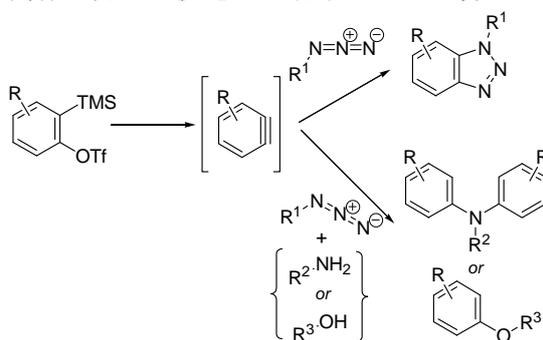
一般に、プローブ分子と生物活性分子を連結するにはクリック反応 (Huisgen 反応) が用いられていたが、 ^{68}Ga 標識では、 Ga^{3+} イオンとキレート分子、生物活性分子を効率的に結び付ける必要があり、金属フリーのクリック反応が必須と言える。そこで、申請者はベンザインを用いた Huisgen 型反応の検討を始めた。ベンザイン前駆体を用いて、溶媒やフッ素源など様々な条件を検討した。また、ベンザインを利用した新知見を元に、連続反応への展開を進めるため、有機金属試薬など様々な添加剤を用いた多成分連結反応を検討した。

化学的に安定な CO_2 の還元あるいは固定化に活用するため、活性な反応種を有しているラジカル反応や光触媒反応を検討した。ラジカル反応として、様々なラジカル受容体を基質にルイス酸やルイス塩基を添加剤として用いた反応を検討した。光触媒反応として、還元反応を達成するため、様々な光触媒を用いた反応を検討した。

4. 研究成果

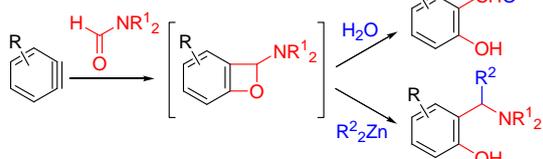
ベンザイン前駆体を用いた Huisgen 型反応

は、CsF や TBAF を用いた条件いずれでもほぼ定量的に目的のベンゾトリアゾールが得られた。そこでより実際に適した反応を検討するため、生物活性分子に内在する各種官能基に対する選択性および安定性を検証したところ、水酸基やアミノ基が共存するとそれら官能基に芳香環が付加することが判明した。この点で、ベンザインを用いた Huisgen 型反応は、クリック反応に重要な官能基選択性がなく実用性に欠けることが分かった。一方、ベンザインとホルムアミドとの [2+2] 型反応を新たに見出し、ベンゾオキセテン中間体を介した反応が進行することが分かった。



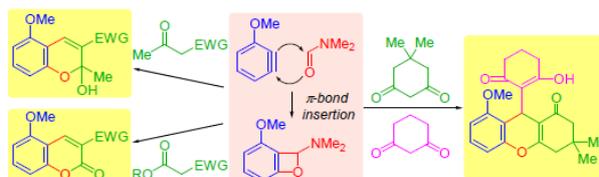
た。この中間体を加水分解することでサリチルアルデヒド類が効率的に得られた。また、有機亜鉛試薬による連続反応に成功し、中間体が捕捉されたアミノフェノール類が得られた。

さらに、DMF および活性メチレン化合物を共存させた多成分連結反応に成功し、クロメン類、クマリン類、キサントン類を効率的に



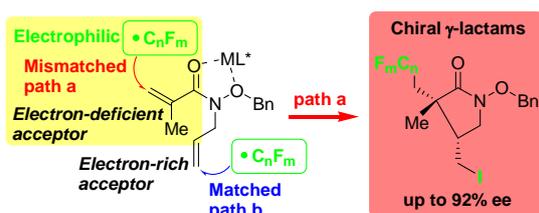
合成することが出来た。以上の反応はいずれも室温・中性という温和な条件下で進行し、不安定な官能基が共存した中でも利用可能な反応として有用性が高いものと考えられる。

ラジカル反応の基質として電子的性質の異なる二種のラジカル受容体を有する分子を用いた反応を検討し、求電子的ラジカルを用

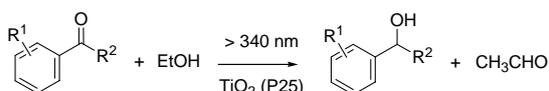


いた際にも静電相互作用の相反するラジカル付加環化反応が進行することを見出した。同時に、ルイス酸の種類による反応位置の選

択性、不斉配位子を用いた高立体選択性の発現にも成功した。



光触媒として TiO_2 (P25) を用い、Ar 雰囲気下で反応を行うことで新たな酸化還元反応に成功した。励起電子 (e^-) により芳香族ケトン類を還元し、正孔 (h^+) により溶媒であるアルコールを酸化することで効率的な芳香族ケトン類の還元を行った。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計5件)

- ① Eito Yoshioka, et al., A Multi-Component Coupling Reaction Induced by Insertion of Arynes into C=O Bond of Formamide, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有、In press.
- ② Shigeru Kohtani, Eito Yoshioka, et al., Photocatalytic Hydrogenation of Acetophenone Derivatives and Diaryl Ketones on Polycrystalline Titanium dioxide, *Catal. Commun.*, 査読有、2010, 11, 1049-1053.
- ③ Eito Yoshioka, et al., Sequential Reaction of Arynes via Insertion into The π -Bond of Amides and Trapping Reaction with Dialkylzincs, *Org. Lett.*, 査読有、2010, 12, 1956-1959.
- ④ Eito Yoshioka, et al., Enantioselective radical cyclization for the synthesis of cyclic compounds, *Heterocycles*, 査読有、2009, 79, 229-242.
- ⑤ Takami Tomiyama, ..., Eito Yoshioka, et al., A new amyloid β variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia, *Annals of Neurology*, 査読有、2008, 63, 377-387.

[学会発表] (計19件)

- ① 吉岡 英斗, 他、ベンザインを活用した多成分連結反応の開発、日本薬学会第131年会(静岡)、2011年3月29-31日。
- ② 吉岡 英斗 (2番目), 他、酸化チタン上でのフッ素化アセトフェノンの光触媒反応、日本薬学会第131年会(静岡)、2011年3月29-31日
- ③ 吉岡 英斗 (2番目), 他、酸化チタンによ

る芳香族カルボニル化合物の光触媒的水素化反応における速度論的解析、日本化学会第91春季年会(横浜)、2011年3月26-29日。

- ④ Eito Yoshioka, et al., Sequential Reaction of Arynes via Insertion into the Amides and Trapping Reaction with Dialkylzincs, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies [Pacificheme 2010], December 15-21, 2010, Hawaii, USA.
- ⑤ Hideto Miyabe, Eito Yoshioka, et al., Cascade radical iodoperfluoroalkylation for the synthesis of organofluorine compounds, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies [Pacificheme 2010], December 15-21, 2010, Hawaii, USA.
- ⑥ 吉岡 英斗, 他、求電子ラジカルを用いたカスケード反応の開発、第36回反応と合成の進歩シンポジウム(名古屋)、2010年11月1-2日。
- ⑦ 吉岡 英斗, 他、ベンザインを活用した三成分連結反応の開発、第60回日本薬学会近畿支部総会大会(枚方)、2010年10月30日。
- ⑧ 吉岡 英斗, 他、カスケード型ラジカル環化反応の選択性、第60回日本薬学会近畿支部総会大会(枚方)、2010年10月30日。
- ⑨ 吉岡 英斗 (2番目), 他、 TiO_2 光触媒による芳香族カルボニル化合物の還元的水素化の速度論モデル、第60回日本薬学会近畿支部総会大会(枚方)、2010年10月30日。
- ⑩ 吉岡 英斗, 他、ベンザインとホルムアミドとの〔2+2〕型反応を基盤とした三成分連結反応の開発、第40回複素環化学討論会(仙台)、2010年10月14-16日。
- ⑪ 吉岡 英斗, 他、ヨードパーフルオロアルカンを用いた位置選択的な不斉ラジカル付加環化反応、日本薬学会第130年会(岡山)、2010年3月28-30日。
- ⑫ 吉岡 英斗 (2番目), 他、酸化チタンによる芳香族ケトン類の光触媒的還元反応(第三報)、日本薬学会第130年会(岡山)、2010年3月28-30日。
- ⑬ 吉岡 英斗, 他、ベンザインからの α -二置換ベンゼン類の合成、第35回反応と合成の進歩シンポジウム(金沢)、2009年11月16-17日。
- ⑭ 吉岡 英斗, 他、ベンザインを利用したベンゾキセテン類の形成と α -二置換ベンゼン類への変換、第59回日本薬学会近畿支部総会大会(東大阪)、2009年10月24日。
- ⑮ Eito Yoshioka, et al., Enantioselective Cascade Radical Iodoperfluoroalkylation Reactions, 第59回日本薬学会近畿支部総

会大会（東大阪）、2009年10月24日。

⑯吉岡 英斗（2番目）、他、酸化チタンによる芳香族ケトン類の光触媒的還元反応（第二報）、第59回日本薬学会近畿支部総会大会（東大阪）、2009年10月24日。

⑰吉岡 英斗（2番目）、他、酸化チタンによる芳香族ケトンからアルコールへの高効率還元反応、2009年光化学討論会（桐生）、2009年9月16-18日。

⑱吉岡 英斗、他、ベンザインを利用したベンゾオキセテン類の形成と反応、日本薬学会第129年会（京都）、2009年3月26-28日。

⑲吉岡 英斗（2番目）、他、酸化チタンによる芳香族ケトン類の光触媒的還元反応（第一報）、日本薬学会第129年会（京都）、2009年3月26-28日。

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.huhs.ac.jp/~h070012h/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉岡 英斗 (YOSHIOKA EITO)

兵庫医療大学・薬学部・助教

研究者番号：80435685