

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08070

研究課題名(和文) 気液マイクロフロー反応による高品質¹¹C標識プローブの迅速合成システムの開発研究課題名(英文) Development of a rapid synthesis system for high-quality ¹¹C-labeled probes by gas-liquid microflow reaction

研究代表者

石川 洋一 (ishikawa, yoichi)

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・助手

研究者番号：60361200

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)：¹¹C-標識プローブのマイクロスケール合成法の開発を目指し、まず冷却装置により[¹¹C]メチルトリフレートを濃縮捕捉し、加熱気化後Heガスで効率的(>85%)に回収し濃縮する方法を確立した。

この[¹¹C]MeOTfを用いて[¹¹C]PIBのマイクロスケール合成法を開発を行った。反応溶媒CHOと反応前駆体の添加法を種々検討し、¹¹C-標識プローブを0.5～4μLのスケールで99%以上の放射化学的収率で合成する方法を見出した。目的物は分析用HPLCカラムで迅速に精製できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

¹¹C標識プローブ合成で最も頻繁に使用されている¹¹Cヨウ化メチルを、より反応性の高く不可欠な¹¹C標識メチルトリフレートに変換し数千倍に濃縮してマイクロ流路に導くことで、従来の合成法に比べ大幅にスケールダウンした気液マイクロフロー合成法を開発した。またその自動合成装置を試作した。このマイクロフロー合成法により、使用する前駆体量を1/100近くまで減らし、効率的で高品質な¹¹C標識プローブを再現性良く合成できるようになった。

研究成果の概要(英文)：To develop a microscale synthesis method for ¹¹C-labeled probes, we first established a method to concentrate and capture [¹¹C]methyl triflate by a cooling system, and then efficiently collect and concentrate it (>85%) with He gas after heating and vaporization. We have found a method to synthesize ¹¹C-labeled probes in >99% yield on a scale of 0.5 to 4 μL by various methods, including the addition of reaction solvent CHO and reaction precursors. The target product was rapidly purified on an analytical HPLC column.

研究分野：医歯薬学

キーワード：PET診断プローブ

あるため気液混合が進みづらい。メチル化反応に加熱が必要なく気液接触面積を大きくできる内径 0.25 mm のピークチューブをマイクロ流路として検討する。この流路内に前駆体溶液を通して内壁を濡らす程度に冷却保持して粘性を高め標識反応を試みる。前駆体を保持してオンカラム反応を行う場合は、高比表面積・高气孔率をもつ多孔質体のモノリスを充填剤として使用する。このマイクロ流路に $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ からオンライン変換された $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ や、さらに超低温冷却して濃縮捕集した $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ を流速 20~0.1 mL/min 程度の He 気流を通して、最適な標識方法を確立する。いずれの方法でも、使用前駆体液量は 10 μL 以内を目指す。これまでの経験から、反応溶媒のスケールが 10 μL 以内であれば溶媒の分離への影響は無視できる程度であり、分析用の HPLC カラム (Inertsil ODS4 4.6x250 mm) で十分高い分離が期待できる。

(2) マイクロ AgOTf カラムとヒータの開発

空容積をできるだけ小さくしたキャピラリーカラムを試作し、最高の変換効率と最小の滞留時間を与える AgOTf カラムを決定する。

(3) オンラインシステムの試作

2つの6方バルブを組み合わせ、オンライン標識法を自動的に実行できるシステムを試作する。この移送を伴わない方法により液量を増やすことなく HPLC カラムに反応液を全量効率よく注入できる。システムは、 $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ 変換カラム・ヒーター、 $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ 冷却濃縮部、HPLC ポンプ・検出器システム、分離フラクション捕集部を一体として自動的に制御する装置として試作・開発する。

4. 研究成果

(1) ^{11}C -標識プローブのマイクロスケール合成法の開発を目指し、先ず少量の前駆体溶液の気液混合の効率を上げるために、従来のループ法(テフゼルチューブ ETFE 1.58mm(内径 0.75mm x 1000mm))をピークチューブ PEEK 0.79mm(内径 0.25mm x 1000mm)に替えて標識反応に用いた。反応溶媒は反応収率に優れているシクロヘキサノン(CHO)とした。前駆体溶媒濃度 0.04~0.03mg (4~3 μL)を PEEK チューブ内に注入した。反応溶媒が数 μL と非常に微量な為に室温捕集では $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ 移送 He ガスにより反応溶媒がほぼ気化してしまい気液反応できない。そこで、ペルチェ冷却加熱モジュールで -15 で冷却し $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ を 20mL/min 捕集後に室温まで加熱し1分間反応させた。(冷却ループ法) HPLC 溶離液 200 μL で溶出させ、HPLC で精製分取した。前駆体溶液 (4 μL , 0.04mg) 反応から $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ の溶出まで約 15 分を要し、1 GBq の実収量が得られた。 $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ トラップ率は 85% 以上であった。

冷却ループ法は簡便な合成法だが、さらに微量の前駆体溶液の使用は $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ 容量(>50 mL)が大き過ぎて、チューブ内での接触時間が短く反応効率が顕著に低下する。

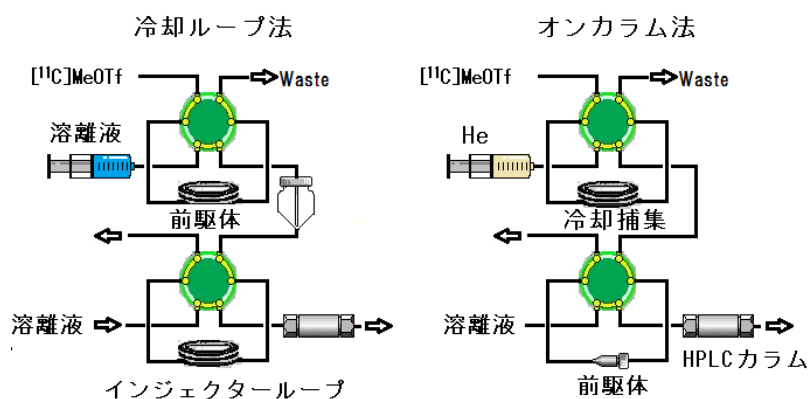


図2. オンラインシステム系統図

次に、 $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ 冷却濃縮でオンカラム合成を検討した。 $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ をマイナス 90 に冷却したチューブ内に捕集し、これを加熱気化させ He ガス (0.1 mL/min) で前駆体 (1 μL) を注入した固相カラム (OPTI-GUARD 1x15 mm 40 μm) で標識反応を行い、HPLC で精製分離した。

前駆体溶液 (1 μL , 0.01mg) 反応から $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ の溶出まで約 20 分を要し、平均 0.588 GBq の実収量が得られた。比放射能は 平均 55 GBq/ μmol であった。

前駆体溶液 (0.5 μL , 0.005mg) では、収量が半減した。 $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ は微量の水の存在下で容易に失活し分解する。マイクロスケール標識反応で十分に乾燥させることが非常に重要である。冷却装置により濃縮捕捉した $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ を用いて、 ^{11}C -標識プローブを 0.5~4 μL のスケールで 99% 以上の放射化学的収率で合成する方法を見出した。目的物は分析用 HPLC カラムで迅速に精製できた。

今後、マイクロリアクター合成で、少量のエタノール製剤として製剤化することで、臨床応用にも使用できる可能性が示唆された。

(2) マイクロ AgOTf カラムと加熱用電気炉を試作した。(図3) 従来の低熱膨張ガラス管(硼珪酸硝子 PYREX 外径 6(内4) x 160mm)から、マイクロカラムとして外径の同じ毛細管(キャピラリー)ガラス管(外径 6(内1.5) x 160mm)の硼珪酸硝子 PYREX を使用した。メチルトリフレートへの変換反応試薬(AgOTf)の充填量を約 1/7 とマイクロ化した。 $[^{11}\text{C}]\text{MeI}$ 変換反応時の滞留時間は流速 50mL/min から 20mL/min に変更した。これにより変換元の $[^{11}\text{C}]\text{MeI}$ 全量を変換するに 2 ~ 3 倍の時間が掛かった。また、AgOTf 充填量少なくしたことで繰り返し使用できる回数は大幅に減少した。



図3. マイクロAgOTfカラムヒーター

(3) 本研究ではオンライン標識法を自動的に行う超低温冷却で $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ を濃縮捕集し2つの6方バルブを組み合わせた装置を設計し試作した。(図4) 装置は超低温で冷却濃縮(スターリング冷凍機)・加熱気化装置、 $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ ガス移送シリンジモジュール、HPLC ポンプ・検出器システムで構成されている。制御シーケンスは LabVIEW システムで開発を行った。



図4. 合成装置概観 $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ 冷却濃縮装置(右) ペルチェ温冷反応装置とHPLCインジェクタ(左)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ryuichi Harada	4. 巻 13(3)
2. 論文標題 The Role of Chirality of [18F]SMBT-1 in Imaging of Monoamine Oxidase-B	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS chemical neuroscience	6. 最初と最後の頁 322-329
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscemneuro.1c00655	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 -

1. 著者名 Yuka Yokoyama	4. 巻 95
2. 論文標題 Comparison of the binding characteristics of [18F]SNFT-1 and other tau imaging tracers to Alzheimer's disease pathology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Pharmacological Society	6. 最初と最後の頁 1-SS-45
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1254/jpssuppl.95.0_1-ss-45	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 原田 龍一
2. 発表標題 第二世代タウPETトレーサーの結合性比較
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水 悠暉
2. 発表標題 OFF-target結合のない新規タウPETプローブ開発
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター
<https://www.cyric.tohoku.ac.jp/kenkyu/yakugaku/>

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	岩田 錬 (IWATA Ren) (60143038)	東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・ 名誉教授 (11301)	

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