

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860981

研究課題名(和文) F-18標識FIBGを用いた褐色細胞腫のPETイメージング

研究課題名(英文) Synthesis and biological evaluation of 18F-FIBG as a PET imaging agent for the detection of pheochromocytoma

研究代表者

山口 藍子 (Yamaguchi, Aiko)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教

研究者番号：80609032

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、3-ヨードベンジルグアニジン(MIBG)の4位をポジトロン放出核種である<sup>18</sup>Fで置換した<sup>18</sup>F-FIBGを簡便な標識操作で得られる合成方法を確立し、その褐色細胞腫PET診断薬剤としての有用性評価を行うことを目的とする。ジヨードベンジルグアニジン誘導体から作製した標識前駆体を用いて、二段階で<sup>18</sup>F標識FIBGを得た。<sup>18</sup>F-FIBGを褐色細胞腫担がんマウスに投与し、小動物用PET装置を用いて撮像を行ったところ、腫瘍を明瞭に描出することができた。以上のことから、<sup>18</sup>F-FIBGは褐色細胞腫PET診断薬剤として有用である。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to develop an improved method for the radiolabeling of <sup>18</sup>F-FIBG, a <sup>18</sup>F labeled analog of MIBG, and evaluate its potential as a PET imaging agent for the detection of pheochromocytoma. Hetero-diaryliodonium salt of N-Boc protected diiodobenzylguanidine was synthesized as a labeling precursor. The two-step conversion from the precursor readily produced <sup>18</sup>F-FIBG. The PET image revealed visible <sup>18</sup>F-FIBG uptake in the tumor in the subcutaneous pheochromocytoma xenograft mice. Above all, <sup>18</sup>F-FIBG constitutes a promising PET pheochromocytoma-imaging agent.

研究分野：医歯薬学

キーワード：PET 褐色細胞腫 MIBG

### 1. 研究開始当初の背景

褐色細胞腫の治療・診断薬剤としてメタヨードベンジルグアニジン (MIBG) が用いられている。特にその病変数や広がり診断には<sup>123</sup>I-MIBGを用いたSPECT画像が非常に有用である。しかし、SPECTはPETに比べやや感度や空間分解能が低く、微小病変検出能はPETには及ばない。微小病変の検出は患者の予後因子として非常に重要であることから、褐色細胞腫のPET診断薬剤として、ポジトロン放出核種である<sup>18</sup>Fで標識したMIBG誘導体の開発が望まれている。

### 2. 研究の目的

MIBGの芳香環4位に<sup>18</sup>Fを持つ<sup>18</sup>F-FIBGは、1994年にVaidyanathanらによって開発された化合物であり (J. Med. Chem. 1994, 37, 3655)、MIBGよりも高い神経芽腫細胞集積性および、MIBGと類似したノーマルマウス体内動態を示すことが報告された。このことから、褐色細胞腫のPET診断薬剤として臨床応用が期待されたが、その標識合成には煩雑な操作を要することから、詳細な検討はなされていない。そこで、本研究では<sup>18</sup>F-FIBGの簡便な合成法を確立するとともに、その褐色細胞腫PET診断薬剤としての有用性評価を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 放射性ヨウ素標識 FIBG の褐色細胞腫細胞および腫瘍集積性

<sup>18</sup>F-FIBGの標識合成方法の確立に先立ち、実際に「FIBG」という化合物が褐色細胞腫のイメージング薬剤として適した性質、すなわちMIBGと同等の腫瘍集積性を有しているかどうかを調べるため、<sup>18</sup>F-FIBGよりも合成が容易な放射性ヨウ素で標識した<sup>125</sup>I-FIBG (FIBGのFは非放射性的の<sup>19</sup>F、Iは半減期60日のガンマ線放出核種の<sup>125</sup>I)を用いて基礎的検討を行った。

#### 褐色細胞腫細胞取り込み実験

MIBGの受容体であるUptake-1を高発現することが知られている褐色細胞腫細胞PC-12を用いて<sup>125</sup>I-FIBG取り込み実験を行った。細胞を播種し、一晚培養した後<sup>125</sup>I-FIBGまたは<sup>125</sup>I-MIBGを添加し一定時間培養した後、細胞内に残存する放射活性を測定した。

#### <sup>125</sup>I-FIBGの担がんマウス体内動態

PC-12をヌードマウスに移植し褐色細胞腫担がんマウスを作製した。<sup>125</sup>I-FIBGおよび<sup>131</sup>I-MIBGを担がんマウス尾静脈より投与し、一定時間後に開心臓器を摘出し、重量および放射活性を測定することにより、各臓器における単位重量あたりの放射能集積量を経時的に調べた。

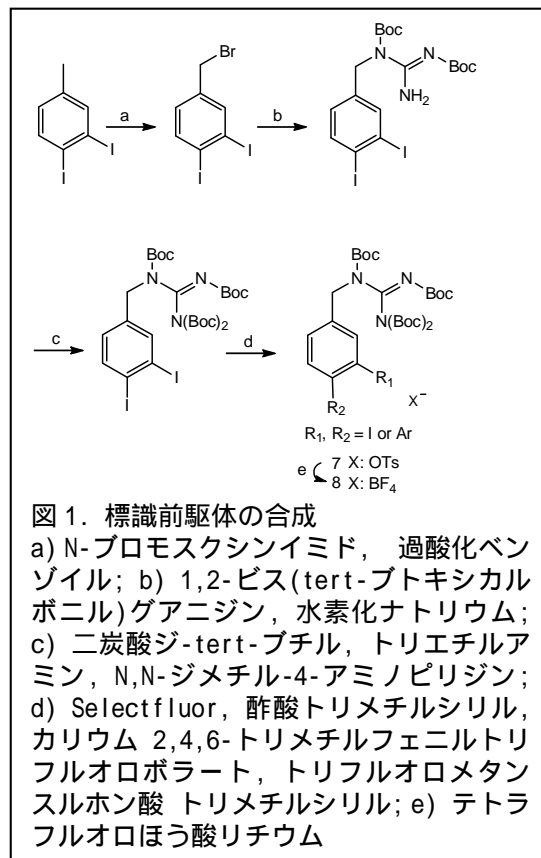
#### (2) <sup>18</sup>F-FIBGの合成・評価

<sup>18</sup>Fは求核性に乏しく、求核置換反応により

芳香環上に直接<sup>18</sup>Fを導入するためには強力な脱離基、電子吸引性基が必要とされるなど、合成可能な化合物は限られていた。しかし近年、遷移金属触媒を利用した新しい<sup>18</sup>F標識方法の発展が目覚ましく、これまで合成が困難とされてきた様々な<sup>18</sup>F標識化合物の合成が可能となりつつある。特に、Sanford-Scottらによって開発されたヘテロジアリールヨードニウム塩と銅触媒を用いる方法は、温和な条件で、高い選択性と高い収率で目的物の合成が達成できることや、市販の触媒を利用可能であることなどから使い勝手の良い方法として注目されている (Org. Lett. 2014, 16, 3324)。そこで、本研究では、<sup>18</sup>F-FIBGの標識合成における本反応の応用可能性を検討した。

#### <sup>18</sup>F-FIBG標識前駆体の合成

標識前駆体であるヘテロジアリールヨードニウム塩は、ジヨードトルエンから図1に示す合成経路により5ステップで合成した。



#### <sup>18</sup>F-FIBGの合成

得られた標識前駆体を用いて<sup>18</sup>F標識実験を行った。標識前駆体への<sup>18</sup>Fの導入はSanford-Scottらの方法を参考に実施した。標識条件の最適化のため、銅触媒の種類および量が標識率に与える影響を検討した。得られた<sup>18</sup>F標識体を用いて、トリフルオロ酢酸による脱保護およびHPLCによる精製を行い、目的とする<sup>18</sup>F-FIBGを得た。

## PET イメージング

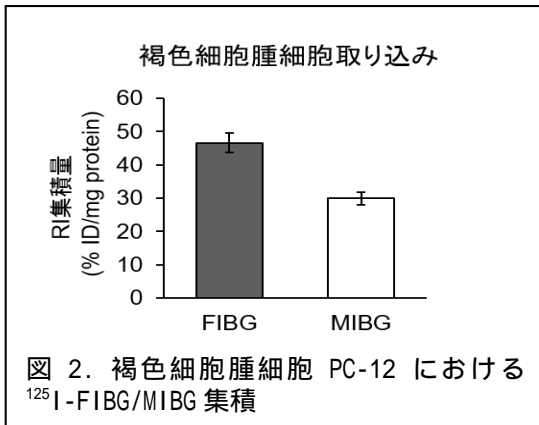
得られた  $^{18}\text{F}$ -FIBG を PC-12 担がんマウス尾静脈より投与し、1 時間後に PET 撮像を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 放射性ヨウ素標識 FIBG の褐色細胞腫細胞および腫瘍集積性

#### 褐色細胞腫細胞取り込み実験

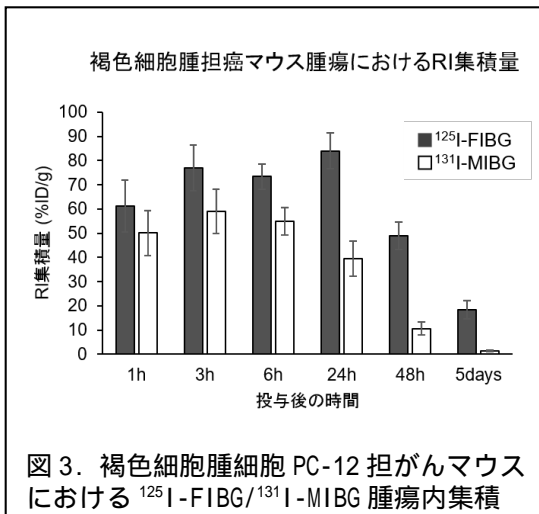
$^{125}\text{I}$ -FIBG または  $^{125}\text{I}$ -MIBG を添加した 4 時間後に細胞内に集積した放射エネルギーを図 2 に示した。 $^{125}\text{I}$ -FIBG は褐色細胞腫細胞に高く取り込まれ、その値は  $^{125}\text{I}$ -MIBG の約 1.5 倍であった。



#### $^{125}\text{I}$ -FIBG の担がんマウス体内動態

$^{125}\text{I}$ -FIBG および  $^{131}\text{I}$ -MIBG を褐色細胞腫担がんマウスに投与し、1、3、6、24、48 時間後および 5 日後の各化合物の体内分布を調べたところ、 $^{125}\text{I}$ -FIBG は  $^{131}\text{I}$ -MIBG と同様の体内分布傾向を示したものの、ほとんどの臓器においてやや高く集積した。しかし、MIBG の受容体を高発現していない非標的臓器における  $^{125}\text{I}$ -FIBG 集積は、24 時間後までに減少し、 $^{131}\text{I}$ -MIBG と同程度になった。

一方、標的臓器である腫瘍、心臓および副腎に関しては  $^{125}\text{I}$ -FIBG は高い集積性に加え高い滞留性を示し、24 時間後以降もその集積量は  $^{131}\text{I}$ -MIBG よりも高値を保っていた。両化合物の腫瘍集積量を図 3 に示した。



以上の検討から、FIBG は MIBG と同様に褐色細胞腫細胞に対する親和性および、高い腫瘍集積性を有しており、褐色細胞腫 PET 診断薬剤の基本骨格として有用である可能性が示された。そこで、続いて  $^{18}\text{F}$ -FIBG の標識合成法の確立および有用性評価を実施した。

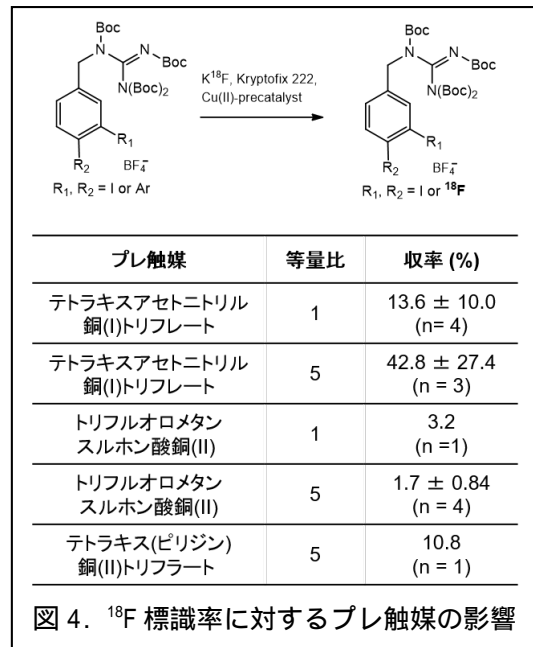
### (2) $^{18}\text{F}$ -FIBG の合成・評価

#### 標識前駆体の合成

標識前駆体はジヨードトルエンを出発物質として 5 段階の反応で得た (総収率 13%)。得られた標識前駆体は、質量分析から目的物と同一の  $m/z$  を有することが確認できた。しかし、NMR 分析の結果から、本化合物はグアニジノ基のメタ位またはパラ位にアリール基が結合した位置異性体混合物であることが判明した。種々の分離手法や、新しい合成経路への変更などを試みたが、単一の位置異性体からなる標識前駆体を得る方法の確立には至らなかった。そこで、以降の検討では位置異性体混合物を用いて実験を実施した。

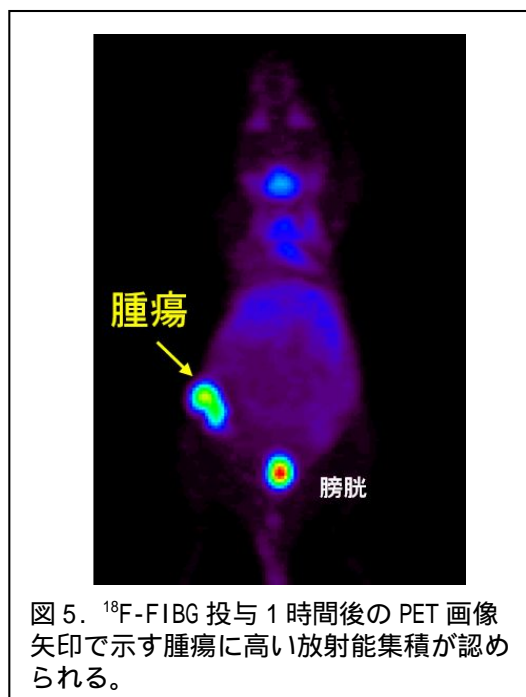
#### $^{18}\text{F}$ -FIBG の合成

プレ触媒としてテトラキスアセトニトリル銅 (I) トリフレート (I) を標識前駆体の一量用いる既報の条件では、標識率は 14% と低かったが、プレ触媒量を 5 等量にまで増加させることで標識率は約 43% にまで向上した (図 4)。一方、窒素含有化合物の  $^{18}\text{F}$  標識に適したプレ触媒と考えられているトリフルオロメタンスルホン酸銅 (II) では  $^{18}\text{F}$  標識体はほとんど得られなかった。



得られた  $^{18}\text{F}$  標識体の保護基を酸によって除去し、HPLC による精製を行うことで  $^{18}\text{F}$ -FIBG を 2 段階の反応で得られることが明らかとなった。

PET イメージング  
 $^{18}\text{F}$ -FIBG を PC-12 担がんマウスに投与した  
1 時間後の PET 画像を図 5 に示した。



$^{18}\text{F}$ -FIBG は腫瘍を非常に明瞭に描出し、排泄臓器である膀胱以外には非標的臓器への集積はほとんど認められなかった。

以上の結果から、FIBG は褐色細胞腫の PET 診断薬剤の基本骨格として有用であることが明らかとなり、また  $^{18}\text{F}$ -FIBG の簡便な標識合成法を見出すことができた。

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

Aiko Yamaguchi, Hirofumi Hanaoka, Tetsuya Higuchi, Yoshito Tsushima, Toward convenient synthesis of  $^{18}\text{F}$  labeled MIBG analogs, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015/12/15, Honolulu, Hawaii, USA

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

#### 6 . 研究組織

##### (1) 研究代表者

山口 藍子 (YAMAGUCHI AIKO)

群馬大学・医学系研究科・特任助教

研究者番号：80609032

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし