

令和 4 年 5 月 5 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22177

研究課題名（和文）がん標的診断と治療の融合を実現する超原子価ヨウ素導入 - 迅速ハロゲン標識法の開発

研究課題名（英文）Development of Hypervalent Iodine Transfer and Rapid Halogen Labelling for Theranostics

研究代表者

松永 茂樹 (Matsunaga, Shigeki)

北海道大学・薬学研究院・教授

研究者番号：50334339

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、遷移金属を用いない条件においてアスタチン²¹¹を医薬骨格へと導入する新しい合成法の開発に成功した。求核的なアスタチンアニオン種を利用し、アリアルヨードニウムイリドとの反応が効率よく進行し、さまざまな官能基を有する分子、ヘテロ環化合物に対してアスタチン²¹¹が高い放射化学収率にて進行した。本研究で開発した手法は、従来法でも使用されてきた有毒な有機スズ試薬を用いる必要がなく、制御が困難な求電子的なアスタチン²¹¹カチオン種の使用も回避することができる。アスタチン²¹¹の実用的な標識法として価値が高く、がんのアルファ線放射各種により治療法の開発へとつながる萌芽的成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん細胞を標的する薬剤を放射性核種で標識し、体内に投与することで、がん細胞特異的に放射線を照射するがん治療法が注目を集めている。特に、短い距離に高いエネルギーを放出するアルファ線を用いた治療法が将来性の高い手法と言えるが、その基盤となる合成手法が未熟であり、課題であった。本研究では、遷移金属を使用せずに簡便にアルファ線放射核種アスタチンを標識する手法の開拓に成功し、がんの診断と治療の融合へ向けた第一歩となる成果と言える。

研究成果の概要（英文）：We have developed a transition-metal-free ²¹¹At-astatination of spirocyclopentyl arylodonium ylides by using nucleophilic ²¹¹At anion under reducing reaction conditions. Multi-functionalized molecules and heteroarenes were efficiently radiolabeled, avoiding the use of toxic organotin reagents and the difficult to control electrophilic ²¹¹At cation. This method is expected to facilitate further studies on the development of ²¹¹At-based targeted alpha therapy.

研究分野：有機合成化学

キーワード：超原子価ヨウ素 アスタチン セラノスティクス イプソ位置換

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

放射性核種を利用したがん治療のうち、従来使用されてきたベータ線放出核種に代わり、アルファ線放出核種の利用が注目を集めている。アルファ線はベータ線に比べがん細胞殺傷能力に優れるだけでなく、体内での飛距離が細胞1個程度と短いために薬剤をがん細胞に集積させる技術と併用することで、正常細胞へのダメージを最小限に抑えた高い治療効果、がん細胞選択性が期待される。アルファ線放出核種の中でも、加速器を用いてビスマスにヘリウム原子核を照射することで製造可能なアスタチン-211が臨床応用に向けた潜在性の高い核種として期待される。研究開始当初、医薬骨格へのアスタチン-211導入法は限られた例しかなく、酸化剤を用いてアスタチンカチオン種を発生させ利用する手法が主流であった。しかしながら、アスタチンカチオン種は揮発性が高く、さらには活性化学種の性質が不明瞭であるなど、実用化を見据えた場合に、合成化学的な面での課題が残されていた。

2. 研究の目的

本研究では、第17族元素であるアスタチンのアニオン種を直接利用したアスタチン-211の新しい標識法の開発を目的として設定した。特に、フッ素-18標識によるPETイメージングによるがんの診断とアスタチン-211標識によるアルファ線治療を同一の医薬骨格を基盤に実施することができれば、がんの診断(diagnosics)と治療(therapeutics)の融合、すなわち、がんのセラノスティクスの実現につながる。そこで、既にフッ素-18標識における有効性が確認されている超原子価ヨードニウムイリドとアスタチン-211アニオンとの反応について開発を目指すこととした。

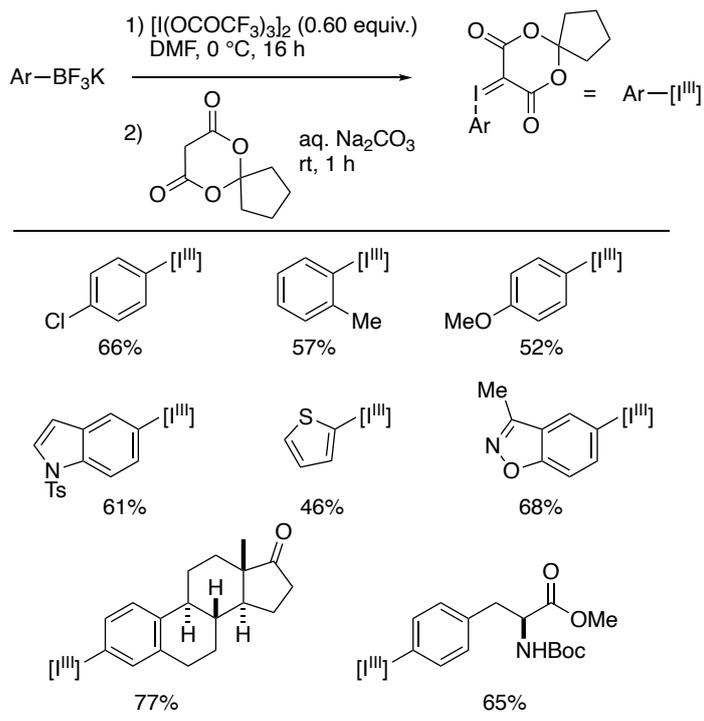
3. 研究の方法

本研究では、(1)独自のヨードニウム転移反応を駆使した多種多様なヨードニウムイリドの合成法の開発、(2)ヨードニウムイリドを利用したアスタチン-211標識、(3)ヨードニウムイリドの固定化と反応性の予備的検証、の3点について、順次、検証を進めることとした。

4. 研究成果

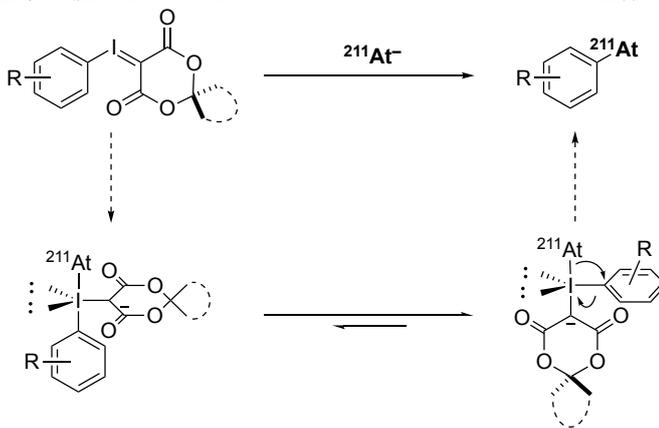
(1)独自のヨードニウム転移反応を駆使した多種多様なヨードニウムイリドの合成法の開発

まず、様々な官能基を有する超原子価ヨウ素化合物(ヨードニウムイリド)の合成法の開発に取り組んだ。有機ゲルマニウム原料、有機スズ原料、さらには有機ホウ素原料からのイプソ位置選択的な置換反応、ヨードニウム転移反応、を鍵反応とする新たな合成戦略を検証した。検討の結果、従来法ではアリールヨウ素の酸化で合成していたために酸化に弱い官能基を含むヨードニウムイリドの合成が困難であったのに対し、無機超原子価ヨウ素を利用したヨードニウム転移反応では酸化過程を含まないため多種多様なヨードニウムイリドの合成が可能となった。右図には、有機ホウ素原料からのイプソ位置選択的な置換反応における実施例の一部を示す。複素環骨格やアミノ酸誘導體、コレステロール骨格などへの超原子価ヨウ素導入が簡便に行えた。有機ホウ素原料からの変換が効率的に進行しない場合には、より反応性の高い有機ゲルマニウム原料、有機スズ原料が有効であることも見出した。



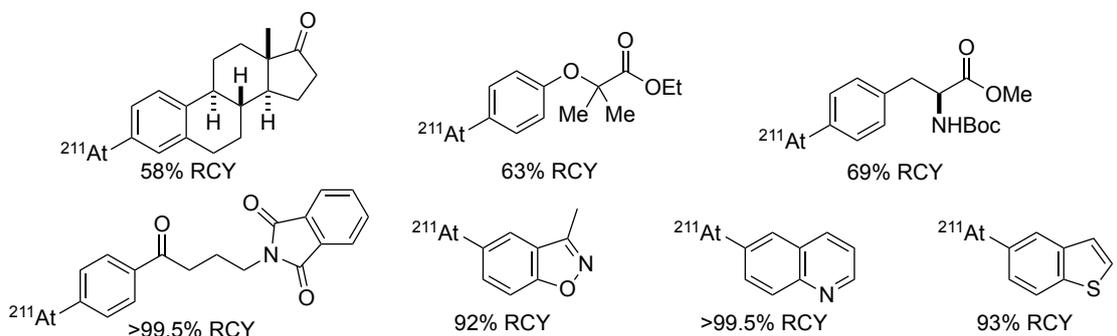
(2)ヨードニウムイリドを利用したアスタチン-211標識

次に、(1)で合成手法を確立したヨードニウムイリドとアスタチン-211の反応について検討を実施した。作業仮説を右図に示す。超原子価ヨウ素に対してアスタチン-211アニオンを作用させることで、アスタチン-211がヨウ素に配位し、転移を伴うアスタチン-211化が進行すると期待した。



種々検討の結果、スピロ環状型メルドラム酸誘導体を有するヨードニウムイリドに対して還元条件下、DMF溶媒中100°Cでアスタチン-211アニオンを作用させると、アスタチン-211標識反応が首尾よく進行し、標識体を良好な放射化学収率で得ることができた。基質一般性を調査した結果、医薬品中に見られる分子骨格や種々の複素環化合物に対して、効率的にアスタチン-211標識することが可能であった。

様々な官能基を有するヨードニウムイリドのアスタチン-211標識結果を下図にまとめる。最高で99.5%以上の放射化学収率(RCY)が達成された。以上により、アリールヨードニウムイリドはフッ素-18標識前駆体として機能するのみならず、アスタチン-211標識前駆体としても有用であることを明らかにした。



(3) ヨードニウムイリドの固定化と反応性の予備的検証

近年、次世代の高精度医療として診断(diagnosics)と治療(therapeutics)を組み合わせたセラノスティクス(theranostics)という概念が重要視されており、核医学では同一分子骨格の標識核種を付け替えることで、フッ素-18を用いた陽電子放射断層撮影法(PET)による画像診断と、アスタチン-211を用いたアルファ線治療が提唱されている。両者を組み合わせることで、病巣の発見と経過観察を行い、それに適した治療を施す、より進んだ個別化医療の提案が可能となる。アリールヨードニウムイリドはフッ素-18及びアスタチン-211標識化の有用な前駆体であるものの、アリールヨードニウムイリドが室温で不安定であることや、アスタチンの取り扱いに卓越した技術が必要であることから、フッ素-18およびアスタチン-211を用いたセラノスティクスの臨床応用には課題が残されている。以上の背景を踏まえ、①ヨードニウムイリドを固相樹脂に担持することで分子運動が抑制され、安定性が向上すると期待した。②また、将来的に自動合成に応用することで放射性核種を安全に使用可能になると考え、そのための予備的検証を行うこととした。

まず、固相担持ヨードニウムイリドの合成を行った。市販のメリフィールドレジン(1.6-1.8 mmol/g)から2工程で合成したメルドラム酸担持樹脂に対して、DMF溶媒中モノアリールヨードニウムイリドとKOAcを作用させることで、固相担持ヨードニウムイリドを高担持量で合成することに成功した。なお、固相担持ヨードニウムイリドの合成では、(1)で開発したイプソ位置置換反応によるモノアリールヨードニウムイリド発生法を適用した。最後に、合成した固相担持ヨードニウムイリドの反応性を評価すべく、バッチ条件でのアスタチン-211標識化を行った。キノリン環を有する固相担持ヨードニウムイリドを標識前駆体として用い、液相反応での最適条件下反応を行ったところ、20% RCYながら標識体が得られることが分かった。

以上の結果は、アスタチン-211の実用的な標識法として価値が高く、がんのアルファ線放射各種により治療法の開発へとつながる萌芽的成果である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Ayako Nakano, Yukino Okabe, Keitaro Matsuoka, Narumi Komami, Keito Watanabe, Masahiro Kojima, Tatsuhiko Yoshino, and Shigeki Matsunaga	4. 巻 103
2. 論文標題 Generation of Monoaryl- 3-iodanes from Arylboron Compounds through ipso-substitution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 670 ~ 677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)45	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 Matsuoka Keitaro, Komami Narumi, Kojima Masahiro, Mita Tsuyoshi, Suzuki Kimichi, Maeda Satoshi, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 143
2. 論文標題 Chemoselective Cleavage of Si-C(sp ³) Bonds in Unactivated Tetraalkylsilanes Using Iodine Tris(trifluoroacetate)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 103 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c11645	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 Matsuoka Keitaro, Komami Narumi, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 8
2. 論文標題 Synthesis of Heteroaryl Iodanes(III) via ipso Substitution Reactions Using Iodine Triacetate Assisted by HFIP	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1107 ~ 1110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.201900200	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松岡 慶太郎、駒見 成実、渡辺 啓仁、小島 正寛、美多 剛、鈴木 机倫、前田 理、吉野 達彦、松永 茂樹
2. 発表標題 Chemoselective Cleavage of Si-C(sp ³) Bonds in Unactivated Tetraalkylsilanes Using Iodine Tris(trifluoroacetate)
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会（オンライン開催）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 芳香族アスタチン化合物の製造方法	発明者 松永茂樹、吉野達彦、松岡慶太郎、小川美香子	権利者 北海道大学
産業財産権の種類、番号 特許、2020-028536	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

北海道大学大学院薬学研究院 薬品製造化学 発表論文 https://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakuzou/publication.html
--

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
研究協力者	松岡 慶太郎 (Matsuoka Keitaro)		
研究協力者	吉野 達彦 (Yoshino Tatsuhiko)		
研究協力者	中野 絢子 (Nakano Ayako)		

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