

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19830

研究課題名(和文) 高比放射能 ^{18}F -FBPAの新規合成法の確立研究課題名(英文) Establishment of high specific radioactivity ^{18}F -FBPA new labeling synthesis method

研究代表者

山田 明史 (Yamada, Akifumi)

九州大学・大学病院・学術研究員

研究者番号：00565129

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、 ^{18}F -を用いて、 ^{18}F -F₂ ガスから合成する従来法より、高い放射エネルギーと比放射能が得られるフッ素- 18 標識ボロノフェニルアラニン(^{18}F -FBPA)の新規合成法の確立を目指した。目的の新規前駆体を得ることができたが、非常に不安定であったため ^{18}F -FBPAの標識合成を行うことができなかった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we tried to establish a new synthesis method of ^{18}F -FBPA using ^{18}F - , which gives higher radioactivity and specific radioactivity as compared with the conventional method using F₂ gas. We were able to obtain a new precursor of the purpose. However, labeling synthesis of ^{18}F -FBPA could not be performed since the precursor was very unstable.

研究分野：放射性薬剤

キーワード：PET薬剤 FBPA

1. 研究開始当初の背景

がんの治療には大きく分けて化学療法、外科療法、放射線療法の3つがある。ホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy, BNCT) は、ホウ素 (^{10}B) と熱中性子との核反応で発生する高エネルギーの粒子によるがんの放射線療法である。粒子によるダメージが細胞一個の直径 ($10\ \mu\text{m}$) 程度に限局されるため、 ^{10}B -BPA ががん細胞に特異的に集積すれば、がんを選択的な放射線治療が可能となる。近年、BNCT はがん細胞のみを選択的に破壊するという有用性と安全性の点で従来の放射線療法とは異なる特長を有するがんの治療法であり、被験者への負担が少なく、副作用の少ない治療法として注目を集めている。フッ素-18 標識ボロノフェニルアラニン (^{18}F -FBPA) は、BNCT に用いられるボロノフェニルアラニン (^{10}B -borono-L-phenylalanine、 ^{10}B -BPA) の腫瘍への集積性を体外的に計測するトレーサーとして用いられている。すなわち、BNCT 前の ^{18}F -FBPA-PET 検査で腫瘍/正常組織比を求め、これにより治療適応を判断している。このように ^{18}F -FBPA-PET は BNCT に不可欠な手段となっている。また、 ^{18}F -FBPA は代謝的に安定な人工アミノ酸であるため、種々の腫瘍におけるアミノ酸輸送を測定する目的でアミノ酸トレーサーとして腫瘍の診断に用いられることもある。

このように ^{18}F -FBPA は BNCT や様々な腫瘍の診断に用いられており、申請者の所属する九州大学病院では ^{18}F -FBPA を用いて、PET-CT や PET-MRI で腫瘍の診断を行う予定である。しかし、現在、 ^{18}F -FBPA はボロノフェニルアラニン (borono-L-phenylalanine、BPA) に ^{18}F - F_2 ガスから生成した ^{18}F -アセチルハイポフルオライト (^{18}F -acetyl hypofluorite、 ^{18}F -AcOF) を用いて、求電子置換反応により ^{18}F を付加している (図1) が、収率が10%未満と極めて低く、1回の合成で1~2人の検査しか行うことができない。また、担体として加えられた ^{19}F が ^{19}F -AcOF として含まれているため、比放射能も著しく低いという問題がある。

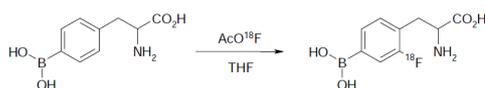


図1

2. 研究の目的

本研究では、 ^{18}F - F_2 を用いて、 ^{18}F - F_2 ガスから合成する従来法より、高い放射能量と比放射能が得られる ^{18}F -FBPA の新規合成法の確立を目的とする。高い放射能量と比放射能が得られる ^{18}F -FBPA の新規合成法が確立すれば、1回の合成で実施することのできる検査の人数が増え、BNCT や ^{18}F 標識アミノ酸による PET 診断の拡大へと繋がることを期待できる。

3. 研究の方法

新規合成戦略として、フェニルアラニン骨格を構築後、高選択的にベンゼン環のパラ位の水素をホウ素置換基に変換するイリジウム触媒 ($[\text{Ir}(\text{cod})\text{OH}]_2/\text{Xyl-MeO-BIPHEP}$) を用いて前駆体を合成し、その後 ^{18}F でフッ素化を行う。イリジウム触媒を用いてベンゼン環の水素をホウ素化する反応はよく知られているが、ベンゼン環上の置換基が1つの場合、メタ位とパラ位に反応するという欠点があった。しかし、この $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OH}]_2/\text{Xyl-MeO-BIPHEP}$ を用いるとパラ位のホウ素化が高選択的に進行する (図2、*J. Am. Chem. Soc.* 2015. 137. 5193-5198) ため、わずか2段階の反応で ^{18}F -FBPA の前駆体を合成できると思われる。

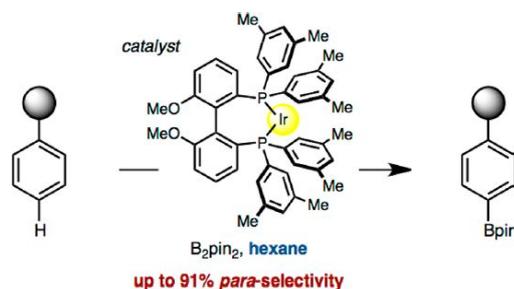


図2

初年度は前駆体の合成を行う (図3)。2-ニトロベンジルブロミド (化合物1) を出発原料として、丸岡触媒を使用して化合物2と不斉アルキル化反応を行い、フェニルアラニン誘導体である化合物3を合成する。次いで、ホウ素化試薬とイリジウム触媒 ($[\text{Ir}(\text{cod})\text{OH}]_2/\text{Xyl-MeO-BIPHEP}$) を用いて、化合物3の炭素鎖に対するパラ位の水素をホ

ウ素化し、化合物 4 を前駆体とする (図 4)。その後、NMR や LC-MS で化合物 4 の構造を確認する。

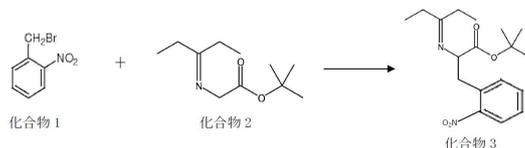


図 3

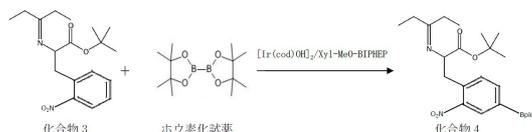


図 4

合成した化合物 4 を前駆体として、自動合成装置で ^{18}F を用いて、フッ素化を行う。その後、保護基を酸性条件下で取り除き ^{18}F -FBPA に変換する (図 5)。この反応液を HPLC に移送後、分離精製し、メンブランフィルタに通し ^{18}F -FBPA 注射剤とする。このときの ^{18}F -FBPA を最も効率良く合成できる条件 (反応時間、反応温度、反応溶媒、HPLC 分取条件など) を検討し、合成条件の最適化を行う。

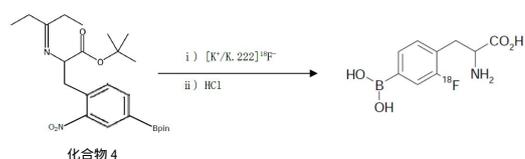


図 5

4. 研究成果

2-ニトロベンジルブロミドを出発原料とし、丸岡触媒を用いた 1 段階目の反応 (図 3) で目的の化合物を確認することができた。フェニルアラニン骨格を構築することができたが、副生成物も多量に生成していることが確認された。目的の化合物のみを単離することができなかつたため、当初予定していた 2 段階目の反応の p-位ホウ素化を行うことができなかった。

そこで当初の予定を変更して 1 段階目の反

ン骨格を構築する合成経路で新規の前駆体の合成を試みた。その結果、目的の前駆体を合成することができたが、フェニルアラニン骨格のアミノ基の保護基が極めて不安定であったため、当初予定していた保護基ではアミノ基を保護することができず、 ^{18}F を用いた標識合成を行うことができなかった。

今後、安定な保護基でのアミノ基の修飾を検討し新規の前駆体の合成を行った後、 ^{18}F を用いて ^{18}F -FBPA の標識合成を行いたい。

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 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 明史 (Yamada Akifumi)

九州大学・大学病院・学術研究院

研究者番号：00565129

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：

(4)研究協力者
()