

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08100

研究課題名（和文）アミノ酸イメージングの拡大を目指した18F標識アミノ酸の新規合成法の確立

研究課題名（英文）Establishment of F-18 labeled amino acid new labeling synthesis method for the spread of amino acid PET imaging

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） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、18F-を用いて、アミノ酸トレーサーである18F-フルオロフェニルアラニン（18F-FPhe）および18F-フルオロ-アルファ-メチルタイロシン（18F-FAMT）の新規合成法の確立を目指した。その結果、18F-FAMT合成においてHPLC分取時にRIのピークを確認することができた。このRIのピークが18F-FAMTによるものが現在確認を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、18F標識アミノ酸である18F-FPheと18F-FAMTは18F-F2ガスから合成されており、この方法では1回の合成で得られる放射エネルギーや比放射能が著しく低く、更に異性体を生じる。これらの18F標識アミノ酸を18F-を用いて標識合成した報告はなく、本研究が初めての試みであった。

研究成果の概要（英文）：In this study, we tried to establish a new synthesis method of 18F-FPhe and 18F-FAMT using 18F-. As a result, the RI peak could be confirmed in the HPLC purification step of 18F-FAMT synthesis. We are currently confirming whether this RI peak is due to 18F-FAMT.

研究分野：放射性薬剤

キーワード：PET薬剤 アミノ酸イメージング 放射性医薬品 PET

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

代表的な PET (Positron Emission Tomography) 薬剤である  $^{18}\text{F}$  標識フルオロデオキシグルコース ( $^{18}\text{F}$ -FDG) は、グルコース代謝活性を反映した画像情報が得ることができ、様々な腫瘍で効能・効果が認められている。しかし、このグルコース代謝活性を反映した画像診断には限界や課題があり、新規の集積機序による PET 薬剤の開発が望まれている。腫瘍細胞ではグルコース代謝だけではなく、他のエネルギー代謝も活性化される。その中で、古くから画像化のターゲットとして注目されてきたのは、アミノ酸代謝である。腫瘍の診断を目的として種々のアミノ酸トレーサーが用いられているが、 $^{18}\text{F}$  標識アミノ酸として、 $^{18}\text{F}$ -フルオロフェニルアラニン ( $^{18}\text{F}$ -FPhe) や  $^{18}\text{F}$ -フルオロ-アルファメチルタイロシン ( $^{18}\text{F}$ -FAMT) などが挙げられる。現在、 $^{18}\text{F}$ -FPhe と  $^{18}\text{F}$ -FAMT は  $^{18}\text{F}$ - $\text{F}_2$  ガスから合成されており、この方法では 1 回の合成で得られる放射エネルギーや比放射能が著しく低く、更に異性体を生じる。特に  $^{18}\text{F}$ - $\text{F}_2$  ガスを用いて、 $^{18}\text{F}$ -FPhe を合成する際に生じる L-3- $^{18}\text{F}$ -フルオロフェニルアラニンは毒性が強いため、その混入を避けなければならない。また、 $^{18}\text{F}$ - $\text{F}_2$  ガスは気体であるため取扱いが困難であり、多くの PET 施設では  $^{18}\text{F}$ - $\text{F}_2$  ガスを製造しておらず汎用性が低い。

### 2. 研究の目的

本研究では、 $^{18}\text{F}$ - $\text{F}_2$  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  $^{18}\text{F}$  を用いた  $^{18}\text{F}$ -FPhe と  $^{18}\text{F}$ -FAMT の新規合成法の確立を目指す。新規合成戦略として、ニトロ基 ( $-\text{NO}_2$ ) を脱離基として新規に設計した  $^{18}\text{F}$ -FPhe と  $^{18}\text{F}$ -FAMT の前駆体 (購入可能) を用いて、 $^{18}\text{F}$  でフッ素化を行う。ニトロ基は  $^{18}\text{F}$ -フルテメタモールなどのトレーサーの前駆体に脱離基として使用されており、その有用性は既実証されている。本研究期間内に従来法と新規合成法の合成時間、放射化学的収率、放射化学的純度および残留溶媒の値などの比較を行い、更に  $^{18}\text{F}$ -FPhe と  $^{18}\text{F}$ -FAMT 標識合成の最適化を行う。合成条件 (反応時間や反応温度) を検討することで使用する試薬の量を減らすことができれば経済的に有用である。また、精製に用いる HPLC 分離条件を工夫することにより、溶出時間や溶媒除去時間を短縮できれば、合成時間を短縮でき、 $^{18}\text{F}$ -FPhe と  $^{18}\text{F}$ -FAMT の放射エネルギーや比放射能の改善につながる可能性がある。更に臨床使用を考慮し、反応溶媒や HPLC 分取溶媒に安全性が高いもの (毒性が低いもの) を使用し、使用量を少なくすることでより安全な最終製剤を得ることができる。高い放射エネルギーと比放射能が得られる  $^{18}\text{F}$ -FPhe と  $^{18}\text{F}$ -FAMT 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、アミノ酸イメージングの拡大へと繋がるのが期待される。

### 3. 研究の方法

$^{18}\text{F}$ - $\text{F}_2$  ガスを用いた  $^{18}\text{F}$ -FPhe と  $^{18}\text{F}$ -FAMT の合成

既存の方法に従い  $^{18}\text{F}$ - $\text{F}_2$  ガスを用いて  $^{18}\text{F}$ -FPhe と  $^{18}\text{F}$ -FAMT の標識合成を行った (図 1、2)。合成装置には住友重機械工業製 CFN-MPS200 を用いた。

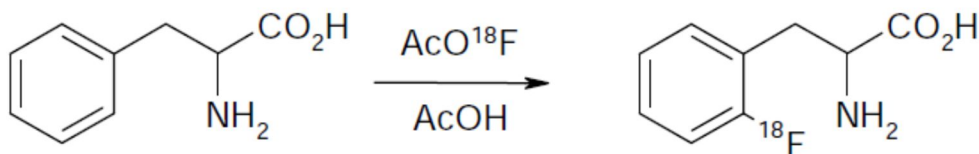


図 1  $^{18}\text{F}$ - $\text{F}_2$  ガスを用いた  $^{18}\text{F}$ -FPhe の合成

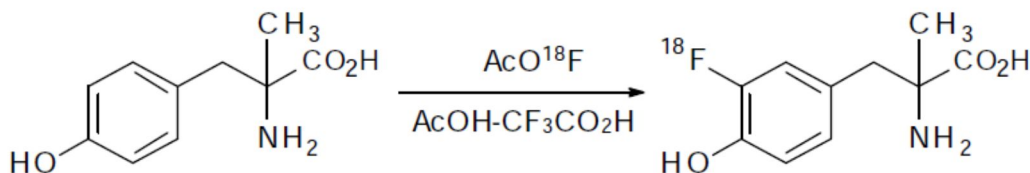


図 2  $^{18}\text{F}$ - $\text{F}_2$  ガスを用いた  $^{18}\text{F}$ -FAMT の合成

#### $^{18}\text{F}$ を用いた $^{18}\text{F}$ -FPhe の合成

新規に設計した化合物 1 を前駆体として、CFN-MPS200 で  $^{18}\text{F}$ を用いて  $^{18}\text{F}$ -FPhe の合成を実施した。フッ素化を行った後、保護基を酸性条件下で取り除き、 $^{18}\text{F}$ -FPhe に変換を試みる (図 3)。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ーに通し  $^{18}\text{F}$ -FPhe 注射剤とする。

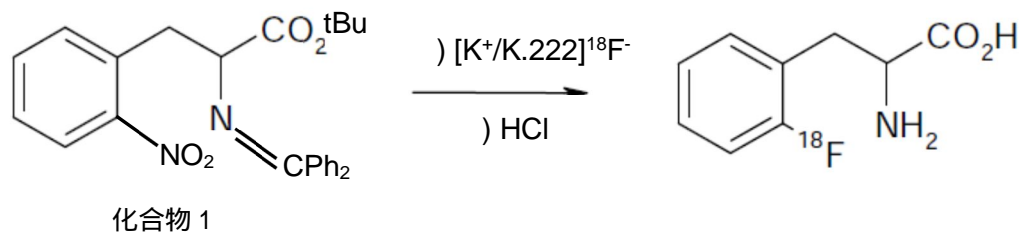


図 3  $^{18}\text{F}$ を用いた  $^{18}\text{F}$ -FPhe の合成

#### $^{18}\text{F}$ を用いた $^{18}\text{F}$ -FAMT の合成

新規に設計した化合物 2 を前駆体として、CFN-MPS200 で  $^{18}\text{F}$ を用いて  $^{18}\text{F}$ -FAMT の合成を実施した。フッ素化を行った後、保護基を酸性条件下で取り除き、 $^{18}\text{F}$ -FAMT に変換を試みる (図 4)。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ーに通し  $^{18}\text{F}$ -FAMT 注射剤とする。

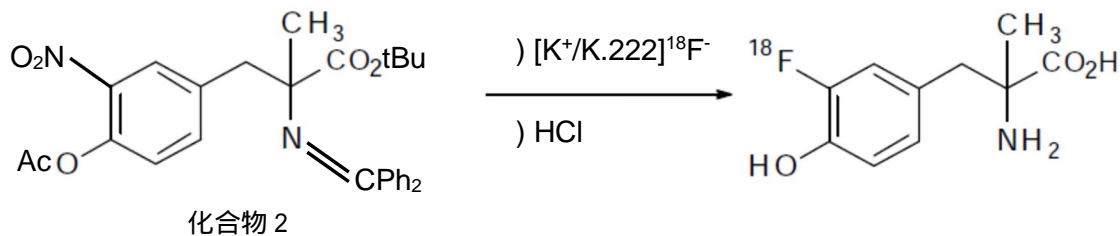


図 4  $^{18}\text{F}$ を用いた  $^{18}\text{F}$ -FAMT の合成

## 4. 研究成果

#### $^{18}\text{F}$ -F<sub>2</sub> ガスを用いた $^{18}\text{F}$ -FPhe と $^{18}\text{F}$ -FAMT の合成

$^{18}\text{F}$ -F<sub>2</sub> ガスを用いた  $^{18}\text{F}$ -FPhe の合成結果は、放射能量 (合成収量) 478 MBq、比放射能 26.2 MBq/ $\mu\text{mol}$ 、 $^{18}\text{F}$ -FAMT の合成結果は、放射能量 421 MBq、比放射能 28.2 MBq/ $\mu\text{mol}$  だった。今回、 $^{18}\text{F}$ -F<sub>2</sub> ガスを用いた標識合成においては合成条件の検討は行っていない。 $^{18}\text{F}$ -FPhe、 $^{18}\text{F}$ -FAMT 共に得られる放射能量、比放射能が低く、1回の合成で実施することのできる検査の人数は 1人程度であった。また、どちらの薬剤もその他の品質試験項目 (放射化学的純度や残留溶媒など) は臨床に利用可能な結果であった。

#### $^{18}\text{F}$ を用いた $^{18}\text{F}$ -FPhe の合成

新規に設計した化合物 1 を前駆体として、 $^{18}\text{F}$ を用いて様々な合成条件でフッ素化を行ったが、 $^{18}\text{F}$ -FPhe の生成を確認できなかった。化合物 1 の構造の見直しも含めて検討する必要がある。

#### $^{18}\text{F}$ を用いた $^{18}\text{F}$ -FAMT の合成

新規に設計した化合物 2 を前駆体として、 $^{18}\text{F}$ を用いて、反応溶媒に DMSO を使い、130 °C で 10 分間フッ素化を行った結果、HPLC 分取時に RI のピークが得られた。この RI のピークが  $^{18}\text{F}$ -FAMT によるものか現在確認を行っている。今回最終年度であるが、今後も引き続き検討を行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	北村 宜之  (Kitamura Yoshiyuki)  (70644722)	九州大学・大学病院・助教    (17102)	
研究分担者	馬場 眞吾  (Baba Shingo)  (80380450)	九州大学・大学病院・准教授    (17102)	
研究分担者	磯田 拓郎  (Isoda Takuro)  (90452747)	九州大学・医学研究院・助教    (17102)	

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