様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　 ６ 月 ２６ 日現在

機関番号：１１３０１
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：２０Ｈ０３６１４

研究課題名（和文）18F標識プローブの高効率マイクロスケール自動合成プラットフォームの開発

研究課題名（英文）Development of efficient microscale automated module for radiosynthesis of 18F-labeled probes

研究代表者
岩田　錬（Iwata, Ren）

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

研究者番号：６０１４３０３８

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　13,400,000円

研究成果の概要（和文）：18F標識プローブ合成においてMeCN-DMSO反応溶媒を使用し、MeCNを留去してDMSOに合成試薬を濃縮することで試薬使用量を減らしつつ合成収率を高めるマイクロスケール濃縮合成法を開発した。[18F]F-の効率的溶出（>90%）に要するK.222/KHCO3-MeOHの容量を、極少量のMP-1樹脂カラムの使用と捕捉－溶出の方向を逆転させることで10μLまで減らすことができた。この方法を適用して[18F]FETを46±6%の放射化学的収率で自動合成できた。次に濃縮法を改善して再現性良く5つの18F標識プローブを合成し、その有用性を実証した。この方法に基づく新しい自動合成装置を作製した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
PETプローブ合成にマイクロスケール濃縮合成法を適用することで、反応に要する高価な前駆体やHPLC精製溶媒の使用量を大幅に削減でき、高品質なプローブの迅速な調製が可能になり、その有用性は非常に大きい。加えて、少ない18F放射能量と試薬量で短時間内に繰り返して合成できるため、標識反応条件等の最適化に使用することで新規18F標識プローブの開発を促進できる。また少量で迅速な合成が可能な本法は、多品種少量のPETプローブのオンデマンド合成に最適であり、PET診断の拡大と深化に利するものと期待される。

研究成果の概要（英文）：Concentration-based microscale radiosynthesis (CBMR) of 18F-labeled probes, where a reaction solution was concentrated into DMSO by evaporating MeCN, was developed. A small AG MP-1 (1.5-2 mg) column allowed to reduce the volume of 20 mM K.222/KHCO3-MeOH to 50 uL by normal flow and to 10 uL by counter-flow for efficient release of [18F]fluoride (>90%). This method was applied to the automated 10-20 uL scale preparations of [18F]FET in overall radiochemical yields of 46±6% using a movable microsyringe. The CBMR was also successfully introduced to preparations of [18F]FDOPA and some probe on a commercial automated module such as a GE FASTlab and an SHI MPS200. The CBMR method was improved for its robust, reproducible 18F-labeling reaction by changing the concentration procedure and then applied to radiosynthesis of five 18F-labed probes such as [18F]SMBT-1. Finally, a new, compact automated module for CBMR, consisting of 5 6-way valves and 5 microsyringe modules, was developed.

研究分野：PET診断プローブの自動合成装置開発

キーワード：マイクロスケール合成　フッ素-18　PETプローブ　自動合成　標識反応　濃縮法

※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。

１．研究開始当初の背景

^{18}F-標識フッ素イオン（[^{18}F]F$^-$）を用いる ^{18}F-標識プローブ合成反応は一般に、（１）^{18}F-標識反応、（２）脱保護反応（多くの場合加水分解反応）、（３）精製：固相抽出（SPE）精製または高速液体グラフィー（HPLC）、の３つの過程からなる。最初の標識反応は 5 mL 前後の容量のガラス製やプラスチック製の反応容器を使用して 0.5～1 mL の溶媒量で行われることが多い。反応は使用する試薬の量ではなくその濃度に依存するので、試薬の使用量は反応溶媒量に大きく依存する。従って、この反応溶媒量を小さく（スケールダウン）することで、次のような利点が得られる。

① 貴重な合成前駆体使用量の削減：反応効率は濃度に依存するため、反応溶媒量を少なくしてもその濃度を保てば、反応効率を低下させることなく前駆体使用量を減らすことができる。
② 反応効率の改善：逆に、同じ試薬量でも溶媒量を減らすことでその濃度を高めて反応効率を改善できる。
③ 高品質の ^{18}F-標識プローブの調製：多くの場合 HPLC による精製を経て ^{18}F-標識プローブが調製されるが、分離は使用する物質量とカラムの大きさに依存するので、物質量が少なくなるとカラムへの負荷が減り分離精製が改善できる。
④ 簡便な固相抽出による精製：試薬量が減れば、固相抽出カートリッジによる簡便な精製が期待できる。
⑤ 精製の迅速化：カラムへの注入量が減れば、より小さな分析用カラムでも十分な分離精製が可能になり、時間の短縮と使用する溶媒量を削減できる。

物質量（担体量）が極微量の[^{18}F]F$^-$を用いる標識合成は、例えば比放射能が 20 Ci/μmol の ^{18}F を 1 Ci 用いるとき反応に関与する F の物質量は 0.05 μmol であるように、本質的にはマイクロスケール合成である。この物質量に見合った反応溶媒量（10～100 μL）で標識合成が実現できれば、試薬量の大幅な削減が可能になる。しかし、このマイクロスケール合成を実現するためには以下のような幾つかの問題を解決しなければならない。

（１）先ず、サイクロトロンで製造される[^{18}F]F$^-$に由来する問題である。[^{18}F]F$^-$の製造は 1～3 mL の ^{18}O-濃縮水をターゲットとして製造されるため、市販陰イオン交換カートリッジ（Sep-Pak QMA Light（46 mg）がよく使用される）にターゲット水を通して[^{18}F]F$^-$を捕捉し、次に Kryptofix. 222 と K_2CO_3（K.222/K^+）を溶解した 0.5～1 mL のアセトニトリル（MeCN）－水の混液をカートリッジに通して[^{18}F]F$^-$を溶出する（この後溶出液を乾固するが、完全に無水化するために MeCN を数回添加して共沸留去を繰り返す）。この方法をそのままマイクロスケール合成に適用すると反応液中の K.222/K^+が高濃度に濃縮され、80 mM を超えると標識反応を阻害することが分かった。従って、マイクロスケール合成のためには溶出に用いる K.222/K^+量を大幅に減らす必要がある。そこで我々は、Sep-Pak QMA Light に代わりポリマー系の陰イオン交換カートリッジである Oasis MAX（10 mg）を使用して 20 mM K.222/$KHCO_3$のメタノール溶液（K.222/$KHCO_3$-MeOH）で[^{18}F]F$^-$を溶出する方法を新たに開発し、その容量を 100 μL まで減らすことに成功した。また、反応容器に導入される K.222/K^+の量をさらに減らすため、Oasis MAX からの溶出液を陽イオン交換カートリッジ Oasis MCX に通して、大部分の K.222/K^+を除去する方法を開発した [1)]。

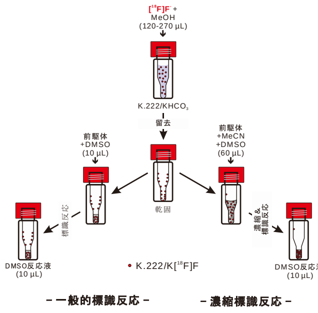

図1．一般的な標識法と
濃縮標識法の比較

（２）次に、反応容器の形状と大きさに由来する問題がある。K.222/K[^{18}F]F を反応容器に移送するために使用する MeOH を留去するとき、K.222/K[^{18}F]F は反応容器の底に凝縮されて析出するのではなく、一部は容器壁面に析出したり飛び散ったりするため、留去後に添加する少量の反応溶媒に効率的に溶解することができず、無視できない標識高率の低下を招く。内容量が小さい市販の使い捨て反応容器を使用して MeOH 留去法を検討した結果、予め反応溶媒として使用するジメチルスルフォキシド（DMSO）を添加した後に MeOH を留去することで、残留する DMSO 中に K.222/K[^{18}F]F を効率よく濃縮する方法を開発した（図１）[2)]。

（３）合成操作、特に大量の[^{18}F]F$^-$から開始するルーチンな ^{18}F-標識プローブの標識合成では、無用な被曝を防ぐため操作の自動化は必須である。マイクロスケール合成においても、迅速で効率的な自動合成装置の開発が求められる。自動合成操作では、反応試薬の添加や合成過程間で反応液を移送する場合、溶液量が少ないとバルブや移送チューブ内での損失が無視できず、効率を重視する場合どうしても溶液スケールを大きくせざるを得ない。このことがマイクロスケール合成の自

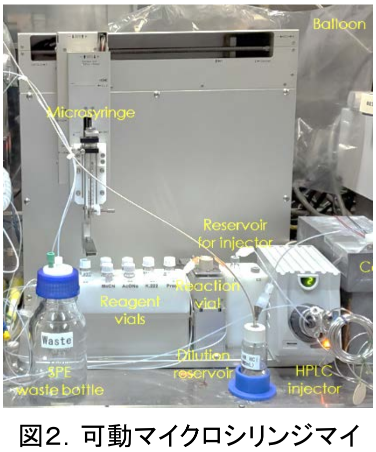

図2．可動マイクロシリンジマイクロスケール自動合成装置

動化を困難にしている。移送をできるだけ避ける方法として標識反応と脱保護反応を同じ容器で行うワンポット合成が広く採用されているが、我々はチューブ経由の移送を行わないマイクロスケール自動合成を実現するために、可動マイクロシリンジを用いる自動合成装置を開発した（図２）[3]。最初にチューブ経由で反応容器に移送された K.222/$KHCO_3$-MeOH を乾固し、次にマイクロシリンジで試薬液を添加して標識反応と脱保護反応を行う。その後反応液を隣の中間リザーバにシリンジで移して HPLC に注入するまでを完全に自動化した。

以上のように、マイクロスケール合成は非常に有用性の高い標識合成法であるが、専用の自動合成装置が市販されていないためか、合成報告は数少なく、また世界的に開発に携わっている研究グループもわずかである。一方、自動合成装置が市販されているマイクロリアクター合成研究に関しては、多くの ^{18}F-標識プローブ合成が報告されている。しかし、マイクロリアクター合成は、一般的なスケールの溶媒を微小空間であるマイクロリアクターチップに流して混合・反応させることで効率化と迅速化を目指すフロー反応であり、決してマイクロスケール合成を目的にしたものではない。マイクロスケール合成とマイクロリアクター合成は似て非なる面がある。我々も 2010 年代に ^{18}F-標識プローブのマイクロリアクター合成研究に取り組んでいたが、合成のスケールダウンがより重要な課題であると考えマイクロスケール合成に取り組むこととした。

２．研究の目的

本研究では、マイクロスケール合成の利点をより実証的に示し確かなものとするため、次の課題を主な研究目的とした。

（１）10 μL 以下の反応溶媒量で効率的なマイクロスケール ^{18}F-標識法を実現する。そのため、使用する 20 mM K.222/$KHCO_3$-MeOH の容量をこれまで以上に減らすことができる[^{18}F]F^-の捕捉・溶出法を開発する。

（２）マイクロスケール合成法を信頼性の高い方法として広く普及させることを目指す。そのため、いくつかの市販自動合成装置を使用して、^{18}F-標識プローブの自動合成にマイクロスケールの手法を導入して試薬量を削減できることを示す。

（３）再現性の良い効率的なマイクロスケール合成法を確立する。そのため、低沸点溶媒と高沸点溶媒の混液を標識前駆体の溶媒として使用し、留去しながら反応させることで前駆体濃度を高め合成収率を大幅に改善する新しい標識合成法（濃縮合成法）の開発を目指す。

（４）これまでは既存の自動合成装置の一部機能を利用して[^{18}F]F^-の捕捉と溶出を行い、可動マイクロシリンジによる装置と連動させることでマイクロスケール自動濃縮合成として使用していたが、本研究ではこの最初の過程を含め、最後の HPLC 精製過程までを一体的に行うコンパクトな自動合成装置を開発する。

３．研究の方法

本研究では ^{18}F-標識-*O*-フルオロエチル-L-チロシン（[^{18}F]FET）合成を典型的な ^{18}F-標識合成として取り上げた。またいくつかの ^{18}F-標識プローブに関してもマイクロスケール合成を適用して合成を行った。これらの合成スキームを図３に示す。

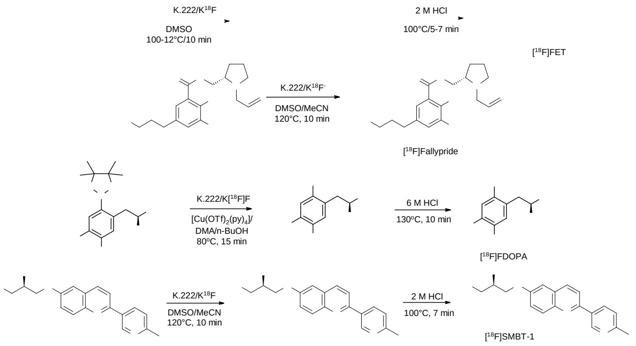

図3. ^{18}F-標識プローブの合成スキーム

（１）新しいマイクロスケール用陰イオン交換カラムの開発

新たな陰イオン交換樹脂として Bio-Rad 社製の AG MP-1 樹脂（イオン交換容量 1.4 meq/g）を採用し、試作したカラム(ユニバーサル技研)に約 2 mg を充填して評価した。[^{18}F]F^-を含む約 1.5 mL のターゲット水を使用し、溶出には 20 mM K.222/$KHCO_3$-MeOH を用いた。このマイクロカラムを既存の装置に組込み、可動マイクロシリンジを用いる自動合成装置へ K.222/K[^{18}F]F-MeOH を移送して[^{18}F]FET を合成することで評価した。図４に装置の構成図を示す。マイクロカラムは 6 方電磁弁に取付けられ、その切換で捕捉と脱離の液の流れ方向を逆転させることが可能である。

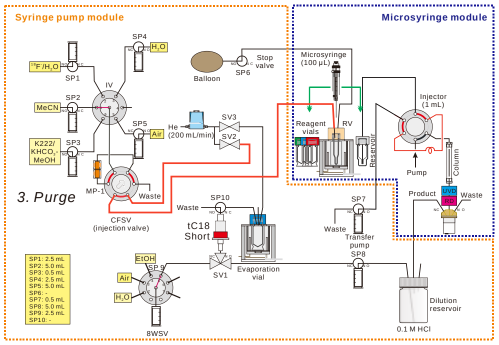

図4. 可動マイクロシリンジを用いる
マイクロスケール自動合成装置の構成図

（２）マイクロスケール合成法の市販自動合成装置への導入

GE 社製の FASTlab と住友重機社製の MPS200 自動合成装置を使用していくつかの ^{18}F-標識プローブを濃縮法で合成し、その合成効

率から有用性を評価した。

（３）新しいマイクロスケール濃縮合成法の開発

上述したように、K.222/K[18F]F-MeOH に予め DMSO を添加することで MeOH 留去時に反応容器壁面に付着した K.222/K[18F]F を反応液中に回収する方法を開発していたが、本研究では、K.222/$KHCO_3$-MeOH 溶液に代わり反応前駆体溶媒である MeCN に DMSO を添加し、MeCN を留去しつつ DMSO 中に前駆体と K.222/K[18F]F を濃縮して反応を行う新しい方法（濃縮法）を試みた。再現性の良い方法を探るため、MeCN の留去法を検討した。

（４）一体型マイクロスケール自動濃縮合成装置の開発

5 台の IDEX 製バルブと 4 台のマイクロシリンジポンプで構成される合成装置を設計して試作した。図 5 にその構成を示す。試薬液は 6 方切換バルブ（7PSV）で選択され、シリンジポンプ（SP-3）で吸引されて 6 方バルブ（6PV-1）のループに移送された後、シリンジポンプ（SP-2）から押し出される空気で反応チップに送られる。[18F]F^- の MP-1 カラムによる捕捉から K.222/$KHCO_3$-MeOH による溶出、前駆体溶液と脱保護用 HCl の反応容器への移送、HPLC 分取カラムへの注入、目的物の分取までの全合成操作をこの装置で行うことができる仕様になっている。本装置の制御にはグラフィカルプログラミング言語である LabVIEW を使用した。

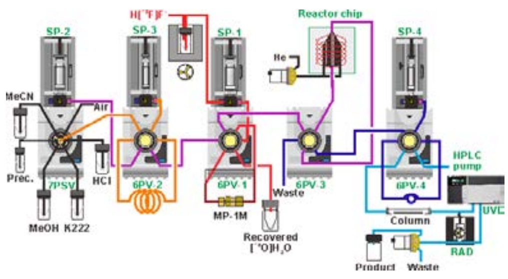

図5. 一体型マイクロスケール自動濃縮合成装置の構成図

４．研究成果

（１）新しいマイクロスケール用陰イオン交換カラムの開発

一般に使用されているシリカ系の Sep-Pak QMA Light（46 mg）カートリッジのイオン交換容量は 10 μeq であるのに対し、Oasis MAX（10 mg）カートリッジは 2.5 μeq と 1/4 も小さいが、それでも効率的に[18F]F^- を脱離して溶出するには約 2 μeq（$20x10^{-3}$ mole/L x $100x10^{-6}$ L = $20x10^{-6}$ mole)）の陰イオンが必要になる。Bio-Rad AG MP-1 樹脂は、その単位イオン交換容量が MAX の 0.25 meq/g に対して 1.4 meq/g と非常に大きく、同じ交換容量でも充填容量を大幅に減らすことがでる。この樹脂を充填したマイクロカラム（OPTI-LYNX, Optimize Technologies, USA）が市販されていたが（12.4 μL の溶離液で 92%効率で[18F]F^- を回収できると報告されている）、このカラムを評価した結果高い効率は再現できず、加えて背圧が非常に高いためシリンジポンプの使用に適さないと結論した。そこで、新たなカートリッジを設計して 20 mM K.222/$KHCO_3$-MeOH の容量と溶出効率との関係を評価した。図 6 に示すように、これまでの半分の 50 μL でも 90%以上の溶出効率を得ることができた。溶出効率は 50 μL 以下では急激に減るが、捕捉と溶出の液の流れを逆転させることで、10 μL まで>90%の効率を維持できることが示され、MP-1 樹脂を使用するマイクロスケール合成のための新しい[18F]F^- 回収法を確立することができた。

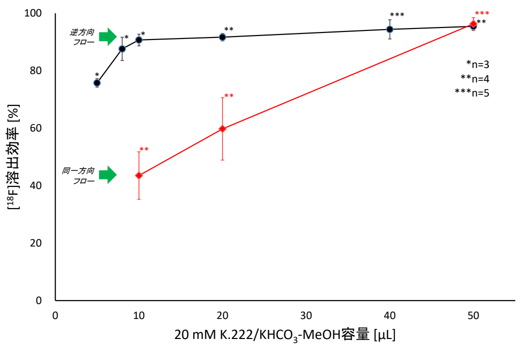

図6. MP-1 樹脂カラム（約 2 mg）の評価

この新しい[18F]F^- 回収法の実用性を示すため、可動マイクロシリンジによるマイクロスケール合成装置を用いて[18F]FET の合成を HPLC 精製まで行った結果、放射化学的収率 46±6%（n=10）が得られた。これらの収率は、従来法で得られているものと比べても遜色のない高い値であった。また、分析カラム（GLS InertSustain C18、150 x 4.6 mm）でも迅速で良好な精製が可能であることを実証した。

（２）マイクロスケール合成法の市販自動合成装置への導入

GE 社製の FASTlab は主に 18F-標識プローブ合成に世界で数千台が使用されている自動合成プラットフォームである。また、住友重機社製の MPS200 は日本で最も使用されている自動合成装置である。本研究では、18F-標識プローブのマイクロスケール濃縮合成をこれらの装置に導入して、その応用性を調べた。この 2 台の自動合成装置を用いた合成は、ほかの共同研究とも関連するため、ここではその概要を示すにとどめる。

東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターで開発された 18F-標識タウイメージングプローブ[18F]SNFT-1[4]を FASTlab で合成するため、先ずマイクロスケール濃縮合成を試みたが、濃縮法を適用しない場合と比較して半分以下の 20%前後の収率しか得られず、濃縮中に前駆体の一部が分解して反応を阻害していることが推測された。この結果は、濃縮法を適用する上で前駆体の安定性が不可欠であることを示唆した。

[18F]FDOPA は脳のドーパミン代謝の診断薬として 1980 年代にはじめて合成された 18F-標識プローブである。最近ボロンピナコールエステルを前駆体として[18F]F-から高収量で得られる合成法が開発され、この方法を MPS200 による自動合成に導入した。そこで、使用する前駆体が高価なことに加え、[18F]FDOPA は極性が高く反応スケールが大きいと高い化学的純度が保証できなくなると予想されたため、前駆体使用量の削減と化学的純度改善を目的にマクロスケール濃縮合成法を導入することとした。本開発では、反応溶媒である DMSO の量を 80 µL までスケールダウンした濃縮法で標識反応を行い、[18F]FDOPA 注射液を放射化学的収率 41±4%（n=6）で合成することができた。また、HPLC 精製カラムとして YMC Triart C18、250 x 10 mm を使用して高い放射化学的・化学的純度の[18F]FDOPA を得ることができた。

（３）新しいマイクロスケール濃縮合成法の開発

ここまでの濃縮合成法では、反応容器に添加した前駆体溶液（MeCN+DMSO）を加熱して He 気流で迅速（<30 秒）に MeCN を留去し前駆体を DMSO 中に濃縮した。しかし、DMSO を 10 µL 以下に減らすと、一緒に留去される DMSO の割合が大きくなり合成収率の低下を招くとともに、再現性を悪くする原因にもなることが示唆された。そこで、He 気流による急速な MeCN 留去をやめ、出口側解放で 10 分間かけて緩やかに MeCN を蒸発させる濃縮合成法を試みた結果、良好な[18F]FET の合成収率が得られ、ほかの 18F-標識プローブの合成にも適用した。そのいくつかの合成結果を表 1 に示す。濃縮反応温度を 120°C にすることで[18F]FET の放射化学的収率は大幅に改善した。また、この方法を MAO-B イメージングプローブである[18F]SMBT-1[18] とドーパミンレセプターイメージングプローブの[18F]fallypride 合成に適用した結果、ルーチン合成と同等の放射化学的収率を得た。これらの結果は、この新しい濃縮標識合成法が前駆体量を通常の 1/100（[18F]FET の場合、12 mg→120 µg ; 溶媒量 1 mL→10 µL）に減らしても高い放射化学的収率を与える実用的な合成法であることを示している。

表１．新マイクロスケール濃縮法による 18F-標識プローブ合成の結果

プローブ	前駆体重量	DMSO	MeCN	全容量	標識反応温度	標識反応時間	脱保護*反応温度	脱保護反応時間	RCY_{Eluate}**
[18F]FET	120 µg	10 µL	50 µL	60 µL	100°C	10分	100°C	10分	28.1 ± 12.0% (n=3)
	120 µg	10 µL	50 µL	60 µL	120°C	10分	100°C	10分	63.0 ± 7.9% (n=4)
	60 µg	10 µL	50 µL	60 µL	120°C	10分	100°C	10分	55.2 ± 15.6% (n=4)
	600 µg	10 µL	50 µL	60 µL	130°C	10分	100°C	10分	85.5% (n=1)
[18F]SMBT-1	15 µg	10 µL	50 µL	60 µL	120°C	10分	100°C	10分	49.3 ± 3.9% (n=3)
[18F]Fallypride	20 µg	10 µL	50 µL	60 µL	120°C	10分	―	―	26.2 ± 5.6% (n=3)
	100 µg	10 µL	50 µL	60 µL	120°C	10分	―	―	77% (n=1)

（４）一体型マイクロスケール自動合成装置の開発

新たに開発した一体型マイクロスケール自動濃縮合成装置は、これまで確立された濃縮合成法に基づき 5 個の IDEX 製バルブと 4 台のマイクロシリンジポンプで構成される装置として試作した（図７）。新しい試みとして試薬液を１台のシリンジポンプからの空気圧で移送する方式を採用した。[18F]F-の MP-1 による捕捉と溶出と HPLC インジェクタの機能も本装置に含まれ、非常にコンパクトな装置になっている。

反応容器に関しては、従来型の使い捨てガラス容器に代えマイクロリアクター用の蒸発チップを反応容器として使用することを検討している。

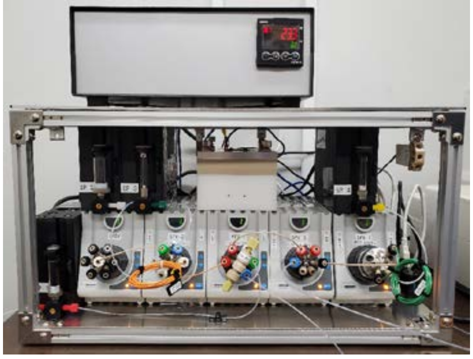

図7. 一体型マイクロスケール自動濃縮合成装置とインターフェイス（上）

＜引用文献＞

1) Iwata R., Pascali C., Terasaki K., Ishikawa Y., Furumoto S., Yanai K. Minimization of the amount of Kryptofix 222-$KHCO_3$ for applications to microscale 18F-radiolabeling. Appl. Radiat. Isot. 125 (2017) 113-118.
2) Iwata R., Pascali C., Terasaki K., Ishikawa Y., Furumoto S., Yanai K. Practical microscale one-pot radiosynthesis of 18F-labeled probes. J. Label. Compd. Radiopharm. 61 (2018) 540-549.
3) 2016～2018 年度科研費基盤研究（B）「18F-標識 PET プローブの次世代型マイクロスケール自動合成装置の開発」（研究代表者：岩田　錬）成果報告書。
4) 原田龍一、古本祥三、工藤幸司、プラディット　ルーツスィリスック、岡村信行「タウを画像化する新規化合物」特開 2021-102593 (P2021-102593A)。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計9件（うち査読付論文　9件／うち国際共著　1件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Ezura M、Kikuchi A、Okamura N、Ishiki A、Hasegawa T、Harada Ryu、Watanuki S、Funaki Y、Hiraoka K、Baba T、Sugeno N、Yoshida S、Kobayashi J、Kobayashi M、Tano O、Ishiyama S、Nakamura T、Nakashima I、Mugikura S、Iwata R、Taki Y、Furukawa K、Arai H、Furumoto S、Tashiro M、Yanai Ko、Kudo Y、Takeda A、Aoki M	４．巻 13
２．論文標題 18F-THK5351 Positron Emission Tomography Imaging in Neurodegenerative Tauopathies	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2021.761010	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 Harada Ryuichi、Shimizu Yuki、Du Yiqing、Ishikawa Yoichi、Iwata Ren、Kudo Yukitsuka、Yanai Kazuhiko、Okamura Nobuyuki、Furumoto Shozo	４．巻 13
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/acschemneuro.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 Iwata Ren、Terasaki Kazunori、Ishikawa Yoichi、Harada Ryuichi、Furumoto Shozo、Yanai Kazuhiko、Pascali Claudio	４．巻 166
２．論文標題 A concentration-based microscale method for 18F-nucleophilic substitutions and its testing on the one-pot radiosynthesis of [18F]FET and [18F]fallypride	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Applied Radiation and Isotopes	６．最初と最後の頁 109361～109361
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.apradiso.2020.109361	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 該当する

１．著者名 Lerdsirisuk Pradith、Harada Ryuichi、Hayakawa Yoshimi、Shimizu Yuki、Ishikawa Yoichi、Iwata Ren、Kudo Yukitsuka、Okamura Nobuyuki、Furumoto Shozo	４．巻 93
２．論文標題 Synthesis and evaluation of 2-pyrrolopyridinylquinoline derivatives as selective tau PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Nuclear Medicine and Biology	６．最初と最後の頁 11～18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nucmedbio.2020.10.002	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 Harada Ryuichi、Hayakawa Yoshimi、Ezura Michinori、Lerdsirisuk Pradith、Du Yiqing、Ishikawa Yoichi、Iwata Ren、Shidahara Miho、Ishiki Aiko、Kikuchi Akio、Arai Hiroyuki、Kudo Yukitsuka、Yanai Kazuhiko、Furumoto Shozo、Okamura Nobuyuki	4．巻 62
2．論文標題 18F-SMBT-1: A Selective and Reversible PET Tracer for Monoamine Oxidase-B Imaging	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Journal of Nuclear Medicine	6．最初と最後の頁 253～258
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2967/jnumed.120.244400	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 Morito Takahiro、Harada Ryuichi、Iwata Ren、Du Yiqing、Okamura Nobuyuki、Kudo Yukitsuka、Yanai Kazuhiko	4．巻 11
2．論文標題 Synthesis and pharmacokinetic characterisation of a fluorine-18 labelled brain shuttle peptide fusion dimeric affibody	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Scientific Reports	6．最初と最後の頁 2588
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-82037-2	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 Ogura Takaaki、Kobayashi Natsuko I.、Hermans Christian、Ichihashi Yasunori、Shibata Arisa、Shirasu Ken、Aoki Naohiro、Sugita Ryohei、Ogawa Takahiro、Suzuki Hisashi、Iwata Ren、Nakanishi Tomoko M.、Tanoi Keitaro	4．巻 11
2．論文標題 Short-Term Magnesium Deficiency Triggers Nutrient Retranslocation in Arabidopsis thaliana	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Frontiers in Plant Science	6．最初と最後の頁 563
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpls.2020.00563	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 Yang Xiaoyu、Kobayashi Natsuko I、Hayashi Yoshiki、Ito Koichi、Moriwaki Yoshitaka、Terada Tohru、Shimizu Kentaro、Hattori Motoyuki、Iwata Ren、Suzuki Hisashi、Nakanishi Tomoko M、Tanoi Keitaro	4．巻 86
2．論文標題 Mutagenesis Analysis of GMN Motif in <i>Arabidopsis thaliana</i> Mg2+ Transporter MRS2-1	5．発行年 2022年
3．雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6．最初と最後の頁 870～877
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/bbb/zbac064	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 Kobayashi Natsuko I、Takagi Hiroki、Yang Xiaoyu、Nishizawa-Yokoi Ayako、Segawa Tenta、Hoshina Tatsuaki、Oonishi Takayuki、Suzuki Hisashi、Iwata Ren、Toki Seiichi、Nakanishi Tomoko M、Tanoi Keitaro	4．巻 -
2．論文標題 Mutations in RZF1, a zinc-finger protein, reduce magnesium uptake in roots and translocation to shoots in rice	5．発行年 2023年
3．雑誌名 Plant Physiology	6．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/plphys/kiad051	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 －

〔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 渡辺利光、岩田　錬、古本祥三、上野悟史、染佳梨子、樋口博紀
2．発表標題 ボロン酸ピナコールエステル前駆体を用いる[18F]FDOPA自動合成法の開発
3．学会等名 第62回日本核医学会総会
4．発表年 2022年

〔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	高橋　和弘 (Takahashi Kazuhiro) (20370257)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授 (21601)	
研究分担者	原田　龍一 (Harada Ryuichi) (60735455)	東北大学・医学系研究科・助教 (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