

平成23年 5 月 31 日現在

機関番号： 82401

研究種目： 若手研究(B)

研究期間： 2009～2010

課題番号： 21790125

研究課題名(和文)

ホスト・ナノ粒子-ゲストPETプローブシステム：イメージングの高感度化と創薬応用

研究課題名(英文)

Development of Host Nanoparticle – Guest PET Tracer System for Supersensitive Molecular Imaging and Drug Discovery

研究代表者

張 周恩 (ZHANG ZHOEN)

独立行政法人理化学研究所・分子イメージング創薬化学研究チーム・研究員

研究者番号：00416207

研究成果の概要(和文)：

本研究では、PETイメージングの感度と信憑性を高めるために、腫瘍の分子ターゲットを増幅する新たな戦略を提案し、腫瘍を標的とする多機能性ホスト・ナノ粒子-ゲストPETトレーサー・システムの構築を試みた。PAMAM dendrimer をホスト分子シクロキストリン (CD) 修飾して、多機能性ホスト・ナノ粒子PAMAM-CDを得ることが出来た。C-11標識したカボラン類縁体などはゲストPETトレーサーとして設計し合成した。該類多機能性ホスト・ナノ粒子-ゲストPETトレーサー・システムは癌の超高感度イメージング及び画像誘導治療への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：

In order to enhance the sensitivity and reliability of PET imaging, we proposed a novel strategy of amplifying tumor molecular marker, and attempted to develop multifunctional “tumor-targeting host nanoparticle-guest PET tracer system”. PAMAM dendrimer – cyclodextrin (PAMAM-CD) as host nanoparticle, and several C-11 labeled carborane derivatives as guest PET tracers was designed and prepared. Such kind of host nanoparticle-guest PET tracer system could be applied to the supersensitive imaging for cancer diagnosis and imaging-guided therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：ホスト・ナノ粒子-ゲストPETプローブシステム、超高感度イメージング、ドックデリバリー(DDS)、がん、PET、

### 1. 研究開始当初の背景

近年、PETイメージングには癌の画像診断の重要技術として認められ、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{メチオニン}$ など用いて癌のPETイメージング臨床研究も盛んである。しかし、現在のPETイメージング技術には癌と炎症など病気の区別は未だ困難であり、小さく、未熟な早期がんの診断を十分に検知することにも至っていない。本研究には、PETイメージングの感度と信憑性を高めるために、腫瘍の分子ターゲットを増幅する新たな戦略を提案し、腫瘍を標的する多機能性ホスト・ナノ粒子-ゲストPETトレーサー・システムの構築をはじめた。

### 2. 研究の目的

PETイメージングの超高感度化のために、癌を標的する多機能性ホスト・ナノ粒子-ゲストPETトレーサー・システムを構築する。

### 3. 研究の方法

- 1) NMR、HPLCを用いて、ホスト-ゲスト・分子ペアを探し出す。
- 2) ホスト・ナノ粒子、ゲストトレーサー分子を設計し、化学合成を行う。
- 3) 触媒Pdを介して高速かつ高効率なメチル化反応を開発して、ゲストトレーサーにC-11を標識する。

### 4. 研究成果

本研究にはPETイメージングの感度を高めるために、Figure 1に示すような腫瘍の分子ターゲットを増幅する新たな戦略を提案した。

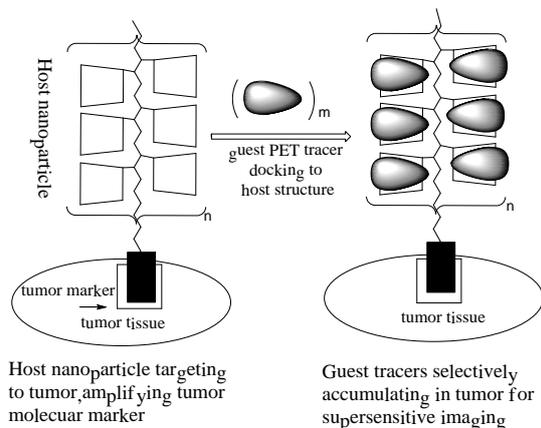


Figure 1. Schematic drawing of the “host nanoparticle-guest PET tracer system” for the supersensitive PET imaging.

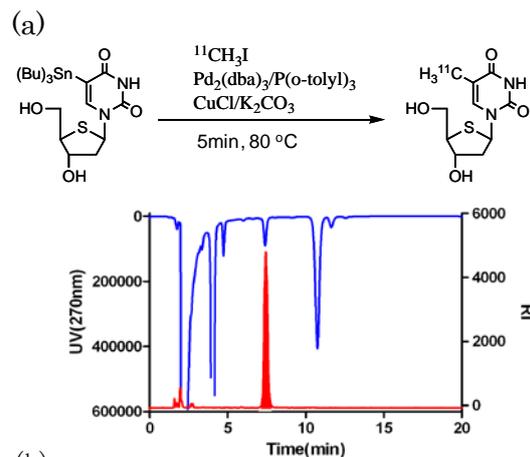
この戦略を基にして、腫瘍を標的する多機能性ホスト・ナノ粒子-ゲストPETトレーサー・システムの構築を試みた。以下の研究結果を得られた。

- 1) シクロキストリン-カボラン、シクロキストリン-カンプトセシンなど数種類のホスト-ゲスト・ペアを探し出した。
- 2) PAMAM dendrimerの表面に、ホスト分子シクロキストリン (CD) を修飾し、ホスト・ナノ粒子PAMAM-CDを構築した。
- 3) ゲストトレーサーにC-11を標識するために、標識ユニットであるチミジン及びチオチミジンの高速かつ高効率なメチル化反応方法を確立できた。例えば、チオチミジンのすぐ前駆体(4ST-Sn)とヨウ化メチルの反応には反応時間わずか5分で収率98%の反応条件を見つけた (Table 1)。該反応を $[^{11}\text{C}]\text{チオチミジン}$ の標識に応用して、93%のHPLC分析収率を得られた (Figure 2)。

**Table 1.** Synthesis of a 4'-thiothymidine (4ST) by the rapid trapping of methyl iodide with 5-tributylstannyl-4'-thio-2'-deoxyuridine (4ST-Sn)

entry <sup>a</sup>	equiv of P( <i>o</i> -tolyl) <sub>3</sub>	Cu(I)/base, equiv	solvent	yield of 4ST <sup>b</sup> (%)		
				60°C	80°C	130°C
1	4	none	DMF	—	—	30
2	32	CuBr/CsF, 2/5	DMF	40	25	—
3	32	CuBr/CsF, 10/25	DMF	64	83	—
4	32	CuBr/CsF, 10/25	NMP	60	—	—
5	4	CuCl/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 2/5	DMF	—	78	—
6	16	CuCl/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 2/5	DMF	—	94	—
7	32	CuCl/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 2/5	DMF	83	98	—

<sup>a</sup> Reaction was carried out with 25 equiv of 4ST-Sn and 1 equiv of Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> relative to methyl iodide (1 μmol). <sup>b</sup> The yields were determined by HPLC analysis based on CH<sub>3</sub>I consumption using acridine as an internal standard.



(b) Figure 2. (a) Synthesis of 4'-[methyl-<sup>11</sup>C]thiothymidine, (b) HPLC analytical chart of reaction mixture for synthesis 4'-[methyl-<sup>11</sup>C]thiothymidine.

[<sup>11</sup>C]チオチミジンの標識反応終了後、HPLC精製 (Figure 3.)、減圧濃縮、調剤など工程を経て、高放射能かつ高品質のPETトレーサー [<sup>11</sup>C]チオチミジンを得られた (放射能 3.8 GBq、化学純度 > 98% 以上、放射性純度 > 99.5% 以上、比放射能 89 ~ 200 GBq/μmol)。

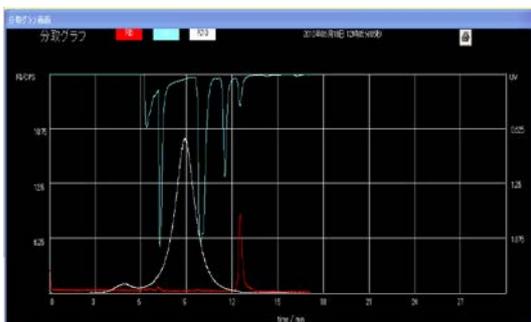


Figure 3. HPLC preparative chart for PET tracer 4'-[methyl-<sup>11</sup>C]thiothymidine. HPLC preparative conditions: Column: Gemini 5C18, 21.2Øx250mm, Guard: 21.2 Ø x50mm; Eluent: Acetonitrile/Buffer (0.1M NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)=7/93 (v/v); Flow: 9.9mL/min; UV detection at 270 nm. Total synthesis time: 42 min; Product Radioactivity: 3.8 GBq; Specific radioactivity: 89~200 GBq/mmol; Chemical purity ~98%, Radiation purity > 99.5%

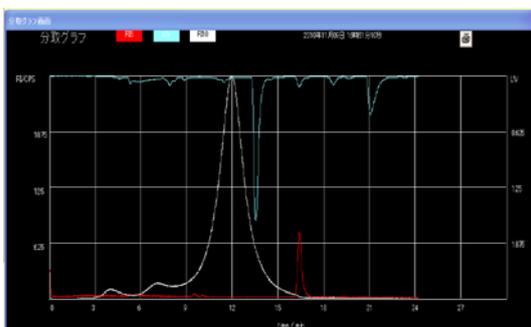
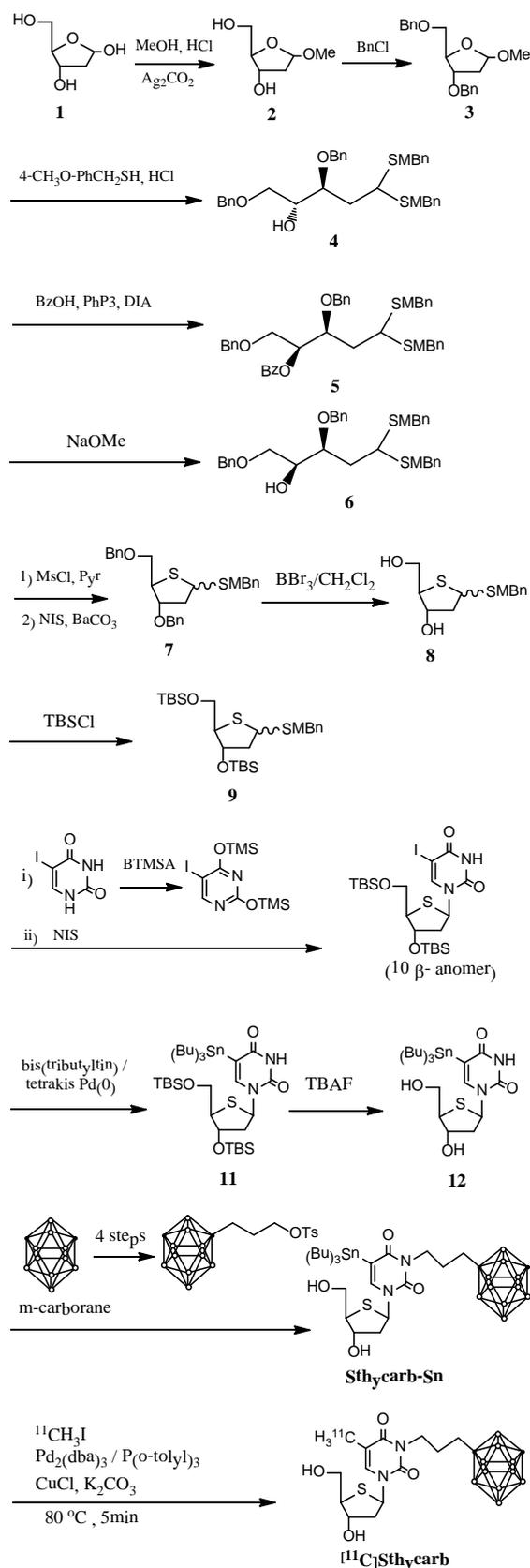


Figure 4. HPLC preparative chart for PET tracer [<sup>11</sup>C]Sthycarb. HPLC preparative conditions: Column: 5C18 AR-II, 20 Øx250mm; Eluent: 53.2% Acetonitrile; Flow: 9.9mL/min; UV detection at 270 nm. Total synthesis time: 42min; Product Radioactivity: 3.0GBq, Specific Radioactivity: 68~123 GBq/mmol; Chemical purity ~97%, Radiation purity > 99.5%



Scheme 1. Synthesis of [<sup>11</sup>C]Sthycarb

4) ゲスト分子カボラン構造にC-11標識ユニットを導入し、[<sup>11</sup>C]Thycarb, [<sup>11</sup>C]Sthycarb など数類

ゲストPETトレーサーを設計し合成した。ゲストPETトレーサー $^{11}\text{C}$ SThycarbの合成方法はScheme 1 に示された。標識反応終了後、HPLC精製 (Figure 4.)、減圧濃縮、調剤など工程を経て、高放射能かつ高品質のゲストPETトレーサー $^{11}\text{C}$ SThycarbを得られた (放射能 3.0 GBq、化学純度 > 97% 以上、放射性純度 > 99.5% 以上、比放射能 68 ~ 123 GBq/ $\mu\text{mol}$ )。

5) 以上できたホスト・ナノ粒子PAMAM-CDとゲストPETトレーサー $^{11}\text{C}$ Thycarb、 $^{11}\text{C}$ SThycarbなどを組み合わせてホスト・ナノ粒子—ゲストPETトレーサー・システムを構築できた (Figure 5.)

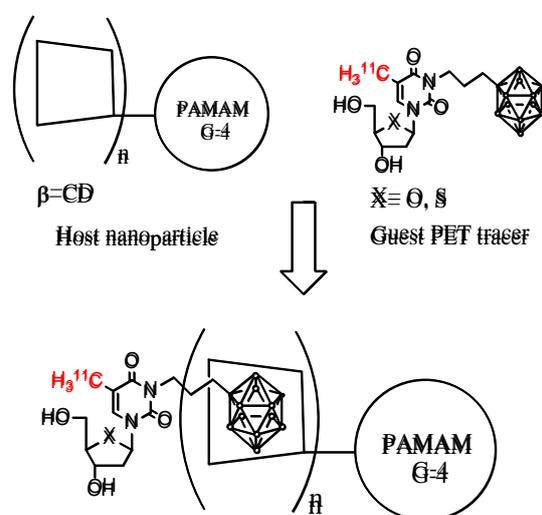


Figure 5. Representative host nanoparticle-guest PET tracer system.

該機能性ホスト・ナノ粒子—ゲストPETトレーサー・システムは腫瘍超高感度のイメージング、画像誘導治療及び癌治療薬開発への応用が期待できる。

#### 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 1 件)

① Koyama H., Zhang Z., Suzuki M., et al. Highly efficient syntheses of [methyl- $^{11}\text{C}$ ] thymidine and its analogue 4'-[methyl- $^{11}\text{C}$ ] thiothymidine as nucleoside PET probes for cancer cell proliferation by Pd<sup>0</sup>-mediated rapid C-[ $^{11}\text{C}$ ] methylation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2011,

9: 4287-4294. (査読有り)

[学会発表] (計 2 件)

① Koyama H., Zhang Z., Suzuki M. et al. High-yield practical synthesis of [methyl- $^{11}\text{C}$ ] thymidine and its stable analogue 4'-[methyl- $^{11}\text{C}$ ] thiothymidine by Pd<sup>0</sup>-mediated rapid C-[ $^{11}\text{C}$ ] methylation. 2010 world Molecular Imaging Congress. Sep. 9, 2010, Kyoto.

② Koyama H., Zhang Z., Suzuki M. et al. Efficient syntheses of [methyl- $^{11}\text{C}$ ] thymidine and its stable analogue 4'-[methyl- $^{11}\text{C}$ ] thiothymidine based on the Pd<sup>0</sup>-mediated rapid C-[ $^{11}\text{C}$ ] methylations. Pacificchem 2010 Congress, Dec.16, 2010, Honolulu, Hawaii.

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

張 周恩 (ZHANG ZHOUEN)

独立行政法人理化学研究所・分子イメージング創薬化学研究チーム・研究員

00416207