

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 15 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791214

研究課題名（和文）新規 F-18 標識合成法の開発とそれを活用する [F-18]フルオロアミノ酸の合成

研究課題名（英文）New labeling method with F-18 and synthesis of [F-18]fluoro amino acid

研究代表者

有澤 哲 (ARISAWA TETSU)

横浜市立大学・医学研究科・特任助教

研究者番号：30508338

研究成果の概要（和文）：近年、陽電子断層撮影(PET)は、臨床診断、前臨床研究において、広く活用されるようになりつつあるが、PET 薬剤の標識合成法は、通常の薬剤合成とは異なり、特殊な条件がいくつも存在し、その合成化学的手法が限られている。申請者は、有機合成化学の立場から新規な ^{18}F 標識方法を開発し、アミノ酸の汎用的標識合成法として、アミノ酸 α 位の [^{18}F]フッ素化手法の開発を目指し、研究を行った。

研究成果の概要（英文）：In recent days, positron emission tomography (PET) has been developed in clinical diagnosis or preclinical studies. However, synthesis of PET tracer is not applicable to normal chemical synthetic strategy. This project aimed to development of novel F-18 labeling method and synthesis of [F-18]fluoro amino acid as PET tracer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線医学

キーワード：PET、有機化学、F-18

1. 研究開始当初の背景

近年、陽電子断層撮影 (Positron Emission Tomography、以下 PET) は、撮影装置の進化と、様々な放射性薬剤の開発により、臨床診断あるいは臨床の基礎研究のツールとして、広く活用されるようになりつつある。しかし、その重要な鍵となる放

射性薬剤の合成・製造は必ずしも容易ではなく、専門の化学知識を有する研究者の果たす役割は極めて大きい。合成有機化学は近年発展めざましく、創薬、材料、化学工業など多岐にわたって活用されているが、必ずしも目的とする化合物を自由自在に合成できるわけではない。とりわけ PET に

必要不可欠な放射性薬剤は、短寿命の放射性元素を迅速に導入し、被曝することなく合成する必要があり、従来の合成有機化学にはなかったハードルが存在する。そのため、有機合成化学専門の研究者による新たな迅速合成反応、合成プロトコルの開発が強く望まれている。

PET に用いられる放射性核種には数種類あり、 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ga などが挙げられる。 ^{11}C は半減期 20 分と短い、対象化合物の炭素骨格に埋め込めば、同一の構造を持つ標識体を得られるという利点がある。しかしながら、そうした手法は容易ではなく、 ^{11}C を用いる標識合成のほとんどは $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ もしくは $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$ を用いる水酸基あるいはアミノ基のメチル化反応によるものである。一方、 ^{13}N , ^{15}O は、半減期がそれぞれ 10 分、2 分とさらに短いため、合成を行う上でも薬物動態を知る上でもその利用は難しい。これらに対し、 ^{18}F , ^{68}Ga は半減期が 110 分、68 分とやや長く、その有用性に着目されている。ただし、 ^{68}Ga は標識の際には、錯形成のためのリガンドを導入する必要があるため、本来の分子構造からの変化が大きいという欠点がある。 ^{18}F は分子内にうまく導入できれば、立体的にも小さく、半減期も 2 時間弱と扱いやすいため、PET 標識核種として優れている。しかし、 ^{11}C による標識と同様、 ^{18}F の導入方法は限られている。一つは、 ^{18}F イオンを用いる求核置換反応を利用するものである。すなわち、 KF のカリウムイオンを Kryptofix® で捕捉させ、 F^- イオンの求核性を高め、 OTf などの脱離基と求核置換反応

させるものである。あるいは、芳香環上のアルキルスズや、アンモニウム塩とのイプソ置換反応により導入する方法も多く報告されている。いずれの標識反応も現実的ではあるが、標識部位・条件が限られ、発展性がない。本研究では、新たな形式の ^{18}F 標識反応を開拓し、さらにそれを用いる新規な PET 薬剤の探索を行うこととした。

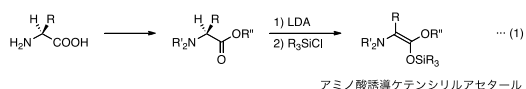
2. 研究の目的

陽電子断層撮影 (PET) は、臨床診断、前臨床研究において、広く活用されるようになりつつある。しかし、PET 薬剤の標識合成法は手法が限られており、発展性に欠けている。申請者は有機合成化学の立場から新規な ^{18}F 標識方法を開発し、アミノ酸の汎用的標識合成法として、アミノ酸 α 位の $[^{18}\text{F}]$ フッ素化手法の開発を行い、これを活用してアミノ酸 PET 薬剤、ペプチド PET 薬剤の探索に広く応用・活用することを目指した。具体的には、様々なアミノ酸を ^{18}F 標識できる汎用的標識方法の開発を目指す。これまでも PET 核種によるアミノ酸の標識は数例行われているが、アミノ酸に含まれる芳香環上に放射性同位元素を導入するケースが多かった。申請者はアミノ酸の α 位に ^{18}F 原子を汎用的に導入可能な方法を開発することを目標とした。 α 位にうまく導入することができれば、基本的なアミノ酸の構造・性質を大きく損なうことなく、標識できるものと期待できる。さらに、こうしたアミノ酸をペプチド鎖内にうまく組み込むことができれば、新たなペプ

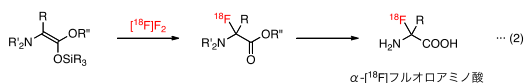
チド・タンパクの PET 薬剤へ発展・応用できるものと期待した。

3. 研究の方法

本研究では α -[^{18}F]フルオロアミノ酸の新規合成法を目指す。その具体的な合成戦略は、アミノ酸から誘導されるケテンシリルアセタールに [^{18}F]F $_2$ を作用させ、 α -[^{18}F]フルオロアミノ酸を得るというものである。すなわち、まず、アミノ酸の官能基を保護し、カルボキシル基をエステル化する (式 1)。これに LDA 等の強塩基を作用させ、生じるリチウムエノラートをシリル基で押さえ、ケテンシリルアセタールを得る。これに [^{18}F]F $_2$ ガスを作用させると、シリル基が除去されながらアミノ酸の α 位に F 原子が導入されるというものである。フッ素化の前あるいは後で保護基を除去すれば α -[^{18}F]フルオロアミノ酸が得られると考えた (式 2)。



アミノ酸誘導ケテンシリルアセタール



α -[^{18}F]フルオロアミノ酸

なお、これらのケテンシリルアセタールの合成については、グリシンから誘導されるケテンシリルアセタールについては報告例がある。また、ケテンシリルアセタールにフッ素ガスを作用させ、カルボニルの α 位をフッ素化する手法についても報告例がある。

まずカルボン酸エステルをシリルエノールエーテル化し、これに放射性でない F $_2$

ガス (以下、非放射性を Cold、放射性を Hot という) を作用させ、 α -フルオロカルボニル化合物の反応を検討することとした。この検討に続いて、単純なアミノ酸であるグリシンやアラニンの標識反応を検討する。

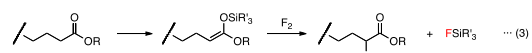
Cold F $_2$ ガスによる検討が進み次第、[^{18}F]F $_2$ ガスによる Hot 標識の検討を行う。申請者の所属する横浜市立大学放射線医学講座は、IBA 社製サイクロトロン Cyclone 18/9 を保有しており、臨床用の PET 薬剤を院内製造していると同時に、研究開発用にも使用している。また、Hot 合成の際には、被爆を避けるために必須な自動合成装置も数台保有しており、設備面で研究環境がある程度整っている。また、[^{18}F]F $_2$ ガスを製造するためには、専用の Ne ターゲットが必要となるが、これにも対応している。

4. 研究成果

近年、陽電子断層撮影 (PET) は、臨床診断、前臨床研究において、広く活用されるようになりつつある。しかし、PET 薬剤の標識合成法は、通常の薬剤合成とは異なり、特殊な条件がいくつも存在する。すなわち、サイクロトロン等による放射性同位元素の製造、PET に使用される放射性同位元素の短い半減期、合成者の被曝量のコントロールなどである。こういった条件から、その合成化学的手法が限られるとともに、その研究開発環境にも大きな制約があるため、発展性に乏しいのが現状である。申請者は、幸いにして、

横浜市立大学附属病院所属のサイクロトロン、及びホットラボを活用できる環境下にある。これを活かして、有機合成化学の立場から新規な¹⁸F標識方法を開発し、アミノ酸の汎用的標識合成法として、アミノ酸α位の[¹⁸F]フッ素化手法の開発を目指し、研究を行ってきた。

本研究では、基盤となるケテンシリルアセタール誘導体の合成法の検討に先立ち、まずカルボン酸エステルをシリルエノールエーテル化し、これに放射性でない(cold)F₂ガスを作用させ、α-フルオロカルボニル化合物の反応を検討した。



この検討により、F₂ガスとシリルエノールエーテルとの反応性を詳しく調べるとともに、最終的な反応条件にある程度が目処をつけることができた。続いてシリルエノールエーテルとの[¹⁸F]F₂ガスとのHOT実験による標識反応の検討も実施している。その一方で、次のステップとして、アミノ酸誘導ケテンシリルアセタール誘導体合成の検討も行っている。すなわち、アミノ酸等のカルボキシル基をエステル化した後、強塩基によるエノール化、続くシリル基による保護により、ケテンシリルアセタール誘導体へ変換する手法の検討を行っている。現在、以上の検討事項については進行中であり、これまでの実験結果をもとに、さらに詳しく検討を行なっていく予定である。続くF₂ガスとの反応条件についても、シリルエノールエーテルとの反応検討を基盤とし

て、種々検討を行なっていき、そうした条件が確立した後に、放射性同位元素である¹⁸Fを含むF₂ガスとの反応を検討し、放射性標識誘導体の合成法を開拓していく予定である。こうした反応条件が煮詰まり、最終的には、いろいろなアミノ酸のα-フルオロ誘導体を合成し、PET薬剤研究へと発展させていきたい。

引き続き申請者は自身の専門である有機合成化学の知識・技術を最大限に生かし、合成化学の立場からのアプローチで研究を推進していく予定である。

上述の研究状況によるが、合成方法の確立後は、完了次第、動物へ投与し、オートラジオグラフィあるいはPET撮影などにより、合成できたアミノ酸の基本的な薬物動態を調べていきたい。また、その一方で合成的観点から、花天市立アセタールとF₂ガスとの立体選択的な反応をも検討し、この合成法の最大の課題となるであろう、光学活性なα-フルオロアミノ酸の合成方法の開拓に進む計画である。

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)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有澤 哲 (ARISAWA TETSU)

横浜市立大学・医学研究科・特任助教

研究者番号：30508338

(2) 研究分担者 ()

研究者番号 :

(3) 連携研究者 ()

研究者番号 :