

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401
研究種目：若手研究（B）
研究期間：2011～2012
課題番号：23791420
研究課題名（和文） C-11 標識薬剤合成における最適合成法および最適合成条件の検討
研究課題名（英文） Optimization of synthesis methods and synthesis condition in C-11 labeling
研究代表者 金井 泰和 (KANAI YASUKAZU) 大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座助教 研究者番号：60397643

研究成果の概要（和文）：本研究において、申請者は炭素 11 標識 PET 用薬剤の合成方法について検討を行った。合成法は、気相法と液相法、バブリング法と液相法およびバブリング法とオンカラム法の合成を比較し、最終的に得られる放射エネルギー、比放射能、合成時間等を比較し、それぞれの合成方法の特徴を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：In this study, I have investigated about synthesis methods of Carbon-11 labeled PET ligand. I have revealed feature of each synthesis method by confirming radioactivity of final products, specific activity synthesis method and so on with compare gas phase reaction and liquid phase reaction, bubbling method and liquid phase reaction or bubbling method and on-column methods

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：PET、標識合成、Loop 法、オンカラム法、比放射能

1. 研究開始当初の背景

PET 診断で用いられるポジトロン核種は、超小型サイクロトロンで製造される炭素-11(半減期: 20.4 分)、窒素-14(半減期: 9.97 分)、酸素-15(半減期: 2.07 分)およびフッ素-18(半減期: 109.7 分)などが汎用されている。中でも炭素-11 は炭素自身が生体物質を構成するのには不可欠であることや半減期が適当なことからフッ素-18 と並び、PET 用放射性医薬品の核種として汎用されている。

炭素-11 は通常、窒素-14 をターゲット物質としてサイクロトロンにて陽子を照射することにより製造され、炭素-11 で標識された二酸化炭素 ($^{11}\text{C-CO}_2$) もしくはメタン ($^{11}\text{C-CH}_4$) として回収される。この $^{11}\text{C-CO}_2$ もしくは $^{11}\text{C-CH}_4$ を出発原料に炭素-11 標識ヨウ化メチル ($^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$)、炭素-11 標識ホスゲン ($^{11}\text{C-COCl}_2$) および炭素-11 標識シアン

($^{11}\text{C-HCN}$) などに変換され、さらにこれらを標識基質として放射性医薬品が合成される。

標識基質としては、その合成方法の簡便さや信頼性の高さ、また応用できる対象が多いことから炭素-11 標識放射性医薬品の合成には $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$ を使うことがひじょうに多い。また、近年ではこの $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$ を加熱した銀トリフレートカラムを通すだけで合成でき、より反応性の高いメチルトリフレート ($^{11}\text{C-CH}_3\text{OTf}$) も汎用されだしている。これらの $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$ もしくは $^{11}\text{C-CH}_3\text{OTf}$ を標識基質として炭素-11 標識放射性医薬品を合成する方法はいくつか存在する(図 1 参照)。一般的にもっとも多く使われているのが、 $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$ もしくは $^{11}\text{C-CH}_3\text{OTf}$ を前駆物質が溶解している反応液にバブリングさせる、通称液相法(バブリング法)である。その他にも近年、国内では東北大学で開発されたごく微

量の反応液をテフゼルなどをループ状にしたチューブ内に導入し、ここで $^{11}\text{C}\text{-CH}_3\text{OTf}$ などと反応される通称ループ法、また、一部の放射性医薬品で応用が可能なカートリッジカラムなどで反応させるオンカラム法などがある。ループ法やオンカラム法は有益な合成方法であると考えられるが、しかし、それぞれの合成方法の特徴は一長一短であり、どの放射性医薬品の合成にどの合成方法を使用するかは、合成を行っている施設などで異なっており系統的な報告はあまり見られない。例えば、 $^{11}\text{C}\text{-PBR28}$ の合成方法はループ法による合成方法は報告されているが、液相法での合成に関する報告はなかった。また、 $^{11}\text{C}\text{-flumazenil}$ は液相法での合成は世界中で行われており、多数の報告があるが、ループ法での報告はない。通常、新規放射性医薬品の開発では、既存の合成手法を流用しその最適化までは考慮されていない。

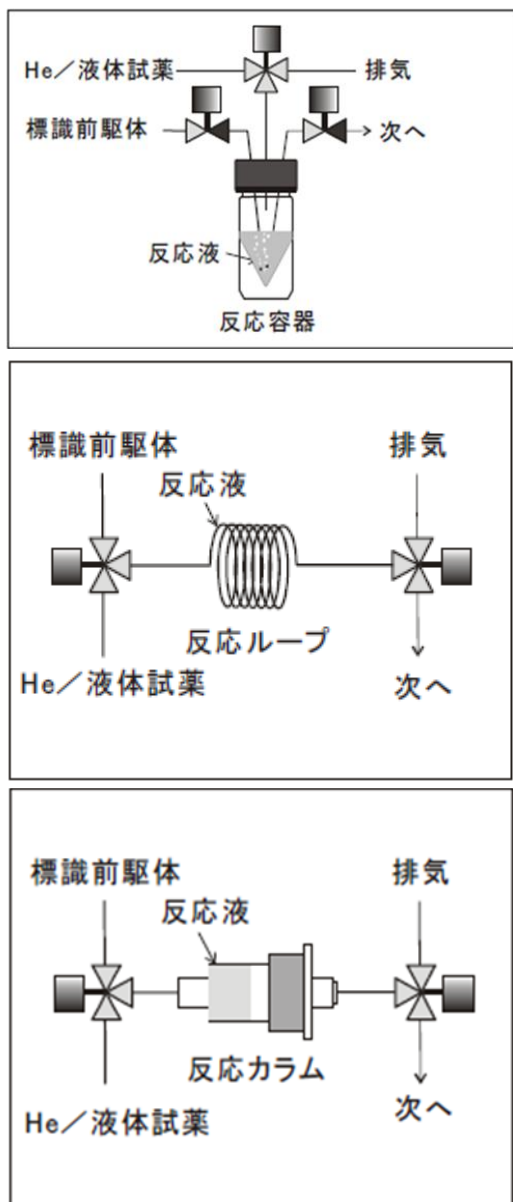


図 1：各合成方法の図
(上:液相法、中:ループ法、下:オンカラム法)
(PET 用放射性薬剤の製造および品質管理
第 3 版 PET 化学ワークショップ編 より
転載)

2. 研究の目的

申請者は、有用性が高いと期待されている放射性医薬品について、複数の方法で合成を行い、どの合成方法で合成すれば最良の結果になるかを検討する。また、これら薬剤で既に合成方法が報告されているものでも、同じ合成方法で使用する前駆体量を減らすことが出来れば経済的に有用である。また、精製に用いる HPLC 分離条件(溶媒やカラムの選択など)を工夫することにより、溶出時間の短縮や溶媒留去時間を短縮することにより、合成時間を短縮できる可能性がある。さらには臨床使用を考慮した際には、反応溶媒や HPLC 分離溶媒を安全(毒性が低い)なものを使う、また、使用量を少なくすることでより安全な最終製剤が得られる。これは環境に対する負荷の減少にもつながる。このように既に報告されている合成方法でも、さらに詳細な合成条件の最適化を行い、良好な結果が得られるかを検討する。申請者の目標とする最良の結果とは、ただ単に得られる放射エネルギーや比放射能が高いというだけではなく、臨床使用も可能なレベル(十分な放射エネルギーと品質)での合成方法を開発することである。

また、一般的には多くの施設では ^{11}C 標識合成には液相法での合成が主流であり、 $^{11}\text{C}\text{-PBR28}$ のようにループ法での合成しか報告されていないものを液相法による合成方法を開発することで多くの施設で応用が可能になる。つまり、本研究の結果を広く社会に還元できる。

以上のように申請者は、各放射性医薬品に対してそれぞれ方法による合成法を開発もしくは再検討し、最適化する。そして、得られた結果を比較し、それぞれの放射性医薬品に最適で臨床使用が可能なレベルで合成できる合成条件を見出すことを目標にする。

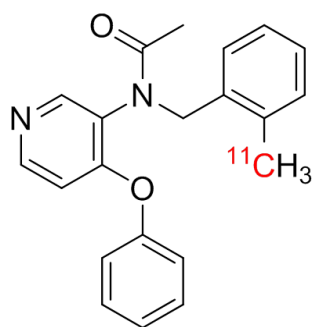
3. 研究の方法

申請者は研究期間内に有用性が高いと報告されている PET 用放射性医薬品について合成方法を検討した。標識合成について系統的な検討を行った対象放射性医薬品は以下の通り。

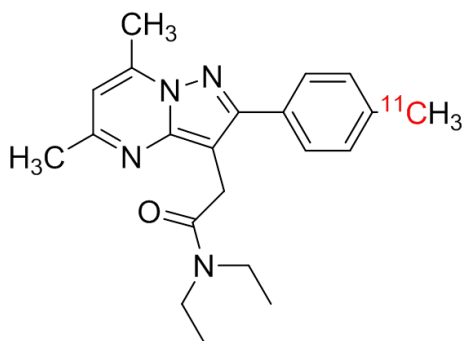
1) $^{11}\text{C}\text{-PBR28}$ 、2) $^{11}\text{C}\text{-Methionine}$ 、3) $^{11}\text{C}\text{-DPA 713}$ 、の 3 つの薬剤について、以下の合成方法で合成する。

1) 液相法による標識合成、2) ループ法による標識合成、3) オンカラム法による標識合成

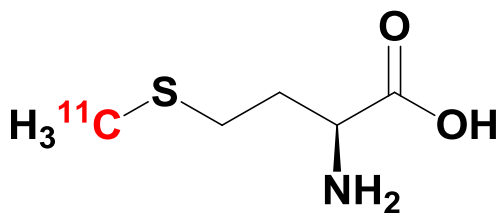
また、以上の3つの合成方法に対して、標識化剤として $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{OTf}$ による合成を検討した。それぞれの薬剤に対する各合成方法においては、アルカリや前駆体などの試薬、反応条件などを検討する。



^{11}C -PBR28



^{11}C -DPA713

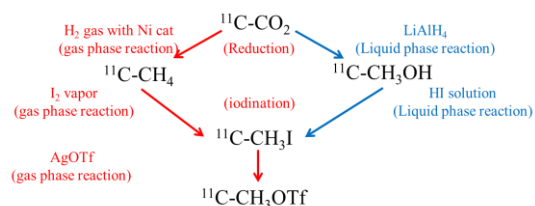


^{11}C -Methionine

(1) ^{11}C -DPA713 合成を用いた気相法と液相法合成法の比較

^{11}C -DPA713 合成において気相法合成と液相法合成による $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{OTf}$ の違いを検討した。

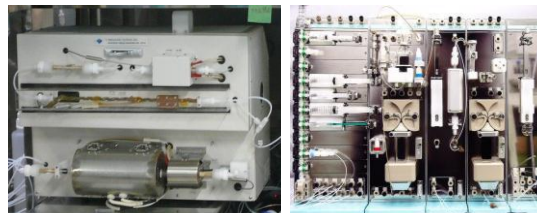
検討方法は、 $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{OTf}$ ($^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{I}$)の合成において、 $^{11}\text{C}-\text{CO}_2$ の還元で水素化リチウムアルミニウム (LiAlH_4)を用いる方法(液相法)と水素ガスを用いる方法(気相法)を比較した(下図参照)。



両合成法において、最終的な放射能量(放射化学的収率)や比放射能、合成の簡便さな

どを比較した。

合成装置は液相法ではUG-M1のみを気相法ではUG-M1と気相法ヨウ化メチル合成装置の組み合わせにて合成を行った。



左:気相法合成装置、右:UG-M1 合成装置

(2) ^{11}C -PBR28 を用いたループ合成法と液相法合成法の比較

^{11}C -PBR28の合成において、ループ合成法と液相法合成について検討を行った。標識前駆体に $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{OTf}$ を用い、それぞれ前駆体との反応をループ法と液相法により合成した。

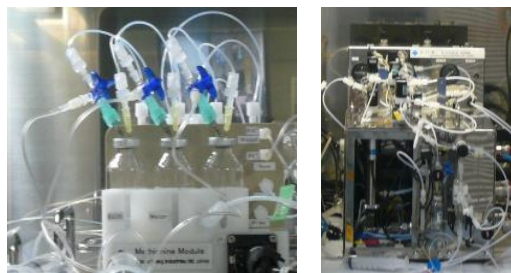
両合成法において、最終的な放射能量(放射化学的収率)や比放射能、合成の簡便さなどを比較した。

(3) ^{11}C -methionine を用いたオンカラム法と液相法の比較

^{11}C -methionineの合成において、オンカラム法と液相法について検討を行った。

両合成法において、最終的な放射能量(放射化学的収率)や合成の簡便さなどを比較した。

合成装置はオンカラム法では気相法ヨウ化メチル合成装置とメチオニンミニチュアモジュールの組み合わせにて合成を行い、液相法ではC-II-B合成装置を用いて合成を行った。



両合成法において、最終的な放射能量(放射化学的収率)や比放射能、合成の簡便さなどを比較した。

4. 研究成果

申請者は、以下の検討を行った。

(1) ^{11}C -DPA713 を用いた気相法および液相法による $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{OTf}$ 合成の検討

^{11}C -DPA713 を用いた気相法および液相法による $^{11}\text{C}-\text{CH}_3\text{OTf}$ 合成の検討の結果、以下の表

のような結果を得た。

	液相法	気相法
合成時間	30 min	30 min
放射エネルギー	1.5 GBq	1.3 GBq
比放射能 (GBq/μmol)	20.8	18.7
簡便さ	△	◎

気相法と液相法による ^{11}C - CH_3OTf 合成法を比較した結果、大きな違いは確認できなかった。合成の簡便さは液状試薬を用いない気相法の方が簡便であることを確認した。

(2) ^{11}C -PBR28 を用いたループ合成法とバブリング合成法の比較

^{11}C -PBR28 を用いたループ合成法とバブリング合成法を比較した結果、以下の表のような結果を得た。

ループ法と液相法を比較した結果、合成時間はバブリング法の方が短い時間での合成が可能であった。放射エネルギーも液相法の方が多く得られることを確認した。合成の簡便さはループ法の方が優れていた。前駆体使用量はループ法の方が少ないことを確認した。

	液相法	Loop法
合成時間	30 min	35 min
放射エネルギー	1.2 GBq	0.6 GBq
比放射能 (GBq/μmol)	50.7	56.5
簡便さ	△	◎
前駆体使用量	0.1 mg	0.05 mg

	液相法	オンカラム法
合成時間	22 min	15 min
放射エネルギー	9.7 GBq	4 GBq
簡便さ	△	◎
前駆体使用量	5 mg	< 0.05 mg

(3) ^{11}C -methionine を用いたオンカラム法と液相法の比較

^{11}C -methionine を用いたオンカラム法と液相法を比較した結果、以下の表のような結果を得た。

合成時間はオンカラム法の方が短いことを確認した。放射エネルギーは液相法の方が高いことを確認した。また、前駆体使用量はオンカラム法の方が少ないことを確認した。

以上のように、本研究により、それぞれの合成法の特徴を明らかにした。

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)

[学会発表] (計 1 件)

Comparison of ^{11}C labeling methods, Kanai Yasukazu, Watabe Hiroshi, Naka Sadahiro, Miyake Yoshinori, Kato Hiroki, Isohashi Kayako, Shimosegawa Eku, Hatazawa Jun. International Symposium on Radiopharmaceutical Science 2013. May 12-17, Jeju, South Korea.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金井 泰和 (KANAI YASUKAZU)

大阪大学・大学院医学系研究科 寄附講座 助教

研究者番号 : 60397643

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :