

平成 24 年度 医用原子力技術研究振興財団 研究助成 成果報告書

[研究テーマ]

中性子捕捉療法適応拡大を目的とした ^{18}F -BPA PET 合成の簡易化および適応の検討

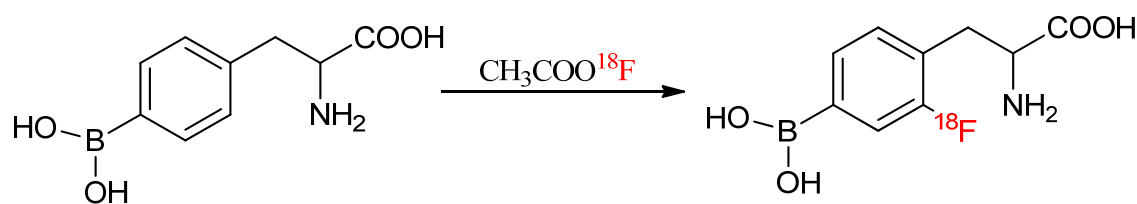
大阪大学大学院医学系研究科 金井 泰和

《研究目的》

フッ素-18 標識ボロノフルオロフェニルアラニン(以下、 ^{18}F -FBPA)は、腫瘍に対する中性子捕捉療法(以下、BNCT)で用いられるボロノフェニルアラニンの腫瘍への集積性を Positron Emission Tomography(以下、PET)により計測するための有益な放射性薬剤である。 ^{18}F -FBPA は日本国内の PET 施設においても数カ所で合成されているが、特殊な合成装置が必要であり、合成できる施設が限られている。また、現在の合成方法は ^{18}F - F_2 ガスから合成されているが(Scheme 1 参照)、この方法では 1 回の合成で得られる放射エネルギーや製剤の比放射能が著しく低い。そのため、現在の PET 検査において最も汎用されている ^{18}F -FDG などと比べて、1 回の合成で検査可能な人数がかなり少なくなる。

BNCT はこれまでもいくつかの腫瘍に対する治療法として、被験者への負担が少なく、副作用の少ない治療法として注目を集めていたが、近年、中性子源としてサイクロトロンを用いる方法が開発され、今後はさらに広がりを見せるものと考えられる。日本国内でも数施設において BNCT 施設の建設が始まっている。

^{18}F -FBPA は BNCT の適応の可否を判定する場合に汎用されており、BNCT の拡大に伴い、 ^{18}F -FBPA PET 検査の拡大も必要になると考えられる。



(Scheme 1: ^{18}F - F_2 ガスからの ^{18}F -FBPA 合成法)

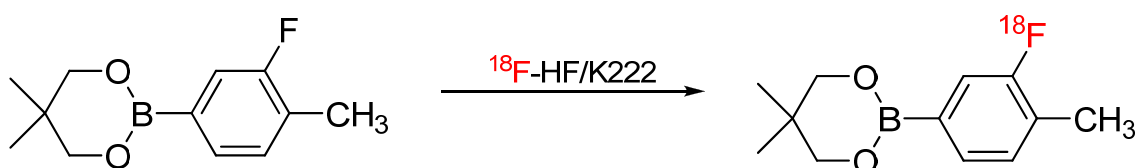
そこで申請者は既存の PET 施設でも合成が容易で、高い放射エネルギーと比放射能が得られる ^{18}F -FBPA の合成法の確立を計画した。

【方法】

同位体交換法による合成法の開発

^{18}F -FBPA の新合成法としてこれまでの ^{18}F - F_2 gas に変わり、得られる放射エネルギーおよび比放射能が飛躍的に改善できると予想される ^{18}F -HF から合成を進める反応について検討を行った。まず ^{18}F -FBPA の中間体となる化合物の合成を検討した。中間体は、合成後、アルデヒド基を伸長することにより、FBPA を合成することが可能である。Scheme 2 に示すように、ホウ素に保護基を導入した前駆体の芳香環上のフッ素原子を放射性的 ^{18}F で置換する同位体交換による合成を検討した。

本研究においては、反応溶媒(ジメチルスルホキシドおよびアセトニトリル)、反応温度および反応時間について検討した。

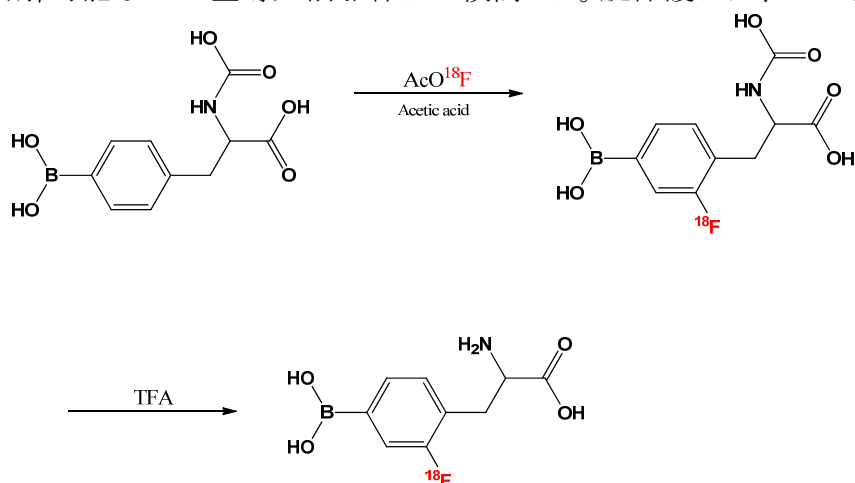


(Scheme 2: 同位体交換法による合成法)

^{18}F - F_2 gas からの合成による収率改善の検討

^{18}F -FBPA の合成収率の改善を目標として、これまでの合成法である、 ^{18}F - F_2 gas からの合成について、標識前駆体を変更し合成を検討した(Scheme 3)。

現在、一般的に用いられている ^{18}F -FBPA 合成における放射化学的収率 30%程度である。現在の方法で用いられる前駆体は強酸あるトリフルオロ酢酸(TFA)にしか溶解せず、TFA が標識率等へ悪影響を及ぼしている可能性が考えられたため、アセトンや酢酸にも溶解可能な Boc 基導入前駆体にて検討した。脱保護には、TFA を用いた。



(Scheme 3: 前駆体を変更した ^{18}F - F_2 gas からの合成法)

【結果】

同位体交換法による合成法の開発

これまで、反応溶媒にアセトニトリルおよびジメチルスルホキシドを用い、反応時間および反応温度について検討を行った。全ての場合において、放射化学的収率は 5 % 以下であり、同位体交換による反応がほとんど進行していなかった。

$^{18}\text{F-F}_2$ gas からの合成による収率改善の検討

Scheme 3 に示す方法により合成した結果、 $^{18}\text{F-FBPA}$ の放射化学的収率は平均 17 % であった。これまで我々のグループで得られている一般的な合成方法での平均放射化学的収率は約 35 % であり、放射化学的収率の改善には至っていない。

【まとめ・考察】

今回の研究において、 $^{18}\text{F-FBPA}$ の放射化学的収率等の改善を主な目的として、2 つの合成法の検討を行った。

同位体交換法による合成法の開発においては、今回の研究期間で得られた結果は、所期の目的を達成することは出来なかった。しかし、類似化合物の合成についての文献報告(*Journal of Fluorine Chemistry* 128 (2007) 1461–1468)によれば、70 % 程度の放射化学的収率が期待できると考えられる。今回の研究では、良好な結果が得られていないが、合成条件を最適化することにより放射化学的収率の大幅な改善が見込めるものと考えている。

$^{18}\text{F-F}_2$ gas からの合成による収率改善の検討においても、今回の研究期間内に放射化学的収率の改善を見ることは出来なかった。しかし、今回の研究から新たに開発した前駆体を用いることにより、溶媒に酢酸を用いた反応が可能になった。これにより強酸である TFA の使用を避けることができ、今後の検討に有用な結果であると思われる。今回の放射化学的収率の低さの原因としては、中間体合成段階において副反応が起こっているためであると推察している。今後、合成条件や導入する保護基を最適化することにより、放射化学的収率を改善できるものと考えている。

以上のように、今回の研究期間では目標とした結果を得ることが出来なかったがこれまでの結果を活かし、今後も研究を継続させ、高い放射化学的収率を得られる簡便で汎用性の高い $^{18}\text{F-FBPA}$ の新たな合成法を確立し、BNCT の拡大に貢献したいと考えている。