

# PET 標識薬剤合成の研究

医学医療系 研究員 徳田 安則

## 1. はじめに

近年、陽電子放出断層画像法（PET）はサイクロトロンで製造される $^{11}\text{C}$  や $^{18}\text{F}$  などの短半減期のポジトロン放出核種を小分子への標識に利用することで急速に発展してきている。

$^{11}\text{C}$  は生体を構成する有機化合物の骨格となる元素の放射性同位体であり、多くの化合物の標識が可能であり、幅広く利用されている。 $^{11}\text{C}$  標識では $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  や $^{11}\text{CH}_3\text{OTf}$  を標識中間体として用いられることが多く、現在では自動合成装置で簡便に製造可能となっている。しかし、半減期が約20分と短く1ロットの製造薬剤で多人数のPET検査などに制約がある。一方、 $^{18}\text{F}$  もまた幅広く利用されており、 $^{18}\text{F}_2$  を利用した求電子置換反応や $^{18}\text{F}^-$  の求核置換反応が行われている。 $^{18}\text{F}$  は $^{11}\text{C}$  に比べ半減期が約110分と長いことから、ある程度の多段階反応にも利用することが可能であるだけでなく、1ロットで製造した薬剤で多人数のPET検査が可能であり、かつ $^{18}\text{F}$ FDGのように薬剤製造拠点からデリバリーも可能なため、その利便性は高い。

## 2. PET 標識薬剤の合成

PET 標識薬剤はサイクロトロンで製造されたポジトロン放出核種を使用し、遮蔽容器（ホットセル）内に設置された自動合成装置により合成される（図1）。作業者が被爆することが無く反応状況を確認できるようにホットセル内には各種センサーや監視用のカメラ等を設置している。本研究で使用する合成装置は多目的標識自動合成装置であり、合成装置内に設置されたユニット（ヨウ化メチル

ユニット、 $^{18}\text{F}$  イオン回収ユニット、反応ユニット、固相抽出ユニット、離精製ユニット、調剤ユニット等）を組み合わせることで様々なPET標識薬剤が合成可能となる。種々の標識薬剤を合成するには、それぞれの合成法や精製法に合わせて合成反応プログラムを組む必要がある。また、必要に応じて装置や反応容器等を改変し使用することで、新しい反応やより最適な合成が可能となる。



図1 自動合成装置

本研究では、高効率で安定性の高いPET標識薬剤合成が可能となるよう調剤ユニット（図2）で使用している調剤用ガラス容器を工作部門にて作製していただき $^{11}\text{C}$ Methionineの合成を行った。既製品（図3左）に比べ、工作部門で作製した調剤用ガラス容器は内容積を大きくし不要なガラス枝

部分を取り除くことで溶媒の濃縮乾固時の突沸等によるロスを軽減するとともに、上部の枝部分の管の内径を大きくすることで使用後のガラス容器の洗浄作業が容易になるよう設計を行った(図3右)。



図2 調剤ユニット

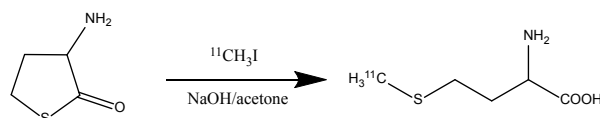


図3 調剤容器 既製品(左)、工作部門作製品(右)

### 3. [<sup>11</sup>C] Methionine の合成

[<sup>11</sup>C]Methionine は [<sup>18</sup>F]FDG ととものがん診断に使用されている PET 標識薬剤の 1 つであり、がんや脳組織において主にタンパク質合成に利用されていることが基礎的臨床研究により示されている。FDG-PET 検査では正常脳組織に高い集積観察される一方、[<sup>11</sup>C]Methionine は正常脳組織への取り込みが少ない。そのため、脳腫瘍の診断において適した薬剤である。

[<sup>11</sup>C]Methionine の合成は CH<sub>3</sub>I を用いた液相法およびオンカラム法と <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>OTf を用いた液相法およびオンカラム法といくつか合成法が報告されている。本研究では CH<sub>3</sub>I を用いた液相法にて合成を行った。その合成法について以下に示す。



サイクロトロンによる <sup>14</sup>N (p, α) <sup>11</sup>C 核反応により製造した <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> を 0.1 M Lithium aluminium hydride/ THF とヨウ化水素酸によって <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>I を合成した後、He ガス気流下で L-Homocysteine thiolactone · HCl/ Acetone 溶液に補足した後 NaOH を加え 110℃ で 5 min 反応させる。反応後 HCl を加え中和し調剤容器へ移送し濃縮乾固させる。製剤化溶液にて溶解しメンブランフィルターにて滅菌濾過し、製剤バイアルに回収する。

製剤化された [<sup>11</sup>C]Methionine は RI 検出器を搭載した Radio-HPLC 等にて純度分析等を行い評価する。

合成は監視用のカメラにて反応容器内の溶液等の状態と PC 画面上にて RI センサー等の各種センサーの値を注視しながら PC のプログラムを操作し行った(図4)。合成中の RI トレンドグラフを図5に示す。合成の結果、20 μ A 10 min の照射で得た <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> を用いた時、既製品の調剤容器(図3左)を使用した場合は、1.06 ± 0.41 GBq 得ることができていた

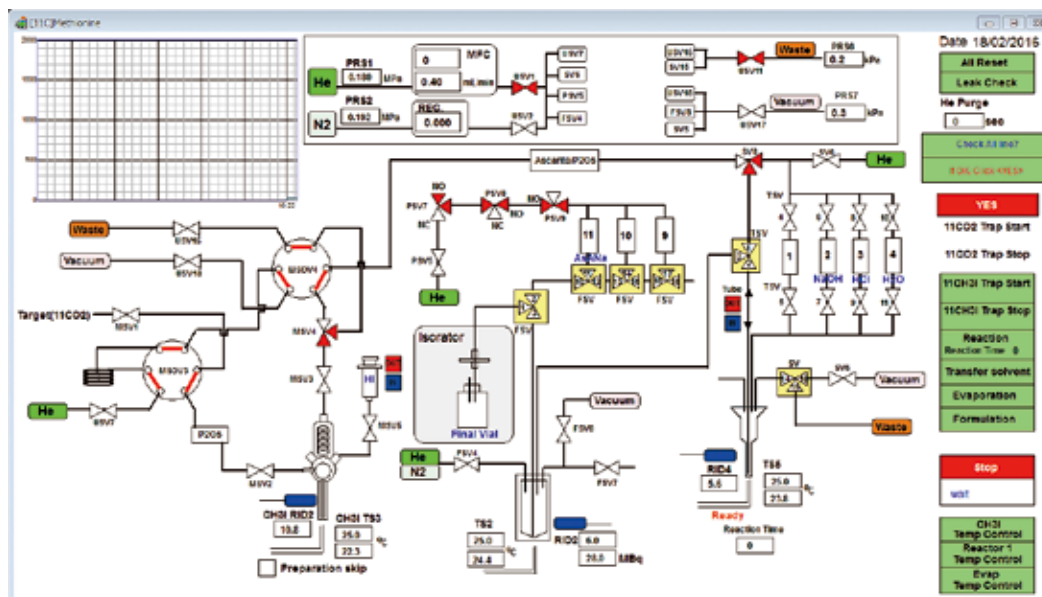


図4 合成プログラム画面

のに対して、工作部門作製品（図3右）を使用した場合には $1.84 \pm 0.10$  GBq と安定した収量の向上を達成することができた。

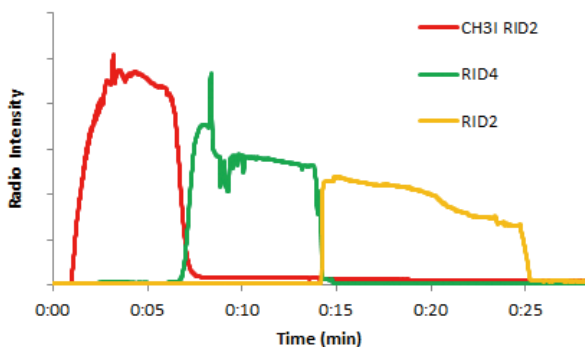


図5 RIトレンドグラフ

### 今後の展開

現在、 $^{11}\text{C}$  だけでなく $^{18}\text{F}$ を用いた新規のPET 標識薬剤の合成の研究を行っている。今後も新規の反応や最適な合成を行うために、装置や反応容器等を改変し使用する必要があると考えられ、工作部門の皆様には今後とも協力を賜りますようお願い申し上げます。