

## 医薬品を PET プローブに作り変える 分子リノベーション技術の開発



丹羽 節

Niwa Takashi

((国研)理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 分子標的化学研究チーム)

### 1 PET と PET プローブ

陽電子放射断層撮像 (PET: Positron Emission Tomography) は、陽電子放射核種で標識された分子 (PET プローブ) の近傍から生じる  $\gamma$  線対の検出を原理とし、生体中の分子の動態を画像化する分子イメージング技術である。ヒトを含む生体内において PET プローブ自身、若しくは PET プローブをリガンドとする標的タンパク質等の局在を観察できることから、様々な生体機能を評価する技術として有用である。

これまでに開発された最も有名な PET プローブは、がん診断に用いられている  $[^{18}\text{F}]$ フルオロデオキシグルコース ( $[^{18}\text{F}]$ FDG) であろう (図 1 A)<sup>1)</sup>。

D-グルコースの 2 位の水酸基を  $^{18}\text{F}$  に置き換えた  $[^{18}\text{F}]$ FDG は、グルコースと異なり解糖系による代謝が途中で停止する。これにより、糖取り込みが活発ながん細胞内に蓄積し、PET によりがん組織を可視化できる。現在は  $[^{18}\text{F}]$ FDG での可視化が困難な脳腫瘍の診断のため、 $[^{11}\text{C}]$ メチオニン<sup>2)</sup> などアミノ酸を基盤とする PET プローブの開発が進んでいる。また、がん診断以外にも、認知症の早期診断を目指した PET プローブの開発も盛んに行われている。アルツハイマー型認知症の早期診断を目指しアメリカで  $[^{11}\text{C}]$ PiB<sup>3)</sup> が開発されたのを皮切りに研究は展開しており、近年は日本でも  $[^{11}\text{C}]$ PBB3 が開発され、臨床試験が行われている (図 1 B)<sup>4)</sup>。また、神経活動など中枢系の機能を評価するための PET

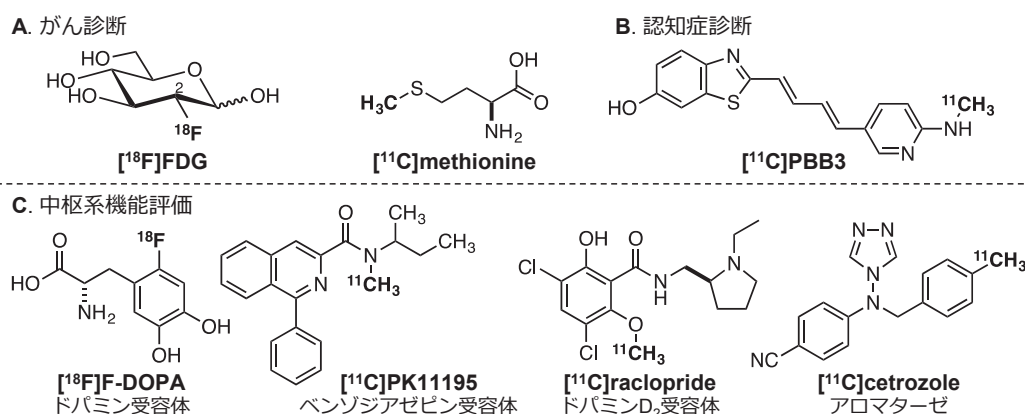


図 1 代表的な PET プローブ

プローブも多数開発されている (図 1 C)。これらは臨床への応用に限らず、モデル動物などを用いた実験においても汎用され、生命科学における基礎研究に利用されている。筆者が所属する理化学研究所でも近年、性ホルモンの1つであるエストロゲンを生合成するアロマターゼのイメージングを目的に [ $^{11}\text{C}$ ]セトロゾールを独自に開発し、その有効性を確認している<sup>5)</sup>。このように、分子の動態観察を通じて生体の病態や機能を可視化できる点がPETイメージングの強みであるが、その観察対象の幅は入手可能なPETプローブの種類に依存する。したがって、合成化学の高度化によるPETプローブの入手容易性 (availability) の向上は、PETイメージング研究における重要な課題の1つである。

PETプローブは、陽電子放射核種を化学的な手法によって分子に結合させることで合成されている (図 2)。特に低分子プローブによく用いられる  $^{11}\text{C}$  や  $^{18}\text{F}$  などの陽電子放射核種の半減期は短いため ( $^{11}\text{C}$ : 約 20.4 分,  $^{18}\text{F}$ : 約 109.8 分)、これらを迅速に分子に結合する化学反応が必要である。この技術は標識反応と呼ばれ、有機反応化学を専門とする化学者の努力により進展してきた<sup>6,7)</sup>。あらゆる分子を陽電子放射核種で標識することは未だ困難であるが、多彩な分子の陽電子放射核種による標識が可能となりつつあり、PETイメージングの潜在的有用性を拡大しつつある。

## 2 分子リノベーション技術

しかし、様々な生体現象を可視化するための新規

PETプローブの開発は、遅々として進まないのが現状である。筆者らは、標識反応を実施するための前駆体の取得に問題があることが一因であると考えている。一般的にPETプローブを合成する際、半減期の短い  $^{18}\text{F}$  や  $^{11}\text{C}$  のような陽電子放射核種は、合成の最終盤で導入する。一方、PETで観察しようとする元の分子 (非標識体) の合成では、対応する  $^{18}\text{F}$  や  $^{11}\text{C}$  は通常、合成序盤に導入される。このため、プローブ化したい非標識体の合成法が適用できず、対応する標識前駆体取得のために新たな合成ルートの確立が必須であり、これがPETを活用する生命科学分野の発展を遅滞させている。

標識前駆体を手際よく取得できたとしても、その後の動物実験を目指し、再現よくPETプローブを取得するための条件検討に時間を要する。更に、合成したPETプローブの動態が観察に適さない場合、せっかく合成したPETプローブは役に立たず、新たな化学構造を持つPETプローブの開発に移らねばならない。効率よく有用なPETプローブを開発するためには、標識反応の進展と共に、対応する標識前駆体の取得を簡便かつ迅速にすることで、試行錯誤のサイクルを加速する必要があると考えられる。このサイクルの効率化は、創薬開発におけるPETのマイクロドーズ試験への適用にも重要な課題となる。薬剤候補化合物は様々な試験結果を経て選別されていくが、その多くがヒト臨床試験において望まない動態を示し脱落している。そこで、候補化合物をPETプローブ化し、前臨床段階 (Phase 0) としてヒトへ投与することで、ヒト生体における体内動態が観察できるため、確度の高い臨床試験候補

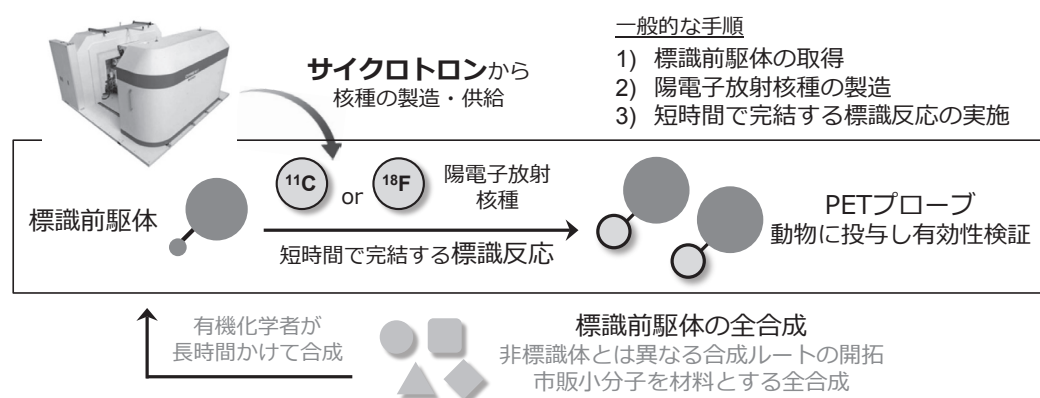


図2 PET プローブ開発の流れ

化合物の選別が実現できる<sup>8)</sup>。この手法は高額な費用がかかる臨床試験を削減できることから、最終的に薬価の低減に大きく寄与する重要なスキームとなりうるが、簡便かつ迅速な PET プローブ化の実現がその前提となる。

そこで筆者らは標識前駆体の取得の効率化のために、従来の全合成的な手法から脱却し、可視化したい非標識体そのものを原料として利用することを考えた(図3)。非標識体は、PET イメージングに先立つ生物活性試験などの際に、その取得法が確立している上に、PET プローブと同じ化学構造を持つため、出発原料として理想的である。これに対して筆者らは、非標識体の望みの位置を選択的に、ホウ素のような多彩な反応性を示す部位へと変換し、続いて陽電子放射核種を導入できれば、原理的に超短工程で PET プローブを取得できると考えた。ここで

得られるホウ素化合物は、陽電子放射核種以外の機能性部位を導入することで、異なる機能を持つ分子プローブにも変換できるため、興味の対象となる非標識体の生体内でのふるまいを多面的に理解することに役立つと考えた。筆者らはこの非標識体自身を出発原料として用いる分子プローブ迅速合成法を「分子リノベーション技術」と名付けた。この技術の実現に向け、筆者らはこれまでに炭素やフッ素を一度ホウ素に置き換える化学変換法の開発を進めてきた。その成果の一部を以下に紹介する。

### 3 <sup>18</sup>F- 標識 PET プローブのための脱フッ素ホウ素化反応

筆者らは分子リノベーション技術の最初の標的として、医薬品によく見られる芳香族フッ素化合物に着目した(図4)。薬剤候補化合物にフッ素原子を

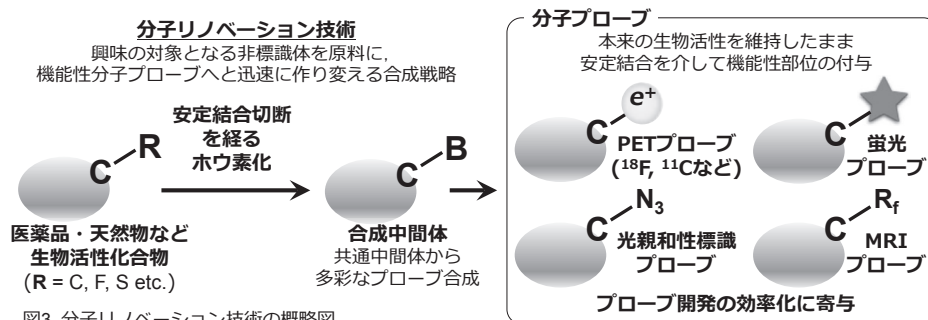
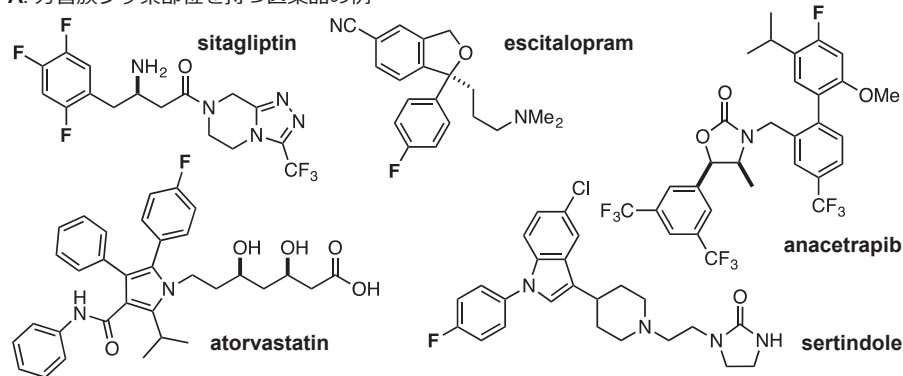


図3 分子リノベーション技術の概略図

#### A. 芳香族フッ素部位を持つ医薬品の例



#### B. 理想的なPETプローブ合成法



図4 芳香族フッ素部位を持つ医薬品の例(A)と対応するPETプローブ合成の理想的手法(B)

導入すると、代謝安定性や脂溶性の向上など医薬品として都合の良い性質が付与されやすいことから、多くの市販医薬品並びにその候補化合物に芳香族フッ素構造が見られる<sup>9)</sup>。この<sup>19</sup>Fを<sup>18</sup>Fへと迅速に変換することができれば、様々な機能を可視化できるPETプローブを網羅的に開発できると考えた。幸いなことに、芳香族へ<sup>18</sup>Fを導入する手法が近年盛んに報告されており、ホウ素化合物など有機合成化学において一般的な分子を標識前駆体として用いることができるようになった<sup>10)</sup>。この背景を考えると、非標識体の<sup>19</sup>Fをホウ素に置き換えること（脱フッ素ホウ素化）ができれば、対応する<sup>18</sup>F-標識PETプローブへと速やかに変換できるようになると期待される。

一方で、芳香族上のフッ素原子を切り離すのは非常に困難な化学変換として知られている。周期表で同族の他のハロゲン元素（塩素や臭素など）と比べても、炭素-フッ素結合は際立って強固であり、その切断には非常に反応性の高い試薬を用いる必要がある<sup>11)</sup>。これらの手法は、PETプローブに変換するような複雑な化学構造を持つ化合物には適用が困難である。更に、フッ素をホウ素に置き換える手法もほとんど知られていなかったため、全く新たな炭素-フッ素結合切断技術の開発が必要となった。

筆者らは古典的に炭素-フッ素結合の切断に実績

があるニッケル錯体に着目し、ホウ素へと置き換える技術の開発に着手した。当時の有機金属化学の知見では困難な課題であったが、膨大な検討の結果、ニッケルに合わせて銅錯体を同時に触媒として用いることで、フッ素をホウ素に置き換えることが可能であることを見出した（図5A）<sup>12)</sup>。詳細な化学的知見の記述はここでは避けるが、この手法は様々な官能基を持つ分子にも適用可能であり、筆者らの目的に適した変換であることが分かった。またごく最近、銅触媒のみを用いる、より実用性の高い手法の開発にも成功している<sup>13)</sup>。

筆者らはこの反応をスタチン誘導体に適用し、実際にPETプローブへの変換を実施した<sup>12)</sup>。すなわち、フルバスタチン誘導体を筆者らの技術でホウ素へ置換した後、既知の反応条件を用いて<sup>18</sup>F-標識体へと変換することに成功した（図5B）。これにより、わずか2段階の化学変換による同位体置換（<sup>19</sup>Fから<sup>18</sup>F）を達成した。更に、中間で得られるホウ素化合物の多彩な反応性を利用し、標的タンパク質同定に有用な光親和性標識プローブや、異なるイメージング技術であるSPECTプローブも合成できることを示した。これらの結果は、分子リノベーション技術がPETプローブに限らず、様々な機能性分子プローブの合成に有用であることを示している。

なお有機化学の分野において脱フッ素ホウ素化反

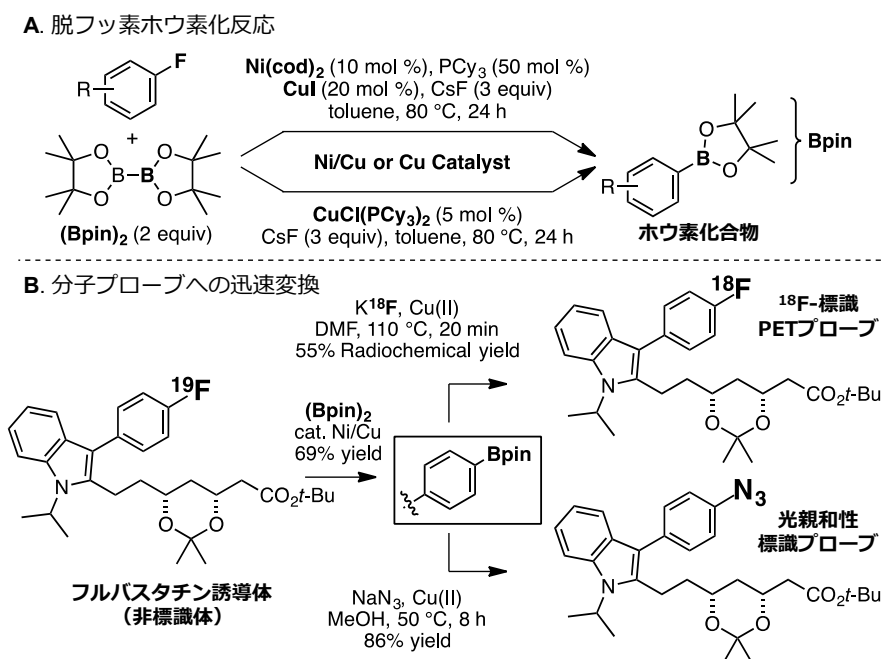


図5 脱フッ素ホウ素化反応とスタチン誘導体の<sup>18</sup>F-標識PETプローブ迅速合成への応用



応は、PET プローブの開発とは無関係に注目されている挑戦的な課題であり、近年続々とその新たな手法が報告されている<sup>14)</sup>。筆者らと同時期にスペインのグループによってニッケル触媒を用いる例が報告されたほか<sup>15)</sup>、光反応による手法も報告された<sup>16)</sup>。これら有機化学の発展が、PET イメージングの有用性の拡大に大きく寄与するものと考えている。

## 4 <sup>11</sup>C- 標識 PET プローブ迅速合成のための反応開発

PET を活用する際、<sup>18</sup>F は適度な半減期を持ち、鮮明な画像を与えやすいことから重宝されている。一方で、炭素があらゆる有機化合物に含まれることから、<sup>11</sup>C- 標識 PET プローブの開発も盛んに行われている。これらの標識前駆体を迅速に取得するには、フッ素以外の様々な官能基をホウ素に置き換える反応の開発が有効である (図 6)。

2016 年に筆者らは、芳香族上の硫黄をホウ素に置き換える変換を開発した<sup>17)</sup>。得られるホウ素化合物は、チオアニソールなどに見られるメチルスルフィド部位 (–SCH<sub>3</sub>) を <sup>11</sup>C で標識するための標識前駆体として潜在的に有用である。更に、普遍的に存在するカルボン酸に着目し、芳香環あるいはビニル基上のカルボキシ基 (–CO<sub>2</sub>H) をホウ素へと置き換える手法を開発した<sup>18,19)</sup>。この場合、直接的な置き換えは困難だったが、一度簡便に誘導可能なチオエステル (–COSR) へと変換し、先の硫黄の性質を利用した反応を組み合わせることで、非常に有用なホウ素化反応を開発できた。既存の <sup>11</sup>C- カルボキシ化と組み合わせることで、迅速に <sup>11</sup>C- 標識 PET プローブを迅速に開発可能である。そのほ

か、シアノ基も中枢系を対象とする治療薬等によく見られることから、芳香族ニトリル化合物のリノベーションにも着手した。この場合、シアノ基をホウ素に置き換える反応は知られていたが<sup>20)</sup>、研究着手時にはホウ素を <sup>11</sup>C- シアノ基に置き換える標識反応が知られていなかった<sup>21)</sup>。筆者らの検討の結果、パラジウム錯体を用いることで標識反応が効率よく進行することを見い出した<sup>22)</sup>。

## 5 有機反応の開発と PET の進展

以上のように筆者らは、有機反応化学の進展による分子リノベーション技術の創出を通じて、PET イメージングの実用性拡大に努めてきた。これらの化学の進展は有望な PET プローブの創出に直接繋がるものではないが、動物実験等における避けがたい試行錯誤を効率良く行う上で、重要な基盤技術になると考えられる。今後真に有用な PET プローブの効率的な創出を可能にすべく、陽電子放射核種を用いる標識反応の進展と共に、安定同位体を用いた通常の反応化学の進展が期待される。

## 参考文献

- 1) Ido, T., *et al.*, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **14**, 175-183 (1978)
- 2) Galldiks, N. and Langen, K.-J., *Front. Neurol.*, **7**, 120 (2016)
- 3) Klunk, W. E., *et al.*, *Ann. Neurol.*, **55**, 306-319 (2004)
- 4) 佐原成彦, 生体脳タウイメージング, *Isotope News (展望)*, **720**, 7-13 (2014)
- 5) Takahashi, K., *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **55**, 852-857 (2014)
- 6) For <sup>11</sup>C-labeling methods, see: Szlosek-Pinaud, M., *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, **15**, 235-277 (2008)
- 7) For <sup>18</sup>F-labeling methods, see: Coenen, H. H., In Schubiger, P. A., *et al.*, (Eds), *PET Chemistry. Ernst Scgering Research Foundation Workshop, Vol 64*, Springer, Berlin, Heidelberg, pp 16-50 (2007)
- 8) Willmann, J. K., *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **7**, 591-607 (2008)
- 9) Müller, K., *et al.*, *Science*, **317**, 1881-1886 (2007)
- 10) Preshlock, S., *et al.*, *Chem. Rev.*, **116**, 719-766 (2016)
- 11) Amii, H. and Uneyama, K., *Chem. Rev.*, **109**, 2119-2183 (2009)
- 12) Niwa, T., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 14313-14318 (2015)
- 13) Niwa, T., *et al.*, *ACS Catal.*, **7**, 4535-4541 (2017)
- 14) Chen, W., *et al.*, *Synthesis*, **49**, 810-821 (2017)

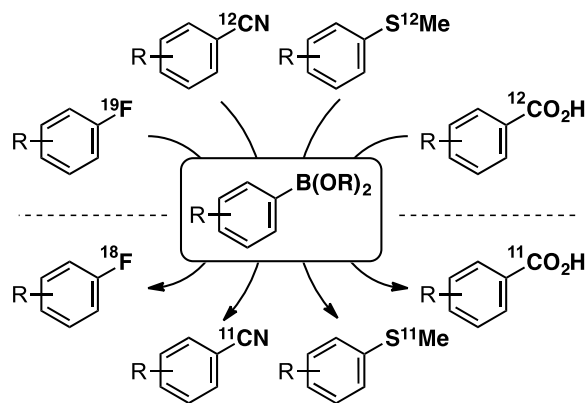


図 6 分子リノベーション技術の現状

- 
- 15) Liu, X.-W., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 12470-12473 (2015)
- 16) Mfuh, A. M., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 2985-2988 (2016)
- 17) Uetake, Y., *et al.*, *Org. Lett.*, **18**, 2758-2761 (2016)
- 18) Ochiai, H., *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56**, 2482-2486 (2017)
- 19) Niwa, T., *et al.*, *Chem. Lett.*, *in press*, doi: 10.1246/cl.170549 (2017)
- 20) Tobisu, M., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 115-118 (2011)
- 21) Ma, L., *et al.*, *Chem. Commun.*, **53**, 6597-6600 (2017)
- 22) Zhang, Z., *et al.*, *Manuscript in preparation*.