

[¹⁸F]フルオロメチルコリン合成システムの構築と自動合成条件の最適化 (第2報)

後藤祥子¹⁾ 寺崎一典²⁾ 石川洋一³⁾ 小豆島正典⁴⁾ 白石秀夫⁵⁾ 岩田 鍊³⁾

¹⁾ 日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター
020-0173 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

²⁾ 岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

³⁾ 東北大学サイクロトロン RI センター
980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉

⁴⁾ 岩手医科大学歯学部歯科放射線学講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

⁵⁾ 岩手医科大学医学部整形外科学講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

1 はじめに

PET用腫瘍診断薬[¹⁸F]フルオロコリン([¹⁸F]FCH)は、その半減期の長さにおいて[¹¹C]コリンより臨床的実用性が高く、ポストFDGとして期待されている。FDGはPET腫瘍診断の中心的役割を果たしているが、脳、心筋など、生理的にグルコース代謝の盛んな正常組織、あるいは炎症組織にも取り込まれ、また膀胱に排泄されるなど、腫瘍組織以外への集積が診断を困難にしている面もあり万能ではない。FDGがグルコース代謝に応じて集積するのに対して、コリンは細胞膜リン脂質代謝を反映するという異なった集積機序で取り込まれる。そのためコリンはFDGでは描出が困難な脳腫瘍、前立腺癌などに対しても有効とされる。また、標識コリンの最大の特徴として、速やかな組織分布によって、静注して5分後に撮像が可能になるという点が挙げられる。FDGの場合は撮像開始までに50~60分程度要するため、検査時間が大幅に短縮され、患者の負担を軽減できるという点においても標識コリンは有用であると考えられる。

本研究は[¹⁸F]臭化フルオロメチル([¹⁸F]FMeBr)を用いて、[¹¹C]ヨウ化メチルによる[¹¹C]メチル化反応と類似の反応様式により、種々の¹⁸F標識トレーサー合成に柔軟に対応できる反応前駆体[¹⁸F]FMeBrの応用性を探るものである。これまでに超小型[¹⁸F]臭化フルオロメチル([¹⁸F]FMeBr)合成モジュールを開発し、[¹⁸F]FMeBrの適応例として[¹⁸F]FCHの合成を試みた。しかしながら、その反応効率は期待されるよりも低値を示した。このような観点に立ち、今回、[¹⁸F]FCHをPET臨床薬剤として成熟させるために、まず、[¹⁸F]FMeBrより反応性の高い[¹⁸F]フルオロメチルトリフレート([¹⁸F]FMeOTf)を用いることにより、標

識反応の高効率化を図った。さらに、自動合成システムの最適化を実現するため、銀トリフレートカラムとこれを加熱する小型電気炉、およびコリン合成の迅速化のため小型コリンモジュールを追加した。

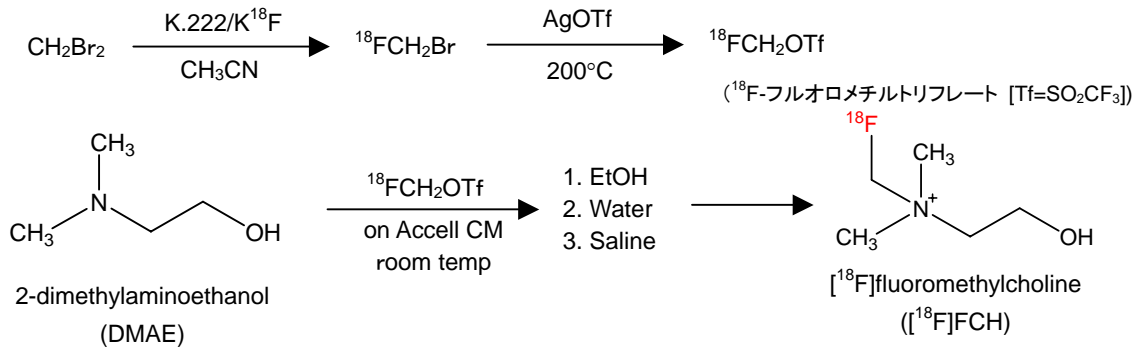


図1 [18F]フルオロメチルコリンの合成スキーム

2 方法

フルオロコリン自動合成システムは、図2の合成システム系統図、およびシステムの概観(図3)に示すように[18F]FMeBr合成モジュール、[18F]FMeBrをトリフレート体に変換するためのAgOTfカラムと小型電気炉、およびコリン合成モジュールから構成されている。[18F]KFの製造は市販のFDG合成装置(住友重機械工業)を使用し、[18F]FMeBr合成モジュールの反応容器に[18F]KFを直接導入した。

反応基質DMAE(200~400 μL)は、乾燥したSep-Pak Accell CMカートリッジのインレット側からマイクロピペッターを用い一定量を注入し、シリンジで空気を送り込んで軽く分散させ、コリン合成モジュールに設置した。臭化メチレンは無水アセトニトリルで20倍に希釈し、その1 mLをフッ素化反応に用いた。

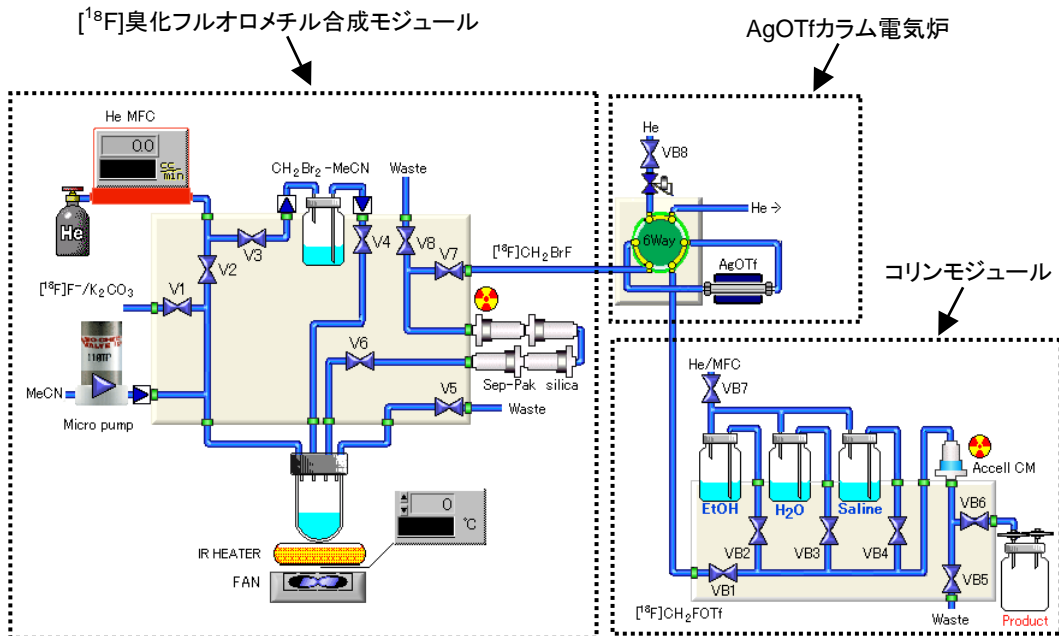


図2 フルオロコリン合成システム系統図

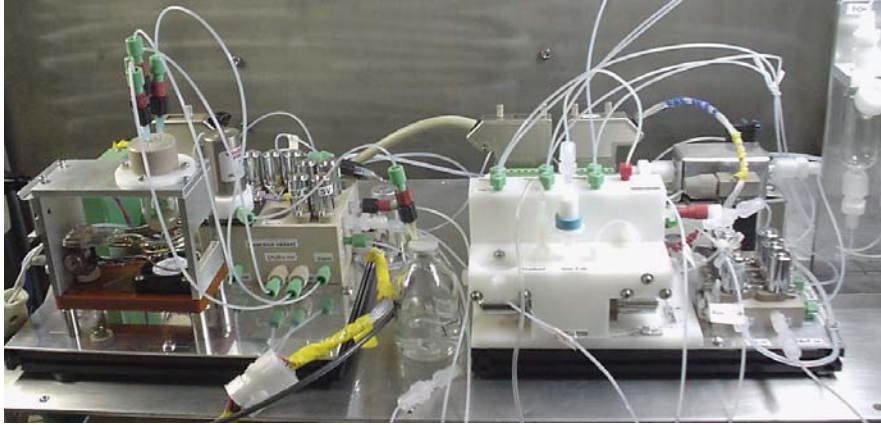


図3 フルオロコリン合成システム概観

本合成システムにより $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ は以下のステップで合成される。

1. クリプトフィックス222 (K.222)を溶解したアセトニトリル溶液に $[^{18}\text{F}]\text{KF}$ を加え、Heを流しながら 180°C に加熱し溶媒を留去する。
2. アセトニトリルを加え、完全に水分を除去するためHeを吹きつけながら 180°C で共沸留去し、 $[^{18}\text{F}]\text{KF}$ とK.222とのコンプレックスを形成する。
3. 残渣に CH_2Br_2 を加え、 130°C 、5分間フッ素化反応を行い $[^{18}\text{F}]\text{FMeBr}$ を生成する。
4. He気流下(50 mL/min)で反応生成物をシリカカラムに移送し $[^{18}\text{F}]\text{FMeBr}$ を分離・精製する。
5. さらに $[^{18}\text{F}]\text{FMeBr}$ をAgOTfカラムを通し、 $[^{18}\text{F}]\text{FMeOTf}$ に変換後、Sep-Pakカートリッジ上の反応基質とフルオロメチレーション反応を行う。

$[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ の単離・精製は、10 mLのエタノール、続いて注射用蒸留水をAccell CMカートリッジに通した後、10 mLの生理食塩水で $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ をAccell CMカートリッジから溶出し、 $0.22\ \mu\text{m}$ のメンブレンフィルターを通してガラスバイアルに回収した。

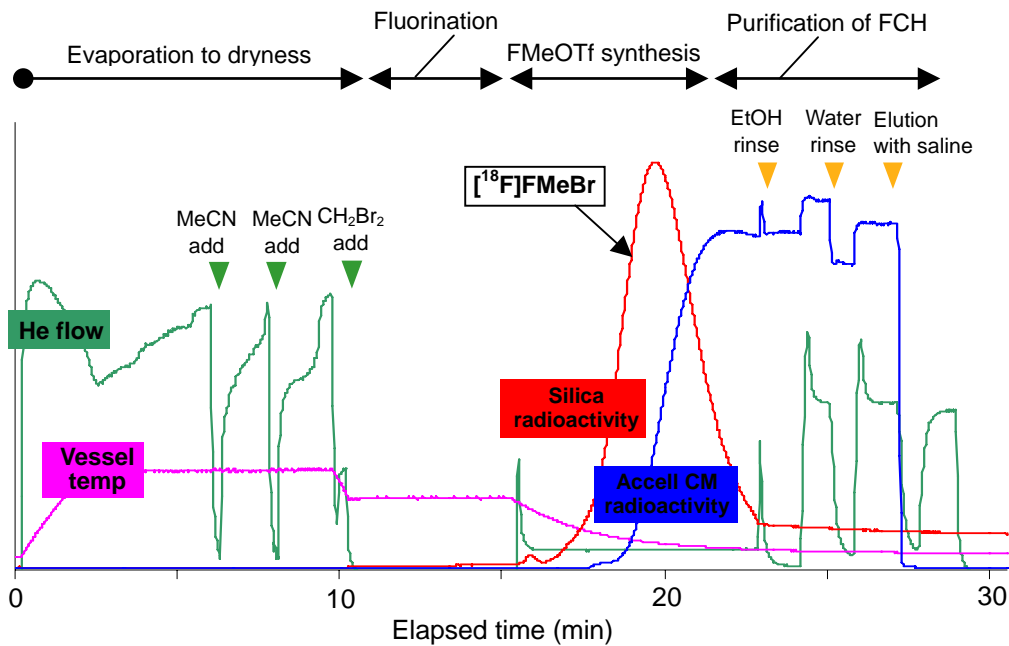


図4 $[^{18}\text{F}]\text{FCH}$ 合成時のヘリウム流速および放射能のトレンドグラフ

3 結果および考察

Sep-Pak カートリッジを用いるオンカラム法は、ガラス製の反応容器に満たした反応液にガス状の標識前駆体を吹き込むバッチ式（液相法）の合成法と異なり、小さな空間を有する使い捨てカートリッジを反応容器に用い、その中の充填剤に浸み込ませた反応基質溶媒が標識前駆体を捕集・反応する効率的で迅速なフロー型合成法である。したがって、より反応性に優れる標識前駆体である ^{18}F FMeOTfを用いることで、オンカラム法の特徴を生かした効率的な標識反応が実現できるものと期待される。

標識薬剤合成の多くはいくつかの反応を逐次的に行い目的化合物を合成後、液体クロマトグラフィー（HPLC）などの分離・精製の工程が不可欠となるが、このことが合成の自動化にとって大きな問題となっている。一方、本法を用いた ^{11}C コリン、 ^{18}F コリン合成の場合、最終の精製工程は陽イオン交換樹脂による固相抽出で迅速・簡便に達成される。これにより、合成システムに備える機能を大幅に簡略化できることも本合成における大きな特徴になっている。

今回新たに銀トリフレートカラムとこれを 200°C に加熱する電気炉、そしてコリン標識反応およびその後の精製過程を迅速に実施するため超小型コリンモジュールを追加した。これによって合成反応の効率化とシステムのダウンサイジング化の両方が実現した。実際の合成においては、合成開始時点で約 100 mCi の ^{18}F を用い、フッ素化の反応温度は $130\text{-}150^\circ\text{C}$ 、また、反応基質の DMAE 量は、捕集効率と 10 mL のエタノールおよび水で除去される量を勘案して 0.2 mL とした。

図 4 は ^{18}F FCH 合成時の各ステップにおけるヘリウム流速、放射能の変化を示すトレンドグラフである。放射能センサーは、 ^{18}F FMeBr の分離・精製に用いる 4 連に連結したシリカカートリッジの最下流部、および Accell CM カートリッジ近傍の 2 箇所を設置されている。グラフから明らかなように ^{18}F FMeBr 移送約 5 分後には、そのピークを迎え、良好な分離を示している。一方、オンライン的に ^{18}F FMeBr から変換された ^{18}F FMeOTf は Accell CM に捕集され、約 5 分後には放射能値が最大になっている。その後のエタノールと水による精製工程においてもカートリッジからの放射能の損失はほとんど認められず、生理食塩水を用いることで ^{18}F FCH のほぼ全量が回収されているのが明瞭に確認できた。

表 1 に合成結果を示す。 ^{18}F の製造を除いた合成時間は 20 分以内で、 ^{18}F 導入放射能に基づいた合成収率は $10\text{~}22\%$ (平均: 15.9%) だった。この効率性は ^{18}F FMeBr を使用した時より約 2 倍の高値を示し、 100 mCi を開始放射能として合成した実収量は複数の PET 検査が可能な量である。また、 ^{18}F FCH 注射剤の放射化学的純度は 99% 以上であった。

表 1 ^{18}F フルオロコリンの合成結果

^{18}F - injected	Fluorination temp	Precursor (DMAE)	^{18}F -choline yield (EOS)	^{18}F -choline yield (%)
88 mCi	150°C	0.2 mL	19.4 mCi	22.0%
120 mCi	150°C	0.2 mL	12.7mCi	10.6%
111 mCi	130°C	0.2 mL	14.9mCi	13.4%
129 mCi	130°C	0.2 mL	22.9 mCi	17.7%

(平均: 15.9%)

^{18}F FCH 合成をフロー式で反応を行うオンカラム法の場合、一般的に行われている反応溶媒の加熱留去の工程が除かれる利点を有するが、一方で極微量の反応基質が注射剤に残留する恐れがある。反応基質 DMAE の毒性は比較的低く、本剤中への微量な混入は特に問題になることはないと考えられるが、DMAE は ^{11}C コリンの腫瘍取り込みの際に競合的に作用することが報告されている²⁾ことから、反応基質量および洗浄溶媒容量を最適化することによって、注射剤中への混入を最小量に制御するとともに、適切な分析手段によってその量を評価することが重要である。データは示していないが、示差屈折計を検出器とする HPLC

法によって、残留する DMAE 量は平均 25.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の値が得られている。この値は LD₅₀ (1080 mg/kg、腹腔内投与、ラット)と比較すると 10 万分の 1 以下であることが明らかになっている。以上の結果より、^[18F]FMeOTf を反応前駆体とする本システムによって製造された^[18F]FCH は、得られる実収量と品質の観点からも PET 臨床応用が可能であると判断された。

まとめ

臭化フルオロメチルをトリフレート体に変換して合成することによって、前回の報告に比べ捕集効率が倍増した。平均収率は 15.9%で、100 mCi (3.7 GBq)^{18F} から合成を始めると、実収量で 15.9 mCi (0.59 GBq) の^[18F]フルオロコリン注射剤が得られることになる。今後、急性毒性試験を実施し、早期に臨床利用を開始する予定である。

文献

- 1) Iwata R, Pascali C, Bogni A, Flumoto S, Terasaki K, Yanai K: [^{18F}]Fluoromethyl triflate: a novel and reactive [^{18F}]fluoromethylating agent: preparation and application to the on-column preparation of [^{18F}]fluorocholine. Appl Radiat Isot 2002, 57: 347-352.
- 2) Rosen, M. M., Jones, R.M., Yano, Y. and Buringer T. F.: Carbon-11 choline: synthesis, purification, and brain uptake inhibition by 2-dimethylaminoethanol. J Nucl Med 1985, 26: 1424-1428.

Development of an automated system for preparation of [¹⁸F]fluoromethylcholine

S. Goto*¹, K. Terasaki*², Y. Ishikawa*³, M. Shozushima*⁴, H. Shiraishi*⁵ and R. Iwata*³

*¹Japan Radioisotope Association, Nishina Memorial Cyclotron Center
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

*²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

*³CYRIC, Tohoku University
Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8578, Japan

*⁴Department of Dental Radiology, School of Dentistry, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

*⁵Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

Abstract

[¹⁸F]fluoromethylcholine ([¹⁸F]FCH), which has a longer half life than its [¹¹C] analogue, is a promising candidate as an oncologic probe in application for brain tumors and prostate carcinoma. For effective synthesis of [¹⁸F]FCH, the existing system for synthesizing [¹⁸F]FMeBr was modified to add a silver triflate column through which the [¹⁸F]FMeBr is converted to [¹⁸F]fluoromethyl triflate, a more reactive [¹⁸F]fluoromethylating reagent. With this system connected to a module for synthesizing choline, [¹⁸F]FCH was produced, resulting in the average radiochemical yield of 15.9% at the end of the syntheses (EOS). Using 3.7 GBq of [¹⁸F]F⁻ as the starting activity, 0.59 GBq of [¹⁸F]FCH is obtained, which enables a couple of clinical PET studies in a day. The total synthesis time is 20 min from the end of bombardment. The renewed system has proved to be reliable and reproducible.