

腫瘍をターゲットとする ¹⁸F-標識プローブの開発と臨床利用

岩田 錬、寺崎一典*、石川洋一

東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター
980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

*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

1 はじめに

これまでに東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター (CYRIC) と仁科記念サイクロトロンセンター (NMCC) 間の共同研究の成果として、^[13N]アンモニア合成装置、オンカラム^[11C]メチオニン/^[11C]コリン合成装置、¹¹C-標識ラジオリガンド・ループ法合成装置、^[18F]フルオロコリン・オンカラム合成装置を NMCC で稼働させ、臨床利用に供してきた。今回、NMCC における PET 臨床研究の一層の発展の一助となるべく、新たな ¹⁸F-標識腫瘍診断プローブ自動合成装置の開発を計画した。

表 1 に、現在その有用性が認められ、今後臨床利用を推進すべきとされる 6 種の ¹⁸F-標識腫瘍診断プローブを示す。^[18F]FDG は広く一般に使用されており、^[18F]NaF も NMCC で基礎的検討が行われている。また ^[18F]フルオロコリン (FCH) はすでに臨床利用が NMCC で進行中であり、本研究では岩手医科大学からの要望も踏まえ、残り 3 つの ¹⁸F-プローブから低酸素細胞イメージングプローブを取り上げることにした。

ほかの 5 つのプローブが腫瘍における代謝の亢進に基づき高く集積するのに対して、この低酸素細胞イメージングプローブは悪性腫瘍の増大に伴い発生する低酸素細胞に選択的に集積する。その集積メカニズムは、主骨格の 2-ニトロイミダゾールが、低酸素細胞内で還元を受けて巨大分子と結合あるいは極性の高い代謝物となって細胞内に留まるとされる。従って、いわゆるがんの早期発見には有用ではないが、放射線治療や化学療法などのがん治療抵抗性の大きな因子となっている低酸素細胞を定量的に画像化でき、従って、放射線治療の有効性や抗がん剤の選択に関して有用な情報を与え個別化した治療が可能となる。

本研究は、この低酸素細胞イメージング剤を臨床利用に供することができる自動合成法/装置を NMCC で立ち上げることを目的にする。そのため、東北大学で開発され、現在臨床評価が進んでいる^[18F]FRP-170 をターゲットプローブとして取り上げた¹⁻⁵⁾。図 1 に示すように、^[18F]FRP-170 は^[18F]FMISO と同様な 2-ニトロイ

表 1. 有用と認められている ¹⁸F-標識腫瘍診断プローブ

プローブ	診断情報・集積機序
^[18F] FDG	グルコース代謝
^[18F] NaF	骨代謝
^[18F] FLT	DNA 合成
^[18F] FET	アミノ酸代謝
^[18F] FCH	細胞膜代謝回転
^[18F] FMISO	低酸素細胞

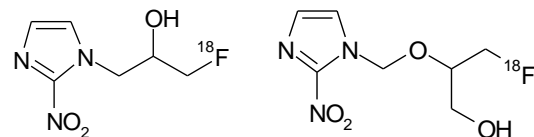


図 1. ^[18F]FMISO (左) と^[18F]FRP-170 (右)

ミダゾール骨格を有するが、より水溶性を増して血中から消失を改善したプローブである。

2 合成装置の開発

2.1 標識合成法

$[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ の合成法を $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ と比較して図 2 に示す。いずれの反応も ^{18}F -フッ素化と脱保護のための加水分解の 2 段階の反応と HPLC による分離精製の 3 過程から成る。 $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ では標識と加水分解は一つの反応容器で行うワンポット合成が一般的であるが、水溶性の高い $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ では HPLC の良好な分離を考慮して ^{18}F -フッ素化された中間生成物を固相抽出カラムに保持して粗精製を行い、そのままオンカラムで加水分解を行う。

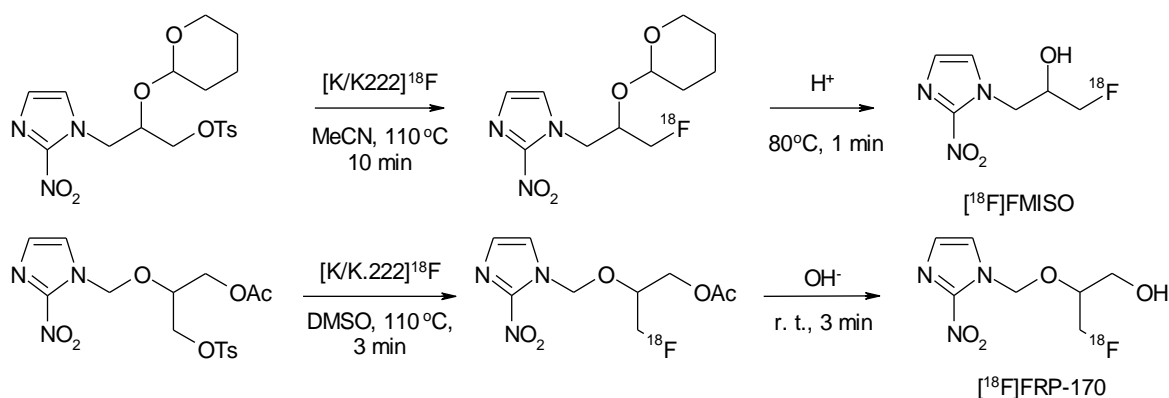


図 2. $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ と $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ の合成スキーム

自動合成のための合成手順は以下の通りである。

1. $[^{18}\text{F}]$ フッ素イオンを陰イオン交換カラム (Accell QMA、Waters) に保持して $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ から分離した後、クリプトフィックス 2.2.2 (K.222) と K_2CO_3 の水-アセトニトリル (MeCN) 混合溶液で溶出し反応容器に集める。
2. 減圧下加熱して乾固する。
3. 前駆体を溶解した DMSO (2 mg、1 mL) を反応容器に添加し、 110°C で 3 分間加熱し ^{18}F -フッ素化を行う。
4. 反応液を室温まで冷却の後、希塩酸 (0.05 M、5 mL) を加え、活性化した ODS 固相抽出カラム (Sep-Pak C18 long、Waters) に通して目的生成物を保持し、次に適量の水 (5mL) で反応容器と C18 カラムを洗う。
5. C18 カラムに NaOH 水溶液 (0.2 M、2 mL) を満たし、室温で 3 分間保持し加水分解を行う。
6. C18 カラムを水 (1 mL) で洗い大部分の加水分解液 (NaOH) を追い出し、次に中和と溶出のため MeCN と酢酸混液でカラムを洗い、生成した $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ を HPLC インジェクターのリザーバーに集める。
7. 溶出液をインジェクターループに移送し、カラムに注入し分離精製を行う。
8. $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ のフラクションをロータリエバポレータのフラスコに集める。
9. エタノールを適時添加しつつ溶媒を減圧留去する。
10. 残差を生食に溶解し、滅菌フィルターを通してバイアルに集める。

2.2 自動合成装置

NMCC では昨年度 TracerLab FDG 装置 (GE 社製) を導入して ^{18}F FDG のルーチン合成を行っている。従って、それまで使用してきた F100 装置 (住重製、図3の左を参照) は他のプローブ合成に利用可能となっている。本研究ではこの装置を利用することとした。F100 を用いた ^{18}F FDG 合成では、 ^{18}F -フッ素標識と酸加水分解反応をワンポットで行い、精製は使い捨てのカラムなどを使用しているため HPLC 精製を行うことはできない。このため、 ^{18}F FRP-170 を合成するためには、オンカラム加水分解と HPLC 精製のためのインジェ

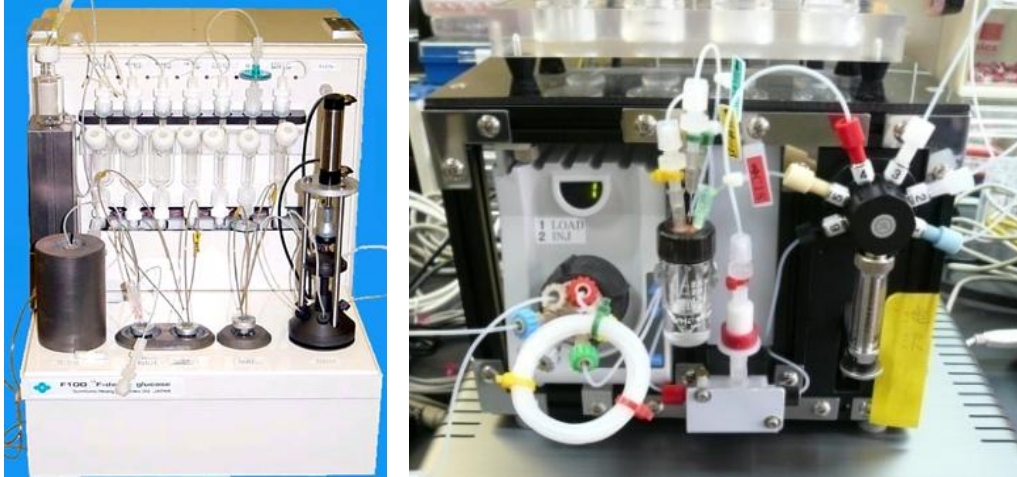


図3. 住重製 F100 (左) と精製モジュール (右)

クターを増設する必要があった。そこで電動シリンジポンプと6方切換バルブから成るシリンジポンプモジュール (Hamilton 社製) と電動 HPLC インジェクター (Rheodyne 社製、図3の右)、3方電磁弁で構成される精製モジュールを試作導入した。図4にその構成図を示す。 ^{18}F -フッ素化反応とその後の希塩酸添加までを F100 で行い、この反応液の吸いだしをシリンジポンプで行う。C18 カラムへの NaOH の注入、洗い出し、HPLC インジェクターへの移送をすべてこのシリンジポンプと切換バルブの操作で行う。

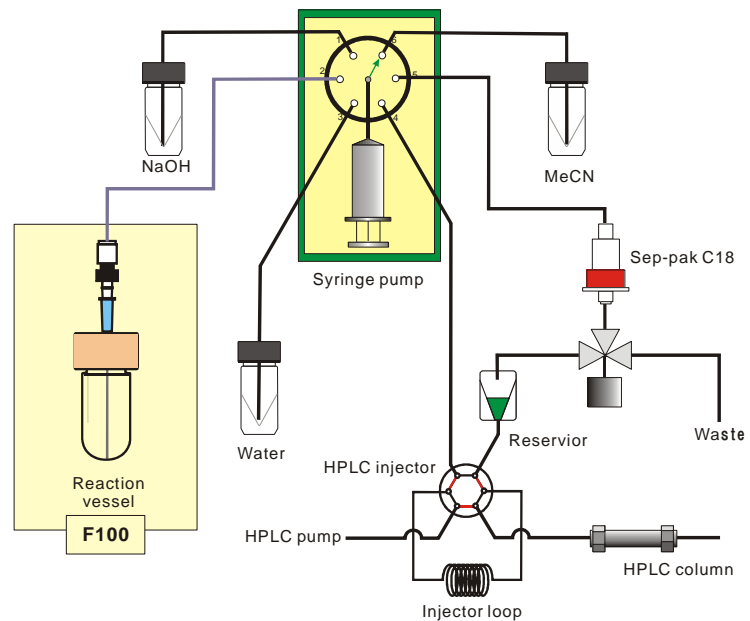


図4. 精製モジュールの流路図

3 結果と考察

本研究は2年間の予定で昨年10月に開始され、これまでのところ装置と自動合成プログラムの開発だけが完了している。従って、現在まではホット実験を行うには至っていない。今後、 ^{18}F フッ素イオンを使用したホット合成試験、再現性試験、品質試験を経て PET による臨床研究に ^{18}F FRP-170 を供する予定である。

謝 辞

本研究は平成 20 年度滝沢研究所研究助成を受けて実施しました。ここに深く感謝します。

参考文献

- 1) H. Wada, R. Iwata, T. Ido and Y. Takai: Synthesis of 1-[2-¹⁸F]fluoro-1-(hydroxymethyl)-ethoxy]methyl-2-nitroimidazole (¹⁸F]FENI), a potential agent for imaging hypoxic tissues by PET. *J. Labeld. Compd. Radiopharm.* **43**, 785-793 (2000).
- 2) Y. Ishikawa, R. Iwata, S. Furumoto and Y. Takai: Automated preparation of hypoxic cell marker [¹⁸F]FRP-170 by on-column hydrolysis. *Appl. Radiat. Isot.* **62**, 705-710 (2005).
- 3) 石川洋一、船木善仁、岩田 錬、古本祥三、仲田栄子、工藤幸司、金田朋洋、袴塚 崇、高井良尋、山田章吾：低酸素細胞の PET 画像化を目的とする¹⁸F]FRP-170 注射液の開発。 *核医学* **42**, 1-10 (2005).
- 4) T. Kaneta, Y. Takai, Y. Kagaya, Y. Yamane, H. Wada, M. Yuki, R. Iwata, M. Tsujitani, S. Takahashi and S. Yamada: Imaging of ischemic but viable myocardium using a new ¹⁸F-labeled 2-nitroimidazole analog, ¹⁸F-FRP170. *J. Nucl. Med.* **43**, 109-116 (2002).
- 5) K. Kaneta, Y. Takai, R. Iwata, T. Hakamatsuka, H. Yasuda, K. Nakayama, Y. Ishikawa, S. Watanuki, S. Furumoto, Y. Funaki, E. Nakata, K. Jingu, M. Tsujitani, M. Itoh, H. Fukuda, S. Takahashi, and S. Yamada: Initial evaluation of dynamic human imaging using ¹⁸F-FRP170 as a new PET tracer for imaging hypoxia. *Ann. Nucl. Med.* **21**, 101-107 (2007).

Development of ^{18}F -labeled tumor imaging probes for clinical use

R. Iwata, K. Terasaki* and Y. Ishikawa

Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University
6-3 Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan

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

Abstract

A collaborative study between Tohoku University and Iwate Medical University was initiated to develop a new ^{18}F -labeled tumor imaging probe at Nishina Memorial Cyclotron Center. Considering several ^{18}F -probes which are presently evaluated to be useful for clinical use in oncology, [^{18}F]FRP-170, a potential hypoxic cell imaging agent which was originally developed at Tohoku University, was chosen as a candidate probe. Based on an automated module for [^{18}F]FDG preparation, F100, a new automated system was developed by introducing a purification module consisting of a syringe pump module and an HPLC injector for on-column base hydrolysis followed by HPLC purification. The study is currently in progress.