

臨床応用に資する[11C]TGN-020の迅速かつ高収量な製造合成法の開発

研究代表者 久保均¹⁾、²⁾

研究分担者 高橋和弘²⁾、城寶大輝²⁾、五十嵐博中³⁾、鈴木雄治³⁾、中村ゆきみ³⁾

福島県立医科大学保健科学部診療放射線科学科¹⁾、福島県立医科大学先端臨床研究センター²⁾、
新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター³⁾

研究要旨

本研究の推進には、新潟大学が開発したヒト用 AQP-4 PET 測定に用いるイメージング薬剤[11C]TGN-020の製造を、異なる実施環境、異なる性能（ハードウェア）を含む、異なる自動合成装置が設置された福島県立医科大学で実現する必要がある。そこで、本学環境に合わせた[11C]TGN-020の製造法の基本設計を終了し、実際の製造合成の試行を行った。その結果、[11C]TGN-020を合成できることが確認された。しかし、収量及び比放射能をより高めなければ次ステップである前臨床試験に進むことができないため、合成手順のさらなる最適化による[11C]TGN-020製造が必要であると考えられた。

A. 研究目的

新潟大学が開発されたヒト用 AQP-4 PET 法が確立することにより、ヒト脳における AQP-4 マッピングが可能となり、本トレーサーでの水動態の可視化に基づく glymphatic system の解明や各種疾患との関連性を検討することが可能となっている。しかし、現行の製造合成手法は比較的合成時間が長く、収量も臨床で用いるに十分な量を得ることができておらず、さらに合成途中に付加される単体により比放射能が低いという弱点を有することから汎用化されてはいない。そこで、本研究では現行の[11C]TGN-020の製造合成系を再検討し、より比放射能が高く短時間で高収量の得られる製造合成法を新たに構築して、よって臨床応用の汎用化に資することを目的とした。

B. 研究方法（倫理面への配慮を含む）

新潟大学で開発された[11C]TGN-020の製造合成法を広く臨床へ資するため、1) 開発された手法を福島県立医科大学先端臨床研究センターに移植して新潟大学以外の施設（新潟大学と異なる合成装置）で再現できるかを検証した。また並行して現行の[11C]TGN-020の製造合成スキームを再

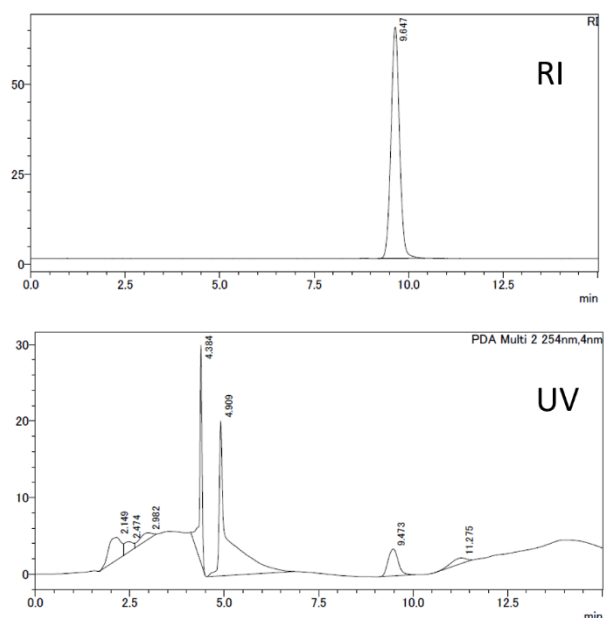
検討し、2) 単体添加量を減らし、手順の簡素化や最適化などの技術を駆使して製造合成時間の迅速化を図り、高い比放射能かつ高収量で[11C]TGN-020が得られる製造合成方法を新たに設計し構築した。

C. 研究結果

1) の製造合成法の移植については、自動合成装置の改造で対応した。新潟大学は GE ヘルスケア社製の自動合成装置を用いているが、福島県立医大では住友重機械工業(株)製の自動合成装置を用いているため、合成手順をそのまま移植することは、ハード的にもソフト的にも難しい。そこで、配管のつながりや長さ、電磁弁の位置、温度制御、流量等を調整して新潟大学の合成装置に近い動作が可能のようにできる範囲で改造した。TGN-020を合成する上で必要な[11C]CO₂の濃縮は、モレキュラーシーブを充填したガラス管とカラムヒーターを用いて可能とした。実際のホット合成では、[11C]CO₂の照射終了前に反応容器1に予め前駆体となるアリルリチウム試薬をドライアイス-メタノール（-78℃）の冷却条件下で作製しておき、サイクロトロン照射終了後、回収した

[11C]C02 を室温でモレキュラーシーブに吸着させ、その後、加熱して窒素ガスを流すことで吸着した[11C]C02 を反応容器 1 に低流速で導入して、-78℃で反応を行った。未反応のアリルリチウム試薬をクエンチした後、反応容器 2 に反応液を移送した。この移送の理由は、反応容器 1 に加熱機能がないためである。反応容器 2 に移った反応液を加熱し、溶媒を乾固させた後に縮合反応を行った。縮合反応終了後 HPLC で分取して TGN-020 を得た。この合成装置を用いて[11C]TGN-020 の合成を試行し、図 1 に[11C]TGN-020 の合成に成功したことを示す。

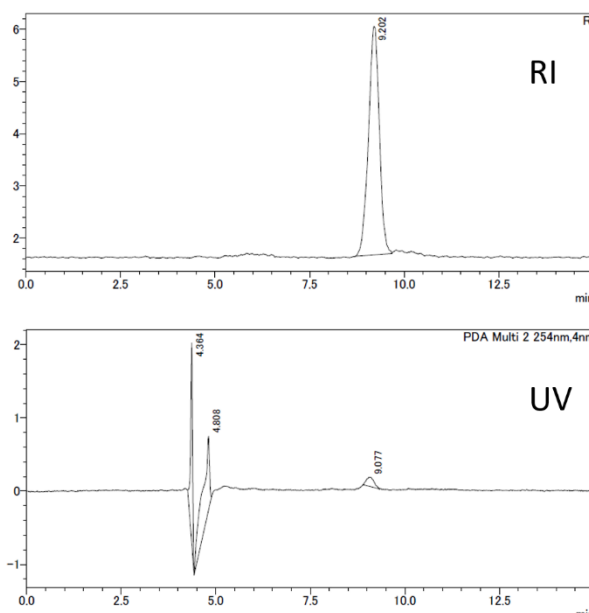
図 1 : [11C]TGN-020 の HPLC 解析結果



2) については比放射能の向上を目指し、アリルリチウム試薬のクエンチ方法に着目した。アリルリチウム試薬を塩酸やアセトンでクエンチし不活性の化合物に変換することで、比放射能を下げる要因となる非放射性的ニコチン酸を発生させずに次の縮合反応へ移ることができると考え、*n*-BuLi を利用した[11C]ニコチン酸合成反応のクエンチ剤として 1N 塩酸及びアセトンを使用した。その結果、収量は 111MBq で放射化学的収率は 2%、比放射能が 0.654GBq/ μ mol という結果を得た。次に収量の改善を図るため、縮合反応条件を EDC/DMF 溶媒から HATU/THF 溶媒へ変更することで約 10 倍の収率が得られることがわかった。この条件で製造合成の試行を行ったところ、収量は 36MBq で放射化学的収率は 0.9%、比放射能は 4.746GBq/ μ mol となった (図 2)。収量が低下した

ために原因を調査したが、使用した試薬の劣化が原因であることが判明した。

図 2 : 収量改善を目指した試行の HPLC 解析結果



D. 考察

本年度は、最終的に臨床応用するための汎用化に資するため、現行の[11C]TGN-020 の製造合成系を再検討し、より比放射能が高く短時間で高収量の得られる製造合成法を新たに構築した。我々の開発した製造合成法で試行した結果、新潟大学とは異なる製造合成環境における[11C]TGN-020 の製造合成に成功することができた。これは、製造合成過程を本学の環境に合わせて再構築することができたためと考えられた。なお、この再構築過程においては、脳研共同研究者による製造合成に関する経験の共有が非常に有効であった。

また、非放射性的ニコチン酸発生を抑制するため、アリルリチウム試薬のクエンチ方法を改善することで比放射能および収量の向上を図った。試薬の劣化により高収量の結果を出すことはできなかったが、比放射能は 7 倍以上に向上することができた。今後は、開発した手法の更なる最適化を行い、高比放射能かつ高収量の[11C]TGN-020 の製造法を確立する。

E. 結論

福島県立医科大学でも[11C]TGN-020 の製造ができることを示したと共に、従来よりも高比放射能となる[11C]TGN-020 の製造合成法の設計がで

きた。

F. 研究発表（上記課題名に関するもの）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特記すべきことなし