

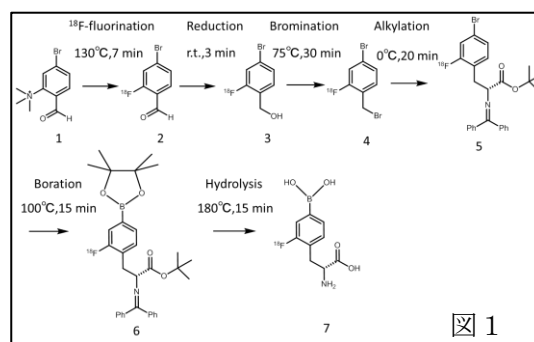
総括研究報告書

1. 研究開発課題名： がんの早期診断に資する新規の PET 薬剤標識技術開発と普及に向けた自動合成装置の開発に関する研究
2. 研究開発代表者： 栗原 宏明 （国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院）
3. 研究開発の成果

分子標的治療など個々の症例におけるがんの性状に着目した治療法が発展するのに伴い、その効果や副作用の予測など早期診断のための革新的な高度画像診断技術として、患者にやさしく負担の少ないPET薬剤を用いた画像診断法（分子イメージング）が注目されている。ホウ素中性子補足療法（BNCT）も腫瘍の性状に着目した新たな治療法であり、本邦を中心に開発が進められている。BNCTはその原理上、ホウ素が多く蓄積する悪性腫瘍細胞ほど治療効果が期待できるため、適格患者選択には腫瘍組織内のホウ素濃度を正確に予測することが重要である。BNCTの適格患者選択法として現在 ^{18}F 標識フルオロフェニルアラニン（ ^{18}F -FBPA）を用いたPET検査（ ^{18}F -FBPA PET検査）が行われているが、現状では十分な量の ^{18}F -FBPAを合成する方法がなく、 ^{18}F -FBPA PET検査を実施できるのも国内に数施設と限られ、普及が進んでいない。このようにPET検査による分子イメージングは治療効果や副作用を予測する早期診断に最適な診断技術であるが、臨床に応用され新たなPET検査として普及していくためには、高収率・高比放射能を達成できるPET薬剤製造技術の開発とそれを応用したPET薬剤自動合成装置の開発が必須である。本研究では ^{18}F -FBPAに焦点を当て、民間企業と連携して、①高収率・高比放射能を達成できる標識技術の確立と、②その標識技術を反映させたPET薬剤自動合成装置の開発を目的とする。

平成26年度までの研究で、6工程（図1）からなる ^{18}F -FBPAを ^{18}F アニオンから製造する方法を開発し、今後の大量生産化への道を開くことが出来た。

平成27年度は6工程による製造方法の反応条件を検討し最適化した。その結果、マニュアル操作ではあるが反応収率は、それぞれ1→2：71%、2→3：100%、3→4：64%、4→5：100%、5→6：95%、6→7（ ^{18}F -FBPA）：70%を達成でき、



、標識反応全体の収率は30%と計算された。この反応条件を元に、 ^{18}F フッ化物イオンを原料とする ^{18}F -FBPAのカセット式自動合成装置と ^{18}F -FBPAカセットの試作機製作を行った。開発された6工程の合成経路には冷却が必要な工程があり、合成された ^{18}F -FBPAを注射液として調製するためには液体クロマトグラフ（HPLC）による分離精製操作が必要となるため、自動合成装置は基本ユニットに加え、冷却ユニットとHPLC+UVユニットを追加した。次にマニュアル操作による反応条件を元に、自動合成装置を用いた反応条件の検討を実施した。マニュアル操作では2→3→4の工程を溶媒下で実施したがこれを自動合成装置で再現しようとすると非常に複雑な構造になってしまう。そのため、自動合成装置では2→3→4の工程を逆相カラムに吸着した状態で実施することにして、構造の簡略化を図った。しかし、実際に反応させてみると3→4の工程は逆相カラムに吸着した状態では反応が難しいことが判明した。そのため、構造が複雑になるが2→3→4の工程を溶媒下で実施できるよう自動合成装置を改造することとともに、新規前駆体を出発原料とした工程の短い合成経路の開発を並行して行った。その結果、新規前駆体から ^{18}F 標識、ホウ素化、加水分解、の3工程で ^{18}F -FBPA合成が可能となる新規反応経路を開発した。この反応経路を応用した場合は既存の自動合成装置試作機でも実行可能で、更に簡素化できると期待できるため、現在この反応の条件を自動合成装置試作機を用いて最適化することにより合成収率の向上を目指している。

4. その他
なし