

nondisplaceable コンパートメントの分布体積に局所差が大きいことから、参照領域を使用しでの無採血での結合能の測定が困難ではないかと考えられる。従って、BF227 を使った β アミロイドの測定においては、動脈採血が不可欠であろう。

B-3. 研究方法

a) BF227 合成

常法により液相法により合成した $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{OTf}$ し、これを室温で BF227 の *N*-脱メチル体と少量の NaOH を含んだアセトンに導いて反応させた。これを HPLC 分離し、BF227 画分をアスコルビン酸存在下に濃縮乾固し、界面活性剤を含む生理食塩水に溶解し、濾過滅菌により注射薬とした。

b) $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 及び $[^{18}\text{F}]\text{BF-227}$ 合成

^{18}F -標識 FACT 自動合成装置は、本研究班の岩田・青木らが開発したものを導入し、本研究班の平成 19 年度の報告に基づいて $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 合成を行った。その主な反応行程は、サイクロトロンでの各反応で製造した ^{18}F イオンの単離、 ^{18}F イオンとクリプトフィックス (K222) コンプレックスの乾燥、FACT トシル体のフッ素化、Sep-Pak カートリッジでの反応液の予備精製、HPLC による目的物の $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 分離精製である。得られた $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 画分を既設の装置により注射剤化した。

多目的措置では、基本的に $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 標識合成装置と同じ行程で実現できるように、各反応工程の時間、加熱や冷却、窒素気流の流速、液相量など詳細に諸条件を設定して、合成を行った。

C-3. 研究結果

a) BF227 合成

臨床使用した BF227 の合成成績は、収量は $4.7 \pm 1.9 \text{ GBq}$ 、比放射能は $113 \pm 51 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$ 、放射化学的純度は $98.1 \pm 1.9\%$ であった。

b) $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 及び $[^{18}\text{F}]\text{BF-227}$ 合成

^{18}F -標識 FACT 自動合成装置では、昨年の本研

究班の岩田・青木らの報告に準じて $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を合成することが確認された。多目的合成装置では、 $^{18}\text{F}/\text{K222}$ コンプレックスの乾燥を確実にすること、フッ素置換反応での無水条件を保つことで合成が可能であった。また、3ロットについては、臨床使用を前提とした放射化学的純度試験、パイロジェン試験や無菌試験などの品質管理試験も実施した。放射化学的収率は 12%程度とこれまでの報告値と比較して低めであったが、 ^{18}F イオンの製造量 (サイクロトロン照射量) を増やすことで、十分臨床使用に対応できる。

多目的装置を使用した $[^{18}\text{F}]\text{BF-227}$ 合成では、Sep-Pak カートリッジによる予備精製で、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ に比較して不純物除去の条件を強くすることで、同様な操作で合成が可能であった。放射化学的収率は 35%程度に達し、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ に比較して良好であった。

D-3. 考察

BF227 合成：報告されている反応溶媒の DMSO の代わりにアセトンで容易に反応し、合成条件では BF227 の放射線分解はほとんど認められなかったことから、通常の ^{11}C 標識リガンドの合成に比べて困難さはなかった。しかし、可視光で迅速に異性化すること、溶解し難いことなどは注意すべきであった。

$[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 合成：本研究で岩田・青木らが開発した ^{18}F -標識 FACT 自動合成装置を使用し、分担研究者の施設でも再現的に $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ が合成できた。本装置は使用方法が簡単で、かつ性能が安定していることが確認されたことから、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 合成に必ずしも放射性薬剤合成の専門家を必要としないと考えられる。従って、本装置で標識合成する $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を使用したアミロイドイメージング診断法は、病院等の多くの PET 診療機関に普及することが期待できる。また、分担者の施設に設置されていた多目的合成装置 (住友重機械工

業社製)によっても、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ や $[^{18}\text{F}]\text{BF-227}$ を合成できることが示されたことにより、施設によっては $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 合成に専用装置を導入せずに、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ によるアミロイドイメージング診断法が可能であることが明らかになった。

E. 結論

BF227 と PIB はアルツハイマー病患者の脳において集積が上昇し、両者ともアミロイド β の存在を反映していると考えられる。 BF227 より PIB の方が感度特異性ともに高く、1例診断には適する。両者の集積分布は細部が異なり、この比較によりアミロイド β の蓄積から発症にいたるプロセスの一端を解明することができるかも知れない。また、アミロイドイメージング診断法の普及を図る時、アミロイドプローブとして合成的には $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ が BF227 に代わりうる。 ^{18}F -標識 FACT 自動合成装置は信頼性が高く、その目的を達することが期待された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

石井賢二、石渡喜一、木村裕一、織田圭一、橋本昌也、Klunk William、Mathis Chester、金丸和富、齋藤祐子、村山繁雄. アミロイドプローブ PIB によるアルツハイマー病脳内アミロイド蓄積の検討. 第46回日本核医学会学術総会, 鹿児島, 2006.11.9-11

Hashimoto M, Ishii K, Kimura K, Oda K, Kawasaki K, Ishikawa M, Ishiwata K, Okamura N, Yanai K: Direct comparison of in vivo accumulation of two amyloid imaging probes $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ and $[^{11}\text{C}]\text{BF227}$ in Alzheimer's disease. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego,

2007.11.3-2007.11.

橋本昌也、石井賢二、木村裕一、織田圭一、川崎敬一、石川雅智、石渡喜一、岡村信行、谷内一彦. アルツハイマー病脳におけるアミロイドプローブ $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 及び $[^{11}\text{C}]\text{BF227}$ の比較検討. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台, 2007.11.4-6

石井賢二, MCIの画像診断を考える- PIB-PET による画像診断の将来-, アルツハイマー病研究会, 東京, 2008.4.5

橋本昌也、石井賢二、木村裕一、織田圭一、川崎敬一、石川雅智、石渡喜一、岡村信行、谷内一彦. PET アミロイドプローブ $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ $[^{11}\text{C}]\text{BF227}$ の比較検討. 第49回日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17

石井賢二. PET による認知症診断. 富山臨床核医学研究会, 富山 2008.9.26

石井賢二. アミロイドイメージングの臨床. 第27回日本認知症学会シンポジウム. 前橋 2008.10.10

石井賢二. PET による脳画像診断. 第20回日本脳循環代謝学会, 東京, 2008.11.

石井賢二. 脳 PET の現状と展望-神経内科の立場より. 第38回日本臨床神経生理学会講演, 神戸, 2008.11.13

石井賢二、橋本昌也、木村裕一、織田圭一、坂田宗之、川崎敬一、石橋賢士、石川雅智、石渡喜一、岡村信行、谷内一彦. アミロイドプローブ $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ と $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の直接比較-FDGと VBM との相関. 第48回日本核医学会学術総会, 千葉, 2008.10.24-26

Kenji Ishii, Masaya Hashimoto, Yuichi Kimura, Muneyuki Sakata, Keiichi Oda, Keiichi Kawasaki, Kiichi Ishiwata, Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai. Direct comparison of in vivo accumulation of $^{11}\text{C-PIB}$ and $^{11}\text{C-BF227}$ in Alzheimer's

disease. Alzheimer's Imaging Consortium,
Chicago, 2008.7.26-2008.7.26

Kenji Ishii, Masaya Hashimoto, Yuichi Kimura,
Muneyuki Sakata, Keiichi Oda, Keiichi
Kawasaki, Kiichi Ishiwata, Nobuyuki
Okamura, Kazuhiko Yanai. Direct
comparison of in vivo accumulation of
 ^{11}C -PIB and ^{11}C -BF227 in Alzheimer's
disease. International Conference on
Alzheimer's Disease, Chicago, 2008.7.26-31

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

PET 診断利用を目的とした ^{18}F -標識 FACT 自動合成装置の開発

分担研究者：岩田 鍊¹、青木 康²

研究協力者：古本祥三³、石川洋一¹、渡辺利光²

¹東北大学サイクロロン・RI センター、²住友重機械工業株式会社・技術開発センター、³東北大学加齢医学研究所

[研究要旨]

本研究では、 ^{18}F -標識アミロイドイメージング剤の実用的な自動合成装置の開発を目的に、まず初年度において 3 つのモジュールから構成される超小型合成装置（ミニチュアモジュール）を設計・試作し、次年度においては完成した超小型合成装置（ミニチュアモジュール）の一部を改良し、合成操作と反応条件の最適化を行った。また、本装置を使用し 3 回連続して ^{18}F FACT 合成を行い、 ^{18}F FACT が薬剤基準を満たすことを示し、加えて合成の再現性と信頼性を実証した。最終年度においては、臨床診断利用を開始した ^{18}F FACT 自動合成装置の有用性と信頼性を、本年度約 1 年間の合成実績から評価した。

A. 研究目的

我々は、超小型マニホールド電磁弁を用いて PET 薬剤自動合成装置の超小型化に取り組んできている。その特徴は、

- 超小型の電磁弁をマニホールドブロックに取り付けブロック内部に流路を設けることで電磁弁間をつなぐチューブとの接続を省き使用する部品数を大幅に削減できる。
- 部品数を減らすことで信頼性を向上させ、メンテナンスを容易にし、製作コストを削減できる。
- 電磁弁をマニホールドに 3 次元的に配し、少量の液体試薬のリザーバーをブロックに設けることでサイズを大幅に小さくできる。

図 1 にその原理を模式的に示す。これまでにこの方法でいくつかのミニチュア合成モジュールを試作し、それに合わせて開発した小型化した制御用のインターフェイスを用い完全に自動化した

超小型の PET 薬剤の自動合成装置とした。図 2 はその例として ^{11}C メチオニンと ^{11}C メチルタイ

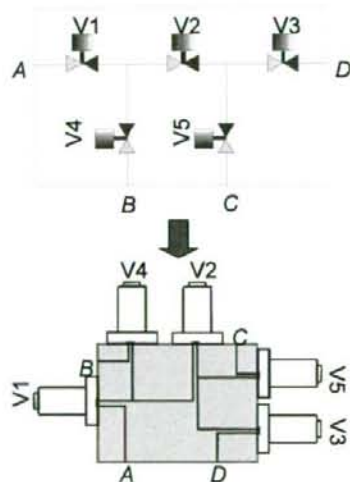


図 1. ミニチュアモジュールの作製法

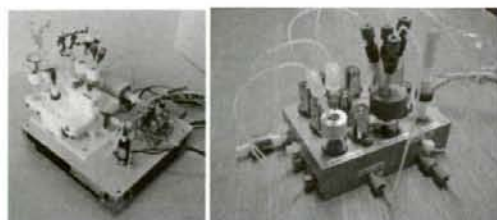


図2. $[^{11}\text{C}]$ メチオニンと $[^{11}\text{C}]$ メチルタイロシン合成用ミニチュアモジュール本体

ロシン合成用ミニチュアモジュールを示す。

本研究の目指すところは、これらの技術を用いて、東北大学発の新しい ^{18}F -標識アミロイドイメージング剤である $[^{18}\text{F}]$ FACT を安定に自動合成し臨床診断に供給できる信頼性の高い自動合成装置を開発し、その有用性を実証することである。

B. 研究方法

1. 標識反応

図3に示す $[^{18}\text{F}]$ FACT 合成スキームに従い、手動で行った標識反応に基づき以下の反応条件を用いることとした。

- 前駆体 (THK-762) : 5 mg (9.7 μmol)
- 反応溶媒 : DMSO、1 mL
- Kryptofix 222 : 20 mg
- $[^{18}\text{F}]$ フッ素イオン : $\sim 29 \text{ GBq}$ (800 mCi)
- 反応温度 : 110°C
- 反応時間 : 10 分

この条件により以下の合成過程を自動的に実行するものとする。

1. $[\text{K}/\text{K}.222]^{18}\text{F}$ の調製: $[^{18}\text{F}]$ フッ素イオン/ $[^{18}\text{O}]$ ターゲット水を導入し、陰イオン交換カラム

により $[^{18}\text{O}]$ ターゲット水を回収後、 $[^{18}\text{F}]$ フッ素イオンを溶出してアセトニトリルとの共沸乾固により無水の $[\text{K}/\text{K}.222]^{18}\text{F}$ を調製する。

2. $[^{18}\text{F}]$ フッ素置換反応 : $[\text{K}/\text{K}.222]^{18}\text{F}$ にDMSOに溶解した反応前駆体を加えて加熱し、 $[^{18}\text{F}]$ フッ素イオンによる置換反応を行う。
3. 固相抽出法 (SPE) による前処理 : 反应用液に水を加えて tC18 カートリッジに目的物を捕集し、緩衝液で洗浄後エタノールで溶出する。
4. 高速液体クロマトグラフィ (HPLC) による精製 : SPE で粗精製された目的物に水を加えて HPLC インジェクターによりカラムに注入する。
5. SPE による前調製 : $[^{18}\text{F}]$ FACT 画分を大量の水に集め、tC18 カートリッジに通して捕集する。次に少量のエタノールで $[^{18}\text{F}]$ FACT を溶出してロータリエバポレータに移送する。
6. 注射液の調製 : あらかじめアスコルビン酸を入れたフラスコに $[^{18}\text{F}]$ FACT のエタノール溶液を集め、減圧下溶媒を留去する。次に生食を加えて残差を溶解し、メンブランフィルターを通して滅菌バイアルに集める。

2. ミニチュアモジュールの製作

2-1. 装置の構成と詳細設計

図4は $[^{18}\text{F}]$ フッ素イオンの製造・取出しから注射液の調製までを行う全システムの構成を示す。この中で分担開発の対象になっているのは、 $[^{18}\text{F}]$ フッ素イオンモジュール、 ^{18}F -標識反応モジュール

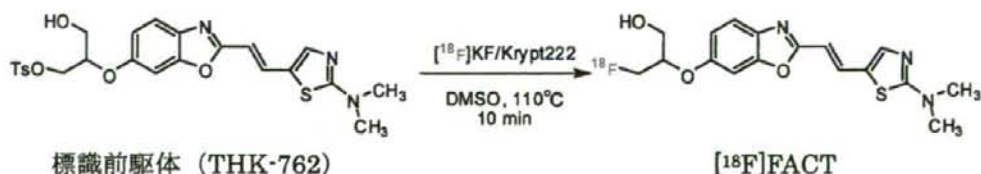


図3. $[^{18}\text{F}]$ FACT 合成スキーム

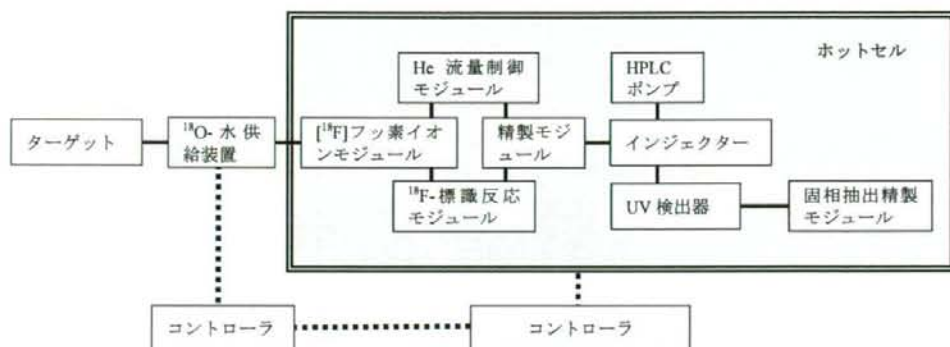


図 4. 合成装置全体構成図

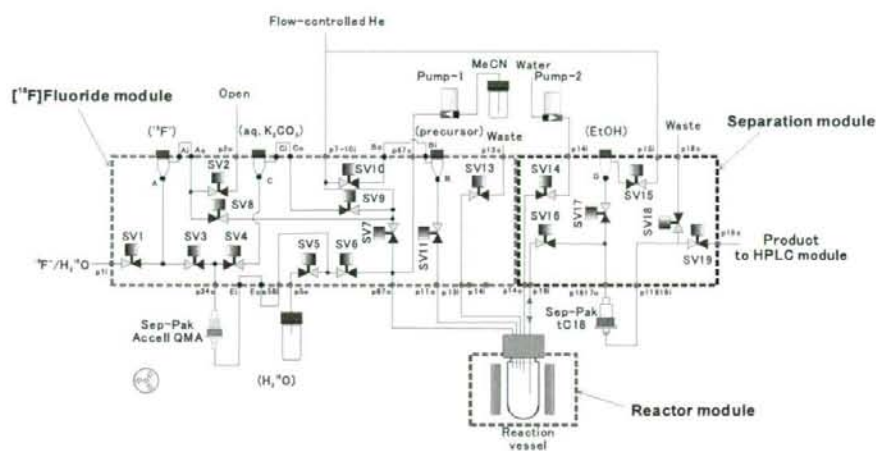


図 5. ^{18}F -標識アミロイドイメージング剤合成用ミニチュアモジュール流路図

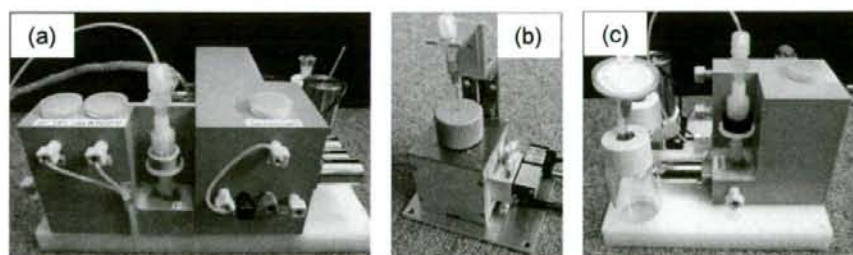


図 6. ミニチュアモジュール (a: ^{18}F フッ素イオン、b: ^{18}F -標識反応、c: 精製)

ル、精製モジュール、の 3 つの超小型合成モジュールである。その詳細な流路を図 5 に示す。

2.2. ^{18}F フッ素イオンモジュール

本モジュールは、 ^{18}F -標識反応一般に共通する

操作である合成ステップ 1 を実行するものであり、 ^{18}F FDG 合成などのために既に開発していたものをそのまま利用することとした。図 5a にその写真を示す。照射容器から回収される ^{18}F フッ素イオンを含むターゲット水をまずリザーバ

ーに集め、次に使い捨ての陰イオン交換カラムである Sep-Pak Light Accell QMA カートリッジ (Waters) に通して ^{18}F フッ素イオンを捕集する。続いて K_2CO_3 水溶液をカートリッジに通して ^{18}F フッ素イオンを溶出し、次の ^{18}F -標識反応モジュールに移送して反応容器に集める。

2-3. ^{18}F -標識反応モジュール

このモジュールでは、あらかじめ反応容器に相間移動触媒である Kryptofix 2.2.2[®] (K.222) を溶解したアセトニトリル溶液に ^{18}F フッ素イオン・ K_2CO_3 水溶液を混合し、アセトニトリル-水の共沸関係を利用して加熱下 He を流しながら留去する。反応容器は市販の比較的薄いガラス壁を持つ丸底フラスコ (10 mL, Wheaton) に特別に設計した PEEK 製キャップを取り付け、5本の注射針を通して液体と気体の添加・取り出しを行う構造となっている。また、反応溶媒の取り出しのために1本の注射針は上下に可動なものとして、使用しないときは液面より上に保持して液の逆流を防ぐ (図 6b 参照)。

最も迅速な水分除去を実現する方法の一つとして遠赤外線ヒータの使用が検討されたが、本標識合成で対象とする ^{18}F -フッ素反応物は光で異性化するためこの方法を見合わせ、超小型のセラミ

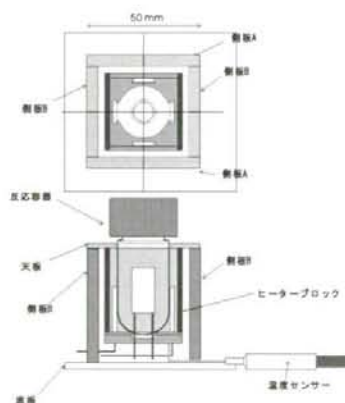


図 7. 加熱モジュールの構造

ックヒータを多数使用して完全な遮光下での加熱法を採用した。図 7 にその構造を示す。ヒータは全部で 5 個使用しているが、その設定電圧や外部温度の設定値を変化させ、He 流速変化で溶媒の留去の完了を検出する方法を検討した。

2-4. 精製モジュール

図 6c は設計どおりに試作された精製モジュールを示すが、本合成装置の開発段階で精製法の一部が変更され、その結果マニホールドモジュールを最初から設計し直して新たに作製する必要が生じた。変更された精製法では、反応物を捕集した tC18 カートリッジを水とリン酸緩衝液・アセトニトリル混合液の 2 回にわたって洗浄する。その詳細な操作は以下の通りである。

- i. H_2O (7 mL) を吸い上げ、反応液に加え混合する。
- ii. 混合液を吸い上げ、tC18 に押し出し廃棄する。
- iii. 再び H_2O (5 mL) を吸い上げ反応容器に加え洗浄し、tC18 に押し出し廃棄する。
- iv. 空気を吸い tC18 に流し液を完全に追い出

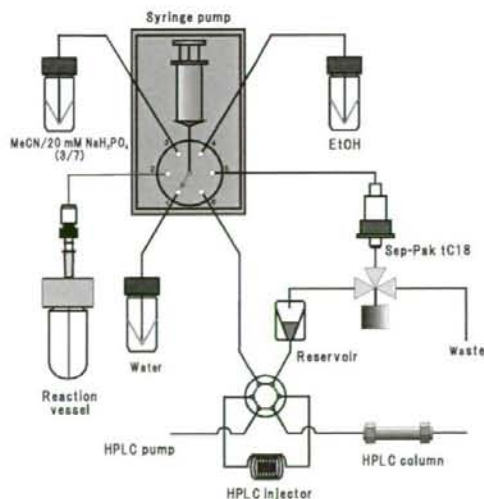


図 8. シリンジポンプによる精製モジュール

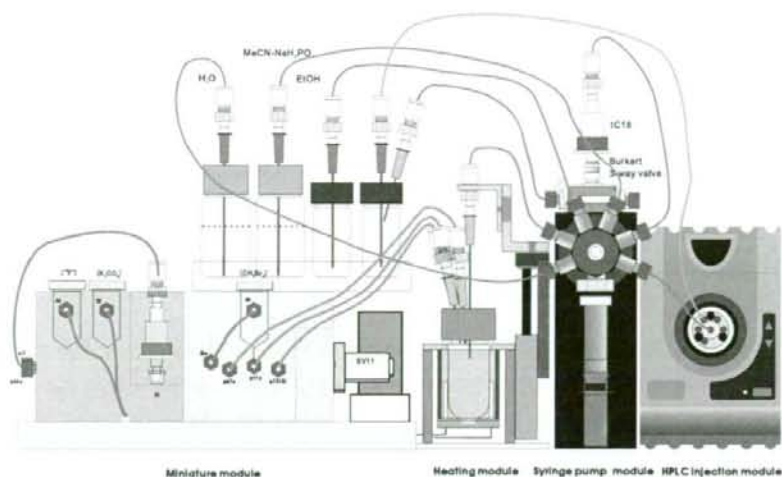


図 9. 変更後の合成モジュール概観図

す。

- v. MeCN-PHO (5 mL) を吸い上げ tC18 に流し廃棄する。
- vi. EtOH (0.5 mL) を吸い上げ tC18 に流し溶出液をリザーバーに集める。
- vii. H₂O (0.5 mL) を吸い上げ tC18 に通してリザーバーに集める。
- viii. リザーバーに集めた液をインジェクターへに移す。

このような変更に対して、操作が固定されているマニホールドモジュールでは対応が困難である。従って、開発段階にある合成に対し柔軟に対応可能な方法を採用することとした。すなわち、小型のシリンジポンプと多方切換弁を組み合わせた市販の装置（ハミルトン社製 PSD3）を採用して図 8 に示すモジュールを設計した。シリンジポンプは電動のため動作は可変であり、プログラムを通して任意の量を扱うことができる利点がある。これに加えて、固相抽出カラムからの溶出液を HPLC インジェクターのループに移送する操作もこのシリンジポンプを使用して行うようにした。従って、HPLC インジェクターも小型の電動インジェクター（レオダイン社製）を採用するこ

とにした。図 9 にそれらを採用した装置前面の外観を示す。

2-5. 制御プログラム

制御プログラムは LabView で作成し、PC からは USB ケーブルでホットセルの下に設置した制御インターフェイスにつないだ。図 10 に制御 PC 画面を示す。

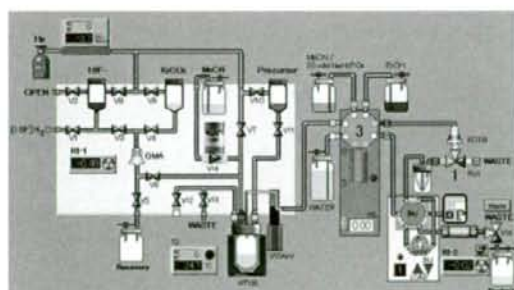
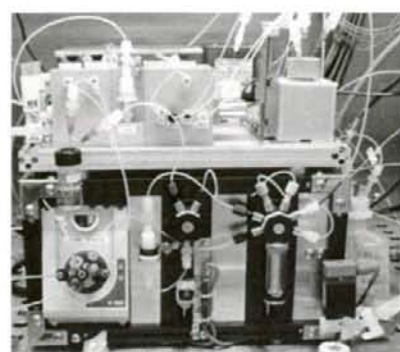
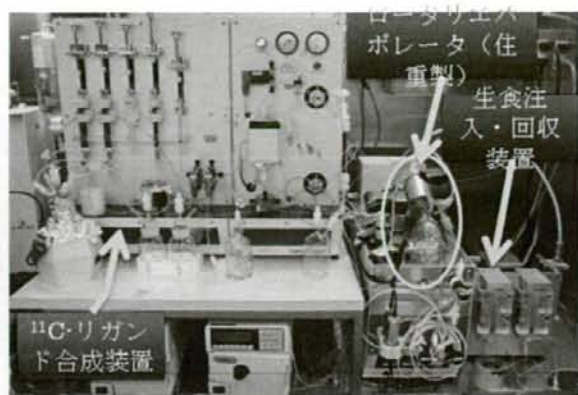


図 10. 制御画面



標識合成ユニット



標識化合物精製・製剤化ユニット

図 11. [^{18}F]FACT 自動合成システム

C. 研究結果と考察

1. 合成装置

ミニチュアモジュール技術で初年度に試作した [^{18}F] フッ素イオンモジュールと ^{18}F -標識反応モジュールに、新たに小型シリンジポンプ6方切換バルブユニットを組み込んだ精製モジュールを導入して、 [^{18}F]FACT 標識合成ユニットとした。 [^{18}F]FACT 自動合成システムは東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・サイクロトロン棟1階のPET薬剤合成用クリーンルームに設置されている2つのホットセルを利用して設置した。図 11 にセットアップ完了時点での合成システムの概観を示す。写真左は、今回開発したミニチュアモジュールを組み込んだ標識合成ユニットであり、小型ホットセルを完全に占有して設置した。写真右は、研究開発用のホットセル内にある既存の ^{11}C -標識ラジオリガンド合成システムを示す。標識合成ユニットにより標識合成と HPLC 分離精製された [^{18}F]FACT フラクションを右側の ^{11}C -標識ラジオリガンド合成システムに送り、まず固相抽出により HPLC 溶媒を除去し、次にロータリエバポレータで固相抽出カラムからの溶出液を乾固した後、生食に溶解しろ過滅菌し

てバイアルに集めた。

セットアップ時に見出された重大な問題点は、右側での製剤化の重要な操作であるエバポレータによる減圧留去が従来のものに比べ長時間を要する点であった。留去時間の短縮と回収操作の改善を目的に、新たに張小型ロータリエバポレータを試作して置き換えた。図 12 はその様子を示す。新しい試作機には、市販の 30 mL 梨型フラスコを使用し、その取り外しを容易にするためロータリ部分が上下する機構を組み込んだ。また、伸縮チューブを採用して、フラスコから生食を回

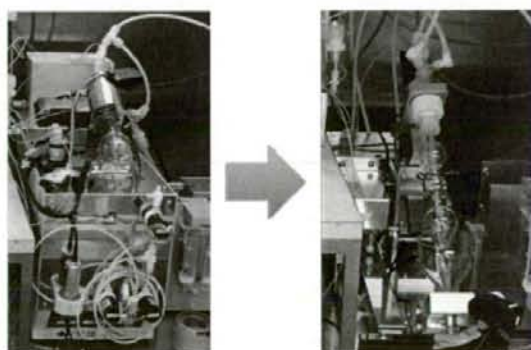


図 12. 開発された超小型ロータリエバポレータ

取するためのチューブは、留去時には液面より上に保持され、回収時だけフラスコ底部に伸びて目的物を溶解した生食を吸い上げるようにした。

2. ミニチュア加熱モジュールの性能評価

図 13 に示すマイクロセラミックヒーターを組み込んだ完全遮光の加熱モジュールで、実際に使用する液量で乾固操作を行った。水-アセトニトリル混合溶媒を加熱下 He 気流で蒸発させ、その流速変化から留去状態を検出した。図 13 に最適化した条件下での内部温度と He 流速の時間変化を示す。アセトニトリルの添加を 2 回の繰り返し、完全に反応容器から水分を留去するのに 24 分を要した。

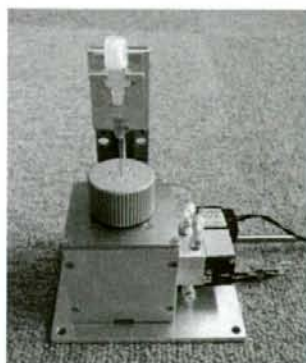


図 13. ミニチュア加熱モジュール

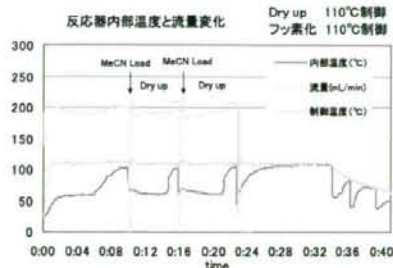


図 14. 反応容器内部温度と He 流速変化

3. HPLC による精製

以下に示す分離条件で反応物の HPLC 精製を検討した。

- 分取カラム : Inertsil ODS-3、250 X 10 mm ID)
- 溶離液 : 20 mM NaH₂PO₄/MeCN=60/35
- 流速 : 6.0 mL/min
- 検出器 : RI、UV (400 nm)

その結果、図 15 に示すように良好な分離が得られ、[¹⁸F]FACT は約 18 分過ぎに高い化学的・放射化学的純度で得られた。

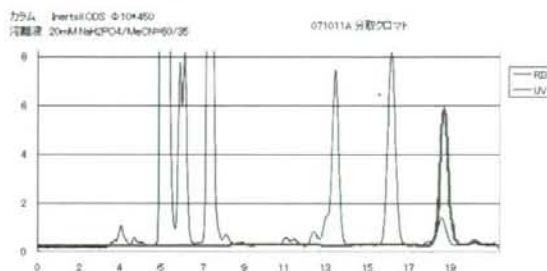


図 15. HPLC 分取クロマトグラム

4. 臨床利用に向けた合成試験の結果

最適化した反応・精製条件を用い、合成試験を 3 回連続して行い、得られた [¹⁸F]FACT 注射液に対し化学的純度 (混入有機溶媒量の GC 分析を含む)、放射化学的純度、比放射能、エンドトキシンおよび無菌試験を行い、すべての検定項目につき基準値を満たした。図 16 には HPLC 分析の結果を示す。

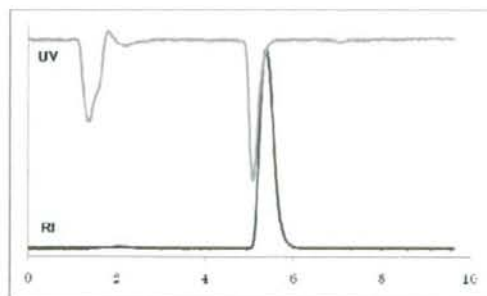


図 16. HPLC 分析

HM-12 サイクロトロンのプロトンビーム 30 μA で 45 分間照射して得られる [¹⁸F]フッ素イオンから出発し、約 1 時間半の自動合成と注射液調製に

表 1. [¹⁸F]FACT 合成成績一覧

Run No	実験日	収量 (MBq)	放射化学的純度 (%)	比放射能 (GBq/mmol)	担体混入量 (nmol/Vial)
1	2008年3月13日	1221	98.6	44	27.9
2	2008年5月15日	240	99	67	3.6
3	2008年6月12日	1317	99	44	30.2
4	2008年7月10日	1221	99	29	41.8
5	2008年7月18日	288	99	10	30.1
6	2008年10月2日	973	99	332	2.9
7	2008年10月30日	0			
8	2008年11月13日	518	99	121	4.3
9	2008年11月20日	1036	98	186	5.5
10	2008年11月27日	888	99	143	6.2
11	2009年1月22日	821	99	71	11.6
12	2009年1月29日	618	99	147	4.2
13	2009年2月5日	411	99	145	2.8

より、30-40 mCi の [¹⁸F]FACT が投与可能な注射液として PET 臨床試験に供給できた。

5. 年間使用実績

5-1. 合成成績

表 1 に示すように、2008 年 3 月 13 日に最初の臨床診断用の合成に成功して以来、この 1 年間に計 13 回の供給目的の合成を行った。第 7 回目は合成途中で中止せざるを得なかったため収量がゼロとなった唯一のトラブル発生による失敗であったが、原因は解明され、第 8 回目以降の合成では完全に回避されている。

5-2. 照射容器からの銀イオンの混入

第 7 回目の合成失敗の直接的な原因は、反応混合物を HPLC カラムに注入する前に行う固相抽出精製で、セツバック tC18 カラム (図 4 の右に○で囲んだ部分) が詰まり、これ以降の合成が不可

能になったことである。この詰まりの原因物質は、ターゲット由来の酸化銀だと判明した。

昨年度 [¹⁸F]FACT 用に新たにニオブ製の照射容器 (住重製) を導入したが、使用開始後しばらくしてからターゲット圧の異常な上昇が観測されるようになった。図 17 に示すように、照射開始時からしばらくはほとんど圧力の変動は見られないが、15 分過ぎから徐々に、あるいは急激に圧力が上昇し照射の中断を余儀なくされた。この照射したターゲット水を用いた [¹⁸F]FACT 標識合成では、図 17 の右に示すように、使用した分離精製のセツバック QMA と tC18 の外見から明らかに黒い酸化銀と思われる物質がカラムに捕集されていることが分かる。分光分析結果からこの物質が酸化銀であることが同定され、 [¹⁸F]フッ素イオン製造用の照射容器で唯一銀が使用されているシール用 O-リングがその発生源と結論された。

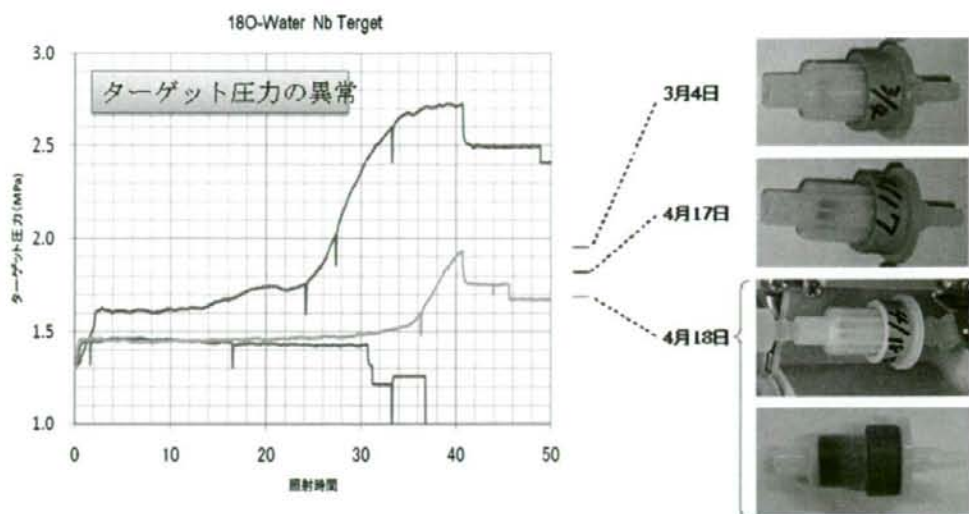


図 17. 照射中のターゲット圧の変化と $[^{18}\text{F}]$ フッ素イオン回収後のセツパックカラムの色変化

この O-リングを金製のものに交換することでこの問題は完全に解決された。

5-3. 比放射能低下

表 1 に示すように、 $[^{18}\text{F}]$ FACT の合成終了時点での比放射能は 1~5 回目までは明らかに低い値

であった。この原因として、使用した前駆体 THK-762 に初めから混入している可能性が疑われた（共同研究先である放医研からこの点を指摘された）。合成委託先である田辺 R&D に確認し分析した結果、0.75%の担体の混入が判明したため

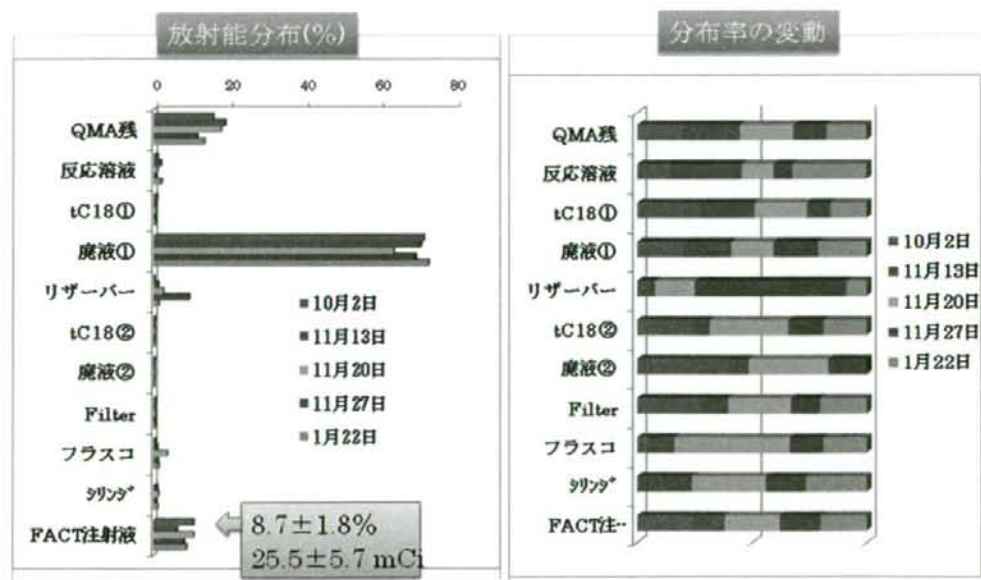


図 18. 合成システム内の放射能分布

使用を中止し、第6回目からは新たに合成した前駆体を用いて標識合成を行い比放射能の大幅な改善を得た。

5-4. 合成システムにおける¹⁸Fの分布

合成収率を求める目的で、合成終了後システム各部における放射能の分布を調べた。図18にその結果を示す。この結果、¹⁸F]FACTの放射化学的収率は8.7±1.8% (EOB) (944±211 MBq, EOS)であった。

1年間で13回の¹⁸F]FACT合成を行い、1回だけ合成中でのトラブル発生による失敗があった。しかし、この原因は照射容器に由来するものであり、開発した合成ユニットはすべての合成において正常に動作したと言える。前半6回目までの比較的大きな合成収量の変動も酸化銀の混入によるものと考えられ、この問題解決以降の収量は安定した。しかし、その放射化学的収率は当初予想された17%に比べ半分近くも低い値であり、その主な原因は装置各部位での損失であり、自動化による避けられない要因と考える。しかし、エバポレーテッドガラスからの回収が不十分で収量の大きな低下につながったケースもあり、改良の余地はある。

¹⁸F]FACT合成収量は臨床診断利用(2人分)に十分な量であった。また、放射化学的純度および比放射能も臨床診断の基準を満たす高い品質であった。従って、この1年間の使用成績は、我々が開発した¹⁸F]FACT自動合成装置がルーチンな使用に耐える信頼性の高いPET薬剤合成装置であることを実証したものと考えられる。

D. 結論

超小型電磁弁を取り付けたマニホールドを用いるミニチュアモジュール技術を基本として、東北大学発の新規アミロイドイメージング剤である¹⁸F]FACTを完全に自動合成し、臨床利用に供

するシステムを開発した。本システムを使用して1年間に全13回の¹⁸F]FACT合成を行い、照射容器由来のトラブルによる1回の失敗を除き、すべての合成を成功させた。¹⁸F]FACT合成収量は診断利用に十分であり、またその薬剤としての品質も十分高いものであり、本装置の有用性と信頼性を実証した。また、本システムで採用されている¹⁸F-標識合成法は、多くの他の薬剤合成に共通するものであり、¹⁸F-標識薬剤の汎用的な自動合成システムとしても使用可能である。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 石川洋一、渡辺利光、岩田 錬、古本祥三：
「新規アミロイドイメージング剤、¹⁸F]FACT小型自動合成装置の開発」、第48回日本核医学会総会・千葉市・平成20年10月25日。
- 古本祥三、岡村信行、加藤元久、石川洋一、丸山将浩、岩田 錬、谷内一彦、樋口真人、須原哲也、工藤幸司：「フッ素18標識アミロイドイメージング剤の開発」、第48回日本核医学会総会・千葉市・平成20年10月25日。
- S. Furumoto, N. Okamura, M. Kato, Y. Ishikawa, M. Maruyama, R. Iwata, K. Yanai, M. Higuchi, T. Suhara, Y. Kudo; "A Fluorine-18 Labeled 2-(2-(Thiazol-5-yl)vinyl)benzoxazole Derivative for In Vivo Imaging of Amyloid Deposits" World Molecular Imaging Congress 2008(世界分子イメージング学会 2008), ニース(フランス), 平成20年9月12日。

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

なし

多施設共同試験を目的とした普及型¹⁸F-標識 FACT 自動合成装置の製造

分担研究者：青木 康²

研究協力者：渡辺利光²、岩田錬³、谷内一彦¹

（¹東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野、²住友重機械工業株式会社、³東北大学・サイクロトロンのRIセンター放射性医薬品科学分野）

[研究要旨]

本研究では、他施設共同試験を行う為に¹⁸F-標識アミロイドイメージング剤の自動合成装置の製作と合成された薬剤の品質についての知見を得ることを目的として実施した。他施設共同試験を行うにあたり、同一の装置を供給し、同一の条件での合成試験を行ない、得られる薬剤品質が同一であることを実証する必要がある。初年度は、東北大学でのプロトタイプを元に、設計・製作を行ない、普及型¹⁸F-標識合成装置を完成させた。次年度においては、上記普及型装置の性能を確認後、多施設向けに新たに2台の合成装置を製作し、設置を行った。最終年度は、3台の普及型合成装置の性能について比較を行ない、臨床使用に問題ないことを確認した。更に、一般的な多目的合成装置による¹⁸F-FACT合成について検討をおこなった。

A. 研究目的

アルツハイマー病（AD）診断において、ADに特徴的な脳病理所見とされるアミロイドβタンパク（Aβ）に特異的に集積する特徴がある薬剤のポジトロン核種、特に¹⁸Fによる標識が望まれている。アミロイドイメージング剤については、東北大学にて開発が進められており、本研究では、開発されたアミロイドイメージング剤の¹⁸F標識を行う自動合成装置化を行った。

東北大学で開発されたプロトタイプ機は、超小型マニホールド電磁弁を用いて、PET薬剤自動合成装置の超小型化に取り組まれている。今回、この思想を受け継ぎ、最終的に市販化が可能となるよう設計を行ない、複数台の装置を製作し、その合成性能を確認することを目的とした。

さらに、当社製の従来型多目的装置による本薬剤の合成検討し、超小型合成装置との比較を行った。

B. 研究方法

アミロイドイメージング剤の¹⁸F-標識は、出発原料に¹⁸Fを求核置換することで標識し、保護基を脱離させ、粗製製品をつくる。粗製製品を分離精製機構（HPLC）に導入し、目的画分を分取することで、投与可能な純度を持つ最終製品を得る。

放射性核種を使用するため、限られたスペースであるホットセル（放射線遮蔽空間）に入れるため、従来型よりはるかに小型化する必要がある。超小型化において、ミニチュア電磁弁を使用する3次元マニホールド化技術を使用し、超小型化合成装置を実現した。

C. 研究結果

1. PET 標識合成システムの小型化

- 3次元マニホールドによるモジュール化
- 反応部の小型化
- 医療機器申請に耐えうる設計の実施

上記 a)~c)を実現するためのシステム構成を図1に示す。

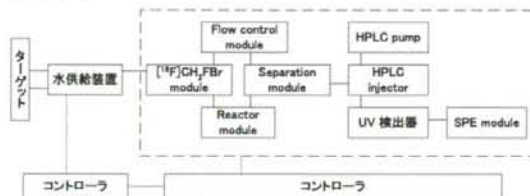


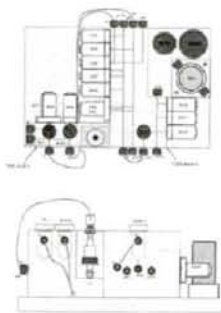
図1 システム構成

このうち、 $[^{18}\text{F}]$ Fluoride module および Separation module について、東北大学・岩田教授の指導のもとミニチュア電磁弁を使用した3次元マニホールドによるモジュール化を実施した。

また、Reactor module について、セラミックヒータを用いた加熱系を採用し、クリーンで安全な反応部を実現した。

$[^{18}\text{F}]$ Fluoride module

この module は、ターゲットからの ^{18}F の回収と Reactor module への原料、溶媒の供給を行うためのもので、デッドボリュームを減らすため、ミニチュア電磁弁による3次元マニホールド化を実施しました。



Separation module

この module は、反応液を分離精製機構 (HPLC) に送り込む前に、1次精製を実施するもので、市販のカートリッジ型固相抽出カラムを使用している。

このモジュールを使用することで、分離精製への負荷を低減し、より良い標識薬剤を得ることが期待できる。

Reactor module

この module は、標識反応を行う部分となり、小型化が望まれていたところでもある。

今回開発されたアミロイドイメージング剤は、遮光で反応を実施する必要があり、赤熱化しないセラミックヒータを採用し、さらに、反応容器を覆うことで、小型化を実現した。

また、反応中の液上りを防ぐ構造として、シリンダーによる取り出しラインの上下駆動を持っている。このモジュールでは、これまでの合成装置と違い、圧縮空気やオイルを使用することがないので、クリーンな環境での合成を実現できると考えている。

当社では、これら3つのモジュールを組み合わせ、一つの装置として医療機器申請に耐えうるシステム化を行った。

東北大学のプロトタイプの実験結果を受け、普及型合成装置へのフィードバックを行ない、他施設共同試験用に新たに2台の合成装置を製作した。

平成19年度に製作した2台の装置を東京都老人総合研究所様と長寿医療センター様に設置し、東北大学にて開発されたアミロイドイメージング剤である $[^{18}\text{F}]$ -FACTの試験合成を行いました。両施設に設置した装置において、東北大学開発のプロトタイプと同等の収率、品質で $[^{18}\text{F}]$ -FACTが得られることを確認いたしました。両施設において、施設スタッフへの取り扱い説明まで行い、引継ぎを完了し、臨床試験に向けた合成が可能としました。

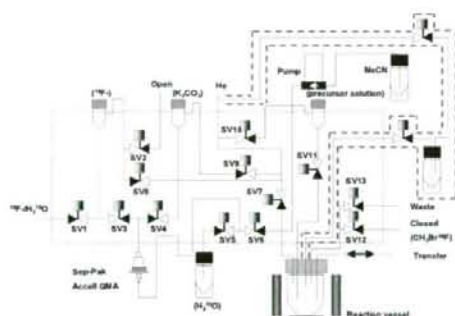


表1 各施設における合成試験結果

	東北大開発機	老人研	長寿研
FACT 収率(%) (at EOS)	6~10	5~7	5~7
放射化学的純度	>95%	>95%	>95%
無菌試験	陰性	陰性	陰性
発熱性物質試験	陰性	陰性	陰性
合成時間 (分)	90	85	90

制御ソフトについては容易に他薬剤に対応できるようにパラメーターが容易に変更できるように改良を加えました。

さらに、他の ^{18}F 標識薬剤の合成も可能となるように、追加試薬ラインを取り付け、FLT、FMISO など腫瘍診断用途に対応できる形としました。



加水分解試薬導入用ライン追加

次に、当社製の多目的装置 (CFN300) による合成を検討しました。CFN300 は、当社が多用途向けに開発した機器で、すでに国内外の研究機関に 10 台程度納入されています。

東北大開発のプロトタイプに比較し、放射化学的収率が若干低い 3-7% 数値となりましたが、臨床

研究を行うには、十分の収量が取れており、既設の多目的装置 (CFN300) での合成も可能となりました。このことから、これらの研究機関でも、施設の求めに応じて、東北大学・谷内教授、岩田教授の指導の下、 ^{18}F FACT を使用することが可能となると考えます。



当社製多目的合成装置 (CFN300)

D. 考察

3次元マニホールド化技術を使用して、自動合成装置を構成するモジュールの小型化が実現できた。自動合成装置の設計において、当社の持つ医療機器設計技術を用い、医療機器申請に耐える装置設計を実施した。多用途の合成装置 (CFN300) にも ^{18}F FACT 合成を確認し、臨床研究への移行を容易に進める道を用意できた。

E. 結論

本装置の製造により、超小型化された¹⁸F標識の自動合成装置を実現できた。平成19年度には、本合成装置を使用し、¹⁸F標識の性能を把握し、プロトタイプと同等の性能を確認した。平成20年度には、共同試験施設である長寿医療研究センターならびに東京都老人総合研究所に普及型合成装置を設置し、[¹⁸F]FACT薬剤の合成を確認した。さらに、アミロイドイメージング剤だけでなく、各種の¹⁸F標識薬剤の供給を実現していくことを検討した。

[¹⁸F]FACT薬剤については、当社製多目的装置(CFN300)にても合成を確認することができ、普及型¹⁸F-標識FACT自動合成装置を導入できない施設においても、臨床試験を行える可能性を示すことができた。

F. 研究発表

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（予定も含む）

なし

臨床応用を目的とした実用的アミロイド画像化プローブの開発

分担研究者：工藤 幸司¹、岡村信行²、岩田 鍊³

研究協力者：古本 祥三⁴、船木 善仁³、石川 洋一³、

¹ 東北大学未来医工学治療開発センター、² 東北大学大学院医学系研究科、

³ 東北大学サイクロトン・RIセンター、⁴ 東北大学加齢医学研究所

【研究要旨】

本研究では、臨床応用可能な実用的アミロイド画像化プローブの開発を目的として、多施設臨床評価研究で利用可能な^[11C]BF227の実用的標識合成法の構築、さらに汎用性の観点から望まれるフッ素 18 標識誘導体の創製とその臨床応用に向けた安全性評価、そして臨床における脳内動態解析が必要となる血漿中未変化体抽出・分析方法について検討した。^[11C]BF227の実用的標識合成法に関しては、分取 HPLC 精製後にアスコルビン酸を加えることでその後の固相抽出操作時の放射線分解を防ぎ、注射薬剤の放射化学的純度の改善につながる改良型標識合成法を確立した。フッ素 18 標識誘導体の創製については、BF227 と同一骨格を有するフッ素誘導体を合成し、結合性、動態特性の評価から臨床応用可能な有力候補化合物 Compound 2 (FACT) を開発した。その臨床応用に向けた安全性評価では、その変異原性、急性毒性、被曝線量、注射液の品質について安全性を確認する目的で各種試験を実施した。実際の PET 検査で投与される注射液中の FACT 濃度(1×10^{-9} g/mL 以下)及び放射線量 (5mCi) では、被験者に対する安全性に問題はないことが確認された (全身の推定実効線量: 2.57 mSv (男)、3.15 mSv (女))。^[18F]FACT 注射液の品質に関しては、放射化学的純度は 95%以上、残留溶媒(エタノール、アセトニトリル)はガイドライン基準値以下、エンドトキシン試験および無菌試験は陰性の結果が得られ、臨床問題なく利用できることが示された。血漿中未変化体抽出・分析方法に関しては、アセトニトリルを用いた除タンパク・抽出により、ヒト血漿中から未変化体を約 96%の抽出率で回収することができた。またその抽出液に含まれる未変化体の割合を高速液体クロマトグラフィーで分析する条件を確立した。以上により、本分担研究によって目的とした臨床応用可能な実用的アミロイド画像化プローブの開発に成功した。

A. 研究目的

社会の高齢化が懸念されるようになって久しいが、2007 年、ついに国内における高齢者人口 (65 歳以上)の割合は 21%を突破し、5 人に 1 人が高齢者、さらに 10 人に 1 人が後期高齢者(75 歳以上)という本格的な高齢社会が到来した。今後も高齢者人口の割合は増加傾向をたどると見

込まれていることから、医療政策上、高齢者に多く見られる認知症性疾患に対する早急且つ実効的な対策が強く求められるようになってきた。特に、認知症の主たる原因疾患とされるアルツハイマー病(AD)については、根本治療薬の開発促進とともに、身体への負担が少なく精度に優れた早期診断法の確立が喫緊の課題となっている。

このような背景にあって、最近、ADの革新的な検査手法として、ADの神経病理像であるアミロイド斑(老人斑)を非侵襲的に可視化するアミロイド画像化技術に大きな関心が寄せられている。当研究グループ(東北大グループ)では、アミロイド画像化技術の実現を目標として独自の画像化プローブの開発研究に取り組んできた。そして実際に臨床応用可能なプローブ $[^{11}\text{C}]\text{BF}227$ の合成に成功した。

本研究プロジェクトは、その $[^{11}\text{C}]\text{BF}227$ が真に有用性に優れたアミロイド画像化プローブであるかを客観的に評価することを目指した多施設研究プロジェクトであり、また実用的な観点から望まれるフッ素 18 標識プローブを開発することを目的としている。このような全体構想において、本分担研究では次に挙げる具体的な研究目的の達成を目指した。

A-1. 放射化学的純度の向上を目指した $[^{11}\text{C}]\text{BF}227$ 標識合成法の改良

$[^{11}\text{C}]\text{BF}227$ によるアミロイドイメージングの臨床研究を多施設で展開する場合、高品質の標識薬剤を安定的に供給できる標識合成法が必要である。これまでに東北大で確立した $[^{11}\text{C}]\text{BF}227$ の標識合成法は十分に臨床研究で利用できるものであったが、標識合成回数を重ねるうちに、最終製剤の $[^{11}\text{C}]\text{BF}227$ の比放射能が高い場合、放射化学的純度が若干低下する傾向が見られるようになった。そこで本研究では、従来の標識合成法で得られる $[^{11}\text{C}]\text{BF}227$ の比放射能と放射化学的純度の関係を明らかにするとともに、放射化学的純度の改善を目指した改良型標識合成法の確立を目的とする研究を実施した。

A-2. 次世代分子プローブの創製

$\text{BF}227$ は ^{11}C -標識プローブとして開発されたが、 ^{11}C -標識プローブと ^{18}F -標識プローブでは、

半減期の長い後者のプローブの方が圧倒的に臨床での有用性が高いことが知られている(半減期; ^{11}C :約20分、 ^{18}F :約110分)。すなわち、 ^{11}C -標識標識プローブでは短い半減期のゆえに、PET装置の極く近傍に設置されたサイクロトロン-標識合成装置で標識合成し供給することが求められるが、 ^{18}F -標識プローブではサイクロトロン-標識合成装置を備えた工場で合成し、それを各PET施設へ運搬することも可能であり、事実ガン診断用プローブとして普及してきた $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ の供給では一部この方式がとられている。運搬方式ではPET施設内近傍にサイクロトロン-標識合成装置を設置する必要がなく、PET導入に際して医療機関の経済的負担が軽減されるメリットがある。

現時点において研究用に使用されているPIB、そして $\text{BF}227$ 等のアミロイドイメージングプローブは ^{11}C -標識体であるが、以上の理由からこの診断法を今後広く世に普及されるためには、優れた ^{18}F -標識プローブを開発する必要がある。そこで本研究では、臨床応用可能なフッ素 18 標識アミロイド画像化プローブの創製を目的として、 $\text{BF}227$ と同じ基本骨格を有するフッ素誘導体を合成し、探索的に有力候補化合物の評価研究を実施した。

A-3. ^{18}F 標識アミロイド画像化プローブの前臨床安全性評価

前項の研究目的の達成により創製されたフッ素 18 標識アミロイド画像化プローブ候補Compound 2について、臨床応用を目的としてFACTの変異原性試験、急性毒性試験、被曝線量の推定、注射剤の品質に関わる各種試験を実施し、前臨床安全性評価研究を行った。なお、本化合物については、FACT (Fluorinated Amyloid-imaging Compound of TOHOKU、

IUPAC 名 : (E)-6-[(1-[¹⁸F] Fluoromethyl-2-hydroxy)ethoxy]-2-[2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl]benzoxazole) という薬剤名で標記する。

A-4. [¹⁸F]FACT の代謝分析条件の検討

[¹⁸F]FACT は、アミロイドβタンパク質凝集体に対して可逆的結合性を示すプローブである。このメカニズムによる脳内アミロイド斑の画像化を臨床的に実証するためには、コンパートメントモデルによる解析を行う必要がある。コンパートメントモデル解析では、解析対象となるプローブについて血漿中の未変化体濃度が入力関数として必要となる。そこで本研究では、[¹⁸F]FACT の血漿中未変化体濃度の測定方法の確立を目的として、抽出・HPLC 分析条件の検討を行った。

B. 研究方法

B-1. [¹¹C]BF227 標識合成法の改良

[¹¹C]BF227 の標識合成は以下の手順(従来法)に従った。まず、サイクロトロン HM12(住友重機械社製)で加速した 12MeV の陽子ビームを N₂ ガス(0.5% O₂ ガス含有)に 30 分間照射して [¹¹C]CO₂ を合成した。続いて MicroLab ヨウ化メチル合成システム(GE 社製)を用いて [¹¹C]CO₂ から [¹¹C]CH₃I を合成し、加熱した AgOTf 充填カラム(約 190℃)に通すことで [¹¹C]CH₃I を [¹¹C]CH₃OTf に変換した。そして、標識前駆体(0.125 mg)を DMSO(300 μL)に溶解し、2M NaOH 水溶液(2 μL)を添加した溶液中に、室温条件下、[¹¹C]CH₃OTf を含有したヘリウムガスを流し込むことで炭素 11 標識メチル化反応を行った。

この反応溶液に分取 HPLC 移動相(300 μL)を加えてよく攪拌し、その混合液をセミ分取 HPLC(カラム: YMC-Pack Pro C18 RS(10×250 mm)+ガードカラム(10×30 mm)、移動相:

EtOH/MeCN/20mM NaH₂PO₄=15/45/40、流速: 6.0mL/min)にかけて、約 7-8 分に溶出した [¹¹C]BF227 由来の放射性ピークを分取した。

この [¹¹C]BF227 含有フラクションを蒸留水(約 30mL)で希釈して Sep-Pak tC18 カートリッジ(Waters 社製)にロードし、蒸留水でカートリッジを洗浄後、EtOH で [¹¹C]BF227 を溶出した。この EtOH 溶出液に 25%アスコルビン酸水溶液および 5%ポリソルベート 80 エタノール溶液を適量加えて 80℃で加熱しながらロータリーエバポレーターで溶媒を留去し、得られた [¹¹C]BF227 含有放射性残渣を生理食塩液に溶解して 0.22μm フィルターに通し濾過滅菌した。得られた生理食塩液を分析 HPLC で分析し、[¹¹C]BF227 の放射化学的純度並びに比放射能を調べた。そして、この従来法による標識合成の結果(n=41)について、[¹¹C]BF227 の比放射能と放射化学的純度の相関性について調べた。

また今回の標識合成手順の改良では、分取 HPLC 後の固相抽出操作時に懸念されている放射線分解を防ぐ目的で、そのフラクションの希釈の際に 25%アスコルビン酸水溶液(1 mL)を加えるという操作を追加し、それによる放射線分解抑制効果の検討(n=4)を行った。

B-2. 次世代分子プローブの創製

B-2-1. F 化最適化合物のアミロイドβ蛋白結合性(蛍光バインディングアッセイ)

アミロイドβ蛋白(Aβ)1-40 を溶解して 24 時間以上インキュベーションし、これに等容量の F 化最適化合物(Compound 2,3,5,7)を添加して得られる化合物の蛍光を蛍光マイクロプレートリーダー(モレキュラー デバイス)にて測定し、EC50 を算出した。なお、Aβ1-40 の最終濃度は 5μM とし、また、あらかじめ測定した F 化最適