

# PET イメージングに役立つ新しい反応の開発

理化学研究所 生命機能科学研究センター (理研 BDR)

丹羽 節

## 1. はじめに

理研 BDR では、ヒトにも適用可能な分子イメージング技術の一つである陽電子放射断層撮像 (PET) に着目し、その高度化と生命科学研究への応用を進めている。講演者も様々な分野の研究者と協力し、PET による多彩な生命現象の可視化を目的とした PET プローブの開発に取り組んできた。PET プローブは、炭素 11 やフッ素 18 などの陽電子放射核種 (PET 核種) を用いた、生物活性化合物の標識により得られるが、これらの核種の寿命が短いため (炭素 11 の半減期が約 20 分、フッ素 18 が約 110 分)、短時間で化学結合を形成する標識技術が必要になる。一方、様々な共同研究を通じ、PET プローブ開発の推進には、標識技術の高度化のみならず、通常の実験開発も重要であることがわかってきた。本講演では、PET プローブ開発の効率化を念頭において、我々のチームが進めた反応開発について、最新の成果を交えて発表する。

## 2. PET プローブ迅速合成のための分子リノベーション技術の開拓

PET プローブの開発を遅滞させる要因として、PET プローブ前駆体の化学合成がある。炭素 11 などの PET 核種は半減期が短いため、合成最終盤で、安定結合を介して導入することが望ましい (図 1)。これは、安定な化学結合を合成序盤に構築する一般的な有機合成の方針とは大きく異なるため、前駆体の取得には、新たな合成ルートの開

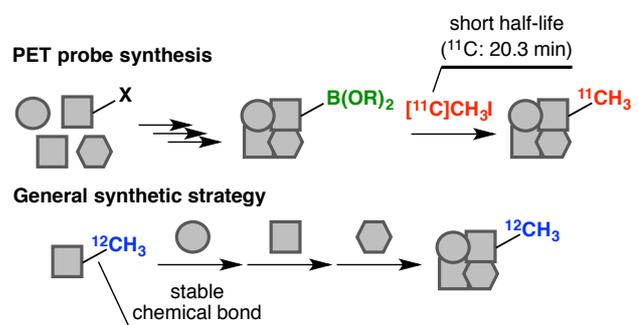


Fig 1. Difference in synthetic strategy of PET probe and the corresponding unlabeled compound.

発を伴う。PET プローブとなるような生物活性化合物が、一般に複雑な化学構造を有することも、前駆体の入手にかかる時間の長引かせる要因の一つである。

これに対し我々は、生物活性化合物そのものを出発原料として用いて、PET プローブ前駆体を合成することを着想した (図 2)。PET プローブ前駆体と元の生物活性化合物は、ほぼ同じ化学構造を有する。また、元の化合物は PET 研究に先立つ生物活性試験等の段階でその取得方法が確立されており、比較的入手は容易であるため、これを PET プローブ前駆体の合成に用いることは合理的である。すなわち、化合物

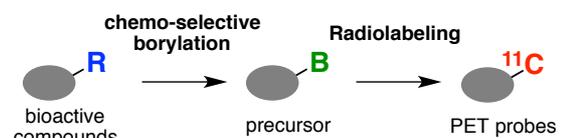


Fig 2. Molecular renovation strategy

の安定結合の切断を経る変換により前駆体を得ることで、PET プローブを短工程で迅速に合成できると考えた。我々はこのような PET プローブ合成戦略を、もともとの分子をより高機能な分子に作り直す意味を込めて「分子リノベーション技術」と定義し、この実現に向けたホウ素化反応の開発に取り組んだ。

我々はまず、医薬品によく見られるフッ化アレーン部位のリノベーションに興味を持った。これには、極めて安定な炭素-フッ素結合の切断を伴う。ニッケル触媒と有機マグネシウム反応剤などの強い求核剤を組み合わせることで、フッ化アレーンを用いるカップリング反応が進行することが知られるが、有機ホ

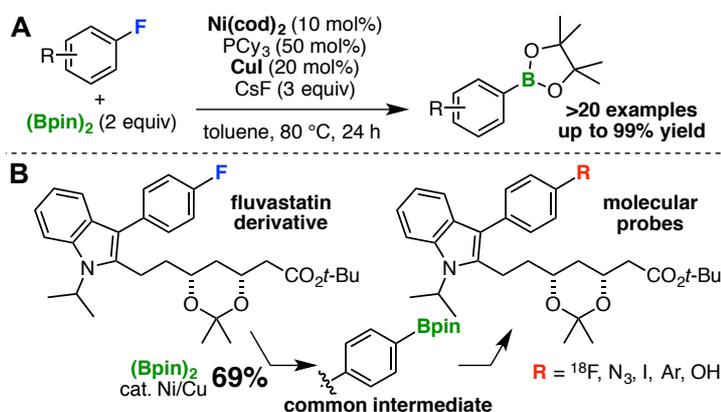


Fig 3. Renovation of fluoroarenes via Ni/Cu-catalyzed defluoroborylation

ウ素化合物のような反応性中間体へ変換した例は、我々が研究を開始した時点ではほとんど報告例がなかった。検討の結果、ニッケルと銅の共触媒系において、単純なフッ化アレーン類の脱フッ素ホウ素化が進行することを見いだした (図 3A)<sup>1,2</sup>。本反応では、ニッケル触媒での切断が危惧される炭素-酸素結合や炭素-窒素結合なども共存可能である。一方で、電子不足フッ化アレーンへの適用は困難であった。炭素-フッ素結合の切断過程における機構はいまだ明らかではないが、誘導期が観測されたことから、反応初期から存在するニッケル(0)錯体の酸化的付加によるものではないと考えている。

本反応を用いて、高脂血症治療薬として開発されたフルバスタチン誘導体のリノベーションを行った (図 3B)。フルバスタチンが有するフッ化アレーン部位の脱フッ素ホウ素化は効率よく進行し、対応するホウ素化合物を与えた。これを標識前駆体として、Gouverneur らが報告した芳香族 <sup>18</sup>F-フッ素化<sup>3</sup>を適用することにより、フルバスタチンの体内動態を可視化できる <sup>18</sup>F-標識 PET プローブを迅速に合成できた。

フッ化アレーン類以外にも、芳香族スルフィドやカルボン酸に着目し、対応する官能基のホウ素化反応を開発した (図 4)<sup>4</sup>。フッ化アレーンと同様に医薬品の構造によく見られる芳香族シアノ化物については、ホウ素化体に [<sup>11</sup>C]シアノ基を導入する標識反応が知られていなかった。検討の結果、パラジウム錯体の添加が <sup>11</sup>C-シアノ化に有効であることを見だし、芳香族シアノ化物の <sup>11</sup>C-標識 PET プローブへのリノベーションを達成した<sup>5</sup>。

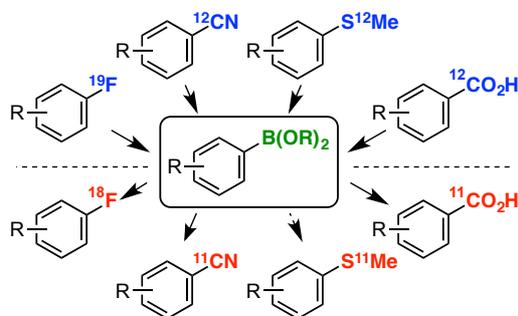


Fig 4. Current status of the renovation strategy

### 3. アミド結合等価体としてのフルオロアルケン合成とその PET プローブ化

生物活性化合物を PET プローブ化しようとする場合、メチル基やフルオロ基など、既存の標識反応が適用できる部位を探し、対応する標識前駆体を設計、合成することになる。ここで、標識可能な部位が化学構造中にない、もしくは対応する標識前駆体が入手困難である場合、その時点で PET プローブ化は絶望的になる。PET で観察できる生命現象の幅が PET プローブの化学構造の多様性に依存することを考えると、標識可能な化学構造を広げることは、PET 汎用性向上のための最重要課題の一つである。これに対する基本的なアプローチは、新たな標識反応の開発であり、多くの研究者が取り組んでいる。これに対し、我々は生物活性を維持したまま、標識可能な類似構造へと置換したミミックを活用することで、標識可能な化学構造を形式的に拡張する戦略を着想し、その実現に向けた検討を進めている。

具体的には、生物活性化合物に普遍的に見られ、かつ  $^{11}\text{C}$ -標識が困難なアミド結合に着目した (図 5)。アミド結合は医薬品開発などにも汎用されるが、代謝安定性に課題が生じる例があることから、代謝安定なイソスターとして、その高い平面性を模倣した様々な

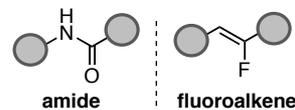


Fig 5. Chemical structure of amide and fluoroalkene

アルケン誘導体がこれまでに提唱されている。中でもモノフルオロアルケンは、炭素-フッ素結合の分極がアミド結合のカルボニル部位に類似しており、高いアミド相同性を有するものとして注目を集めている<sup>6</sup>。すなわち、このフッ素を  $^{18}\text{F}$ -標識できれば、形式的にアミド含有化合物を PET プローブ化できると期待した。

そこでまず、モノフルオロアルケンの効率的な合成法の開発に取り組んだ。モノフルオロアルケンの合成法は古くから開発が行われているが、汎用性の高い手法は少なく、フルオロアルケンミミックを活用した創薬

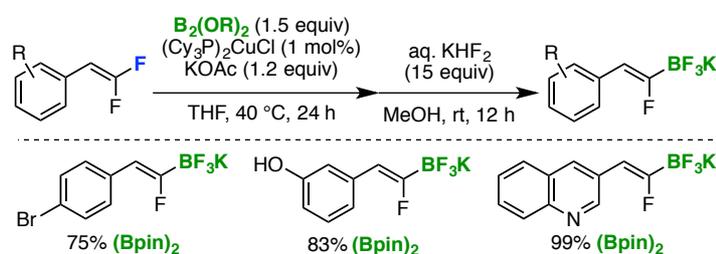


Fig 6. Cu-Catalyzed *trans*-selective monofluoroborylation

開発の例は限定的である。我々は多様なモノフルオロアルケンの簡便な取得を実現するため、自在変換が可能なホウ素を有するボリル (フルオロ) アルケンの活用を着想した。検討の結果、この化合物は、これまでに我々が開発した脱フッ素ホウ素化反応<sup>4c</sup>を、2,2-ジフルオロビニルアレーン類に適用することで、*trans*-選択的な脱フッ素ホウ素化を経て得られることを見いだした (図 6)<sup>7</sup>。生成物はテトラフルオロボラート塩へと誘導することで、ろ過のみで精製できる。本手法はプロトン性官能基やヘテロ環を有する基質にも適用可能であり、高い官能基許容性を示した。本手法により合成されるボリル (フルオロ) アルケ

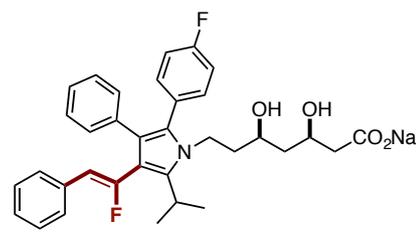


Fig 7. Structure of a fluoroalkene mimic of atorvastatin

ンのホウ素部位は、予期していた通り様々な変換が可能である。我々はこれを用いて、高脂血症治療薬であるアトルバスタチンのアミド部位をモノフルオロアルケンで置換したミミック分子の合成を達成した (図 7)。

#### 4. 謝辞

この度は、栄誉ある天然物化学談話会奨励賞を頂き、大変光栄に存じます。審査員の先生方、本会の世話人をはじめとする関係者の方々に、深く御礼申し上げます。本受賞に恥じぬよう、一層研究に励む所存です。受賞対象となった「分子プローブの迅速合成を目指したホウ素化反応の開発」は、2013年4月に理化学研究所に着任してから、分子標的化学研究チームのメンバーと共に進めてきた研究成果です。理化学研究所では、基礎的な化学研究を進める傍ら、PETを軸とした多数の共同研究に参画してきました。この過程で、生命科学研究における多くの課題を知り、またそれらの解決に反応開発が寄与できることを、身をもって体感することができました。本研究はその一環として取り組んだものであり、さらに実用的な手法へと昇華させるため、これからも磨きをかけていくつもりです。

理化学研究所での研究を導き、またチームの運営まで幅広くご指導、ご支援下さった、細谷孝充チームリーダー (兼 東京医科歯科大学 教授) に、深く感謝申し上げます。本稿で紹介した研究を中心的に進めてきた、張周恩博士、落合秀紀博士、植竹裕太博士、磯田紀之博士に感謝の意を表します。また、フルオロアルケンに関する研究でご協力頂きました生越専介教授、大橋理人准教授、阪口博信博士 (大阪大学工学研究科)、増野匡彦教授、大江知之准教授、安田大輔特任助教 (慶應義塾大学薬学部) に感謝申し上げます。

#### 5. 参考文献

1. Niwa, T.; Ochiai H.; Watanabe, Y.; Hosoya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14313.
2. Martin's group reported a related Ni-catalyzed borylation of fluoroarenes at almost the same time. See: Liu, X.-W.; Echavarren, J.; Zarate, C.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12470.
3. Tredwell, M.; Preshlock, S. M.; Taylor, N. J.; Gruber, S.; Huiban, M.; Passchier, J.; Mercier, J.; Génicot, C.; Gouverneur, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7751
4. (a) Uetake, Y.; Niwa, T.; Hosoya, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2758; (b) Ochiai, H.; Uetake, Y.; Niwa, T.; Hosoya, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2482; (c) Niwa, T.; Ochiai, H.; Hosoya, T. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4535; (d) Niwa, T.; Ochiai, H.; Isoda, M.; Hosoya, T. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1315.
5. Zhang, Z.; Niwa, T.; Watanabe, Y.; Hosoya, T. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7711.
6. Couve-Bonnaire, S.; Cahard, D.; Pannecoucke, X. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1151.
7. Sakaguchi, H.; Uetake, Y.; Ohashi, M.; Niwa, T.; Ogoshi, S.; Hosoya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12855.

— 略歴 —

[氏名] 丹羽 節 (にわ たかし)

[生年月日] 昭和 56 年 5 月 24 日

[出身地] 東京都

[現勤務先] 理化学研究所 生命機能科学研究センター (BDR) 副チームリーダー

[学歴]

2000 年 3 月 渋谷教育学園幕張高等学校 卒業

2004 年 3 月 東京大学 理学部化学科 卒業 (指導教員: 奈良坂 紘一 教授)

2006 年 3 月 東京大学大学院 理学系研究科 化学専攻 修士課程 修了  
(指導教員: 奈良坂 紘一 教授)

2009 年 3 月 京都大学大学院 工学研究科 材料化学専攻 博士後期課程 修了  
博士 (工学) 取得 (指導教員: 大畠 幸一郎 教授)

[職歴]

2008 年 4 月 日本学術振興会 特別研究員 (2010 年 3 月まで)

2009 年 4 月 ハーバード大学 化学・生物化学科 博士研究員 (Tobias Ritter 研究室)

2010 年 4 月 早稲田大学 先進理工学部 助教

2013 年 4 月 理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター (CLST) 研究員

2016 年 4 月 同 副チームリーダー

2018 年 4 月 理化学研究所 BDR 副チームリーダー (現職)

[研究テーマ] 有機反応化学・有機合成化学

[受賞等] 文部科学大臣表彰 若手科学者賞 (2019 年 4 月), 理研梅峰賞 (2018 年 6 月),  
日本化学会第 67 回進歩賞 (2018 年 3 月),  
第 17 回天然物化学談話会奨励賞 (2017 年 7 月),  
理研 CLST 研究奨励賞 (2016 年 4 月), 理研研究奨励賞 (2016 年 3 月),  
第 5 回フッ素化学若手の会 最優秀ポスター賞 (2015 年 8 月),  
日本化学会第 95 春季年会 優秀講演賞 (2015 年 3 月) など

[趣味] クラフトビールを飲むこと、そのために素敵なビアバーを巡ることです。日本の大手メーカーが製造するビールも、日本の風土、料理に合って非常に美味しいですが、留学時にビールの幅の広さに感動し、それ以来愛飲しています。日本のクラフトビールで最も印象深いビールは、札幌近郊 (江別) で作られているノースアイランドビールです。世界中で様々なビールが作られているので、学会参加や妻との旅行で世界各地を訪れては、各国の料理とともに楽しく味わっています。