

《技術報告》

フッ素 18 標識フルオロドーパ合成システムとその有用性の検討

藤井 亮 ^{*1}	今堀 良夫 ^{*2}	木村 実 ^{*3}	外山 敬介 ^{*4}
湯浅 光秋 ^{*5}	熊倉 豊 ^{*5}	堀井 均 ^{*1}	脇田 員男 ^{*1}
柳生 武彦 ^{*1}	中村 隆一 ^{*1}	上田 聖 ^{*2}	井戸 達雄 ^{*6}
金網 隆弘 ^{*1}			

要旨 フッ素 18 標識フルオロドーパ (L-3,4-dihydroxy-6-[¹⁸F]fluorophenylalanine; 6-[¹⁸F]FDOPA) は、中枢神経系におけるドーパミン合成能評価に有用である。われわれは、この 6-[¹⁸F]FDOPA 合成システムを構築し、その有用性について検討した。本システムはコントローラとしてパーソナルコンピュータを用い、合成装置本体および HPLC による分離精製部から構成されている。この合成システムを用いた 6-[¹⁸F]FDOPA の合成の結果、合成時間は約 73 分で、合成終了時における収量および比放射能は 50 μ A \times 110–130 min の照射条件でそれぞれ、1.4–2.4 GBq, 244–270 MBq/ μ mol であった。フッ素 18 アセチルハイポフルオライト (AcO¹⁸F) に対する 6-[¹⁸F]FDOPA の収率は平均で 36.7% であったが、この値は酢酸カリウム (AcOK) の状態により影響を受けた。これらのことから、本システムを用いた 6-[¹⁸F]FDOPA の合成では、AcOK の状態を良好に保つことにより安定して高収量、高比放射能で 6-[¹⁸F]FDOPA が得られ、被曝線量の軽減にもなることから、ルーチン合成において有用である。

(核医学 34: 1055–1061, 1997)

I. はじめに

パーキンソン病では脳内の黒質—線条体ドーパミン神経の変性によってドーパミンが欠乏し、錐体外路機能の異常を主とする症状があらわれることが知られており、その治療薬としてレボドーパ (L-DOPA) が用いられている。このアナログであるフッ素 18 標識フルオロドーパ (L-3,4-dihydroxy-

6-[¹⁸F]fluorophenylalanine; 6-[¹⁸F]FDOPA) は、L-DOPA と同様の代謝経路を経てフッ素 18 フルオロドーパミンに代謝されることから、脳内におけるドーパミン合成能の評価を行う上で有用である。6-[¹⁸F]FDOPA の合成法は諸家¹⁻⁷⁾より報告されているが、今回われわれは石渡ら⁵⁾が報告している合成法をもとに、合成の際における作業者の被曝の軽減をはかり、さらに安定して 6-[¹⁸F]FDOPA を得ることを目的とした 6-[¹⁸F]FDOPA の合成システムの構築を行い、その有用性について検討した。

II. 方 法

1. システムの構成

6-[¹⁸F]FDOPA の合成システム (ARIS F3: 日本製鋼所) は、コントロール部、合成装置本体部および分離精製部から構成されている (Fig. 1, 2)。コントロール部はパーソナルコンピュータ

^{*1} 西陣病院^{*2} 京都府立医科大学脳神経外科^{*4} 同 第二生理学教室^{*3} 大阪大学健康体育学部^{*5} 日本製鋼所^{*6} 東北大学サイクロترون RI センター

受付: 9 年 7 月 23 日

最終稿受付: 9 年 10 月 6 日

別刷請求先: 京都市上京区五辻六軒町

西入ル溝前町 1035 (☎ 602)

西陣病院放射線科サイクロترون室

藤 井 亮

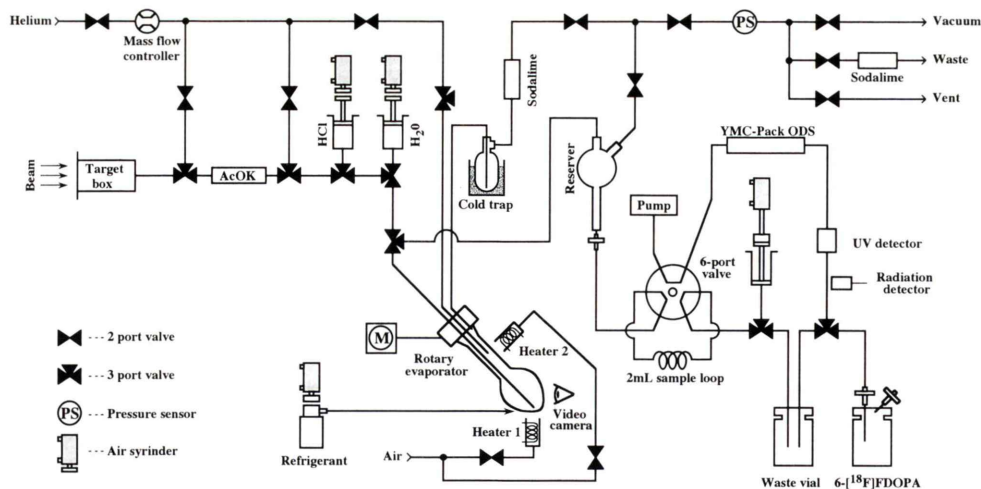


Fig. 1 Flow chart of 6-[^{18}F]FDOPA synthesis system.

(PC9801VM; NEC) を用い、ARC ネットによりドライバを介して合成装置をコントロールしている。表示画面は各種パラメータ設定画面、合成プロセス画面および分取クロマトグラム表示の3種類あり、必要に応じて切り替えられる。合成装置本体は、中央部にロータリーエバポレータを配置し、それに接続されたガラス製の反応容器内で反応はすべて行われる。8 規定塩酸および蒸留水は、エアシリンダーによってディスポーザブルシリンジから迅速に反応容器へ送液される。加水分解および減圧乾固時はエアヒーターを用い、加熱効率を高めるために反応容器の外側をガラス容器で覆っている。また、減圧乾固時間を短縮するために、ロータリーエバポレータと反応容器との接続管を同時にエアヒーターで加熱している。分離精製部では、HPLC による分取系への空気の混入を防ぐために液溜容器を設けている。分取用カラムは YMC-Pack ODS ($\phi 50\text{ mm} \times 250\text{ mm}$; ワイエムシー) を用い、0.1% 酢酸水溶液により流速 10 ml/min で温室で行った。また、検出器として放射能検出器 (PIN 型半導体検出器 S-2070; 日本製鋼所)、紫外線吸光度測定器 (SPD-2A; 島津製作所) を用いた。

2. 6-[^{18}F]FDOPA の合成

合成系路のリークチェックをしたのち、8 規定塩酸 (6 ml)、注射用蒸留水 (1.7 ml) および酢酸 (6 ml) に溶かした 4-*O*-Pivaloyl-L-dopa (20 mg; 萬有製薬) の入った反応容器を装着する。サイクロトロン (BC1710; 日本製鋼所) により加速された重陽子 (10 MeV) を、担体として 0.15% のフッ素を混合したネオンガスに照射し、 $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$ 反応により生成された $^{18}\text{F}_2$ を酢酸カリウム (AcOK) に通じてフッ素 18 アセチルハイポフルオライト (AcO^{18}F) を生成し、流速 150 ml/min で反応容器へ吹き込む。終了後、8 規定の塩酸 (6 ml) を加え、 130°C で 25 分間加水分解する。反応溶液を加熱 (130°C) しながら減圧乾固したのち、1.7 ml の注射用蒸留水を加えて攪拌し、インジェクターの液溜容器に液送したのち、 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ のフィルター (SJHV013NS; ミリポア) を通してサンプルループ (2 ml) に自動注入され、HPLC により分離精製を行う。分取開始と同時に放射能検出器および紫外線吸光度測定器からのデータのサンプリングが開始され、コントローラの画面を切り替えることによりクロマトグラムを表示する。6-[^{18}F]FDOPA のピークが出現したら遠隔操作によりバルブを廃液側から捕集バイアル側に切り替

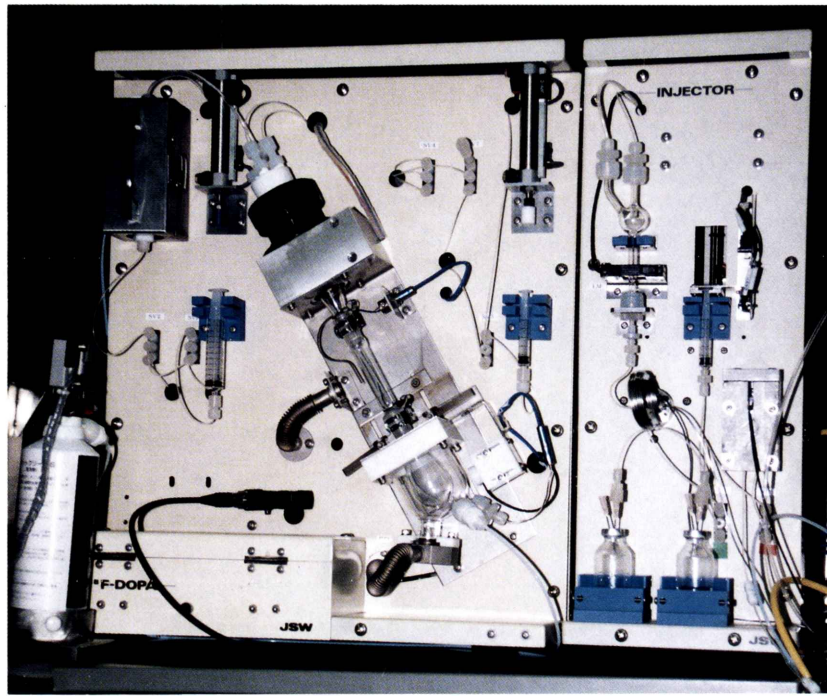


Fig. 2 Photographic view of the main unit and injection unit.

Table 1 Result of 6-[¹⁸F]FDOPA synthesis

Run No.	Beam current (μA)	Irradiation time (min)	Carrier F ₂ concentration (%)	Synthesis time (min)	Yield of 6-[¹⁸ F]FDOPA		Specific activity (MBq/μmol; at EOS)
					at EOS (MBq)	based on AcO ¹⁸ F (%)	
1	30	60	0.15	71	873	37.5	107
2	30	60	0.15	72	596	40.0	126
3	30	60	0.15	80	903	36.2	104
4	40	60	0.125	69	607	—	141
5	40	60	0.125	72	1621	—	130
6	40	60	0.11	78	1140	—	170
7	50	110	0.15	72	1395	31.3	270
8	50	120	0.125	73	2368	—	270
9	50	130	0.15	70	1961	38.7	244

え、ミリポアフィルター (0.22 μm; ミリポア) を通した後 6-[¹⁸F]FDOPA の 0.1% 酢酸水溶液をコレクティングバイアルに捕集する。合成終了後、純度測定、アクティビティバランス、比放射能について測定を行った。比放射能の測定には、標準品として 6-Fluoro-DL-DOPA (2-Fluoro-5-

hydroxy-L-tyrosine; Research Biochemicals International) を用いて検量線を作成し、さらに 6-[¹⁸F]FDOPA の分析前に再度標準品を用いて検量線の確認を行ったうえで 6-[¹⁸F]FDOPA について分析を 2~3 回行い、その平均値を用いた。

III. 結 果

Table 1 に 6-[^{18}F]FDOPA の合成結果を示す。合成所要時間は 69～80 分で、平均 73 分であった。合成終了時点での 6-[^{18}F]FDOPA の収量は、加えた F_2 の担体濃度条件が多少異なるが、 $30\ \mu\text{A} \times 60\ \text{min}$, $40\ \mu\text{A} \times 60\ \text{min}$, $50\ \mu\text{A} \times 110 \sim 130\ \text{min}$ の照射条件でそれぞれ、596～903 MBq (平均 792 MBq), 607～1,621 MBq (1,121 MBq), 1,395～2,368 MBq (1,909 MBq) であった。同照射条件で得られた 6-[^{18}F]FDOPA の比放射能は、合成終了時において

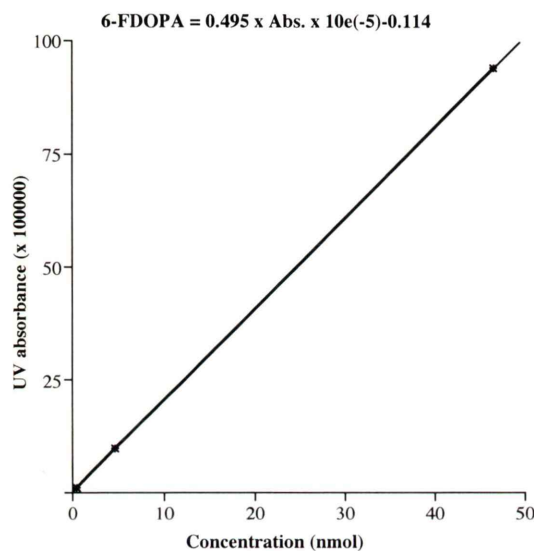


Fig. 3 Calibration curve of 6-[^{18}F]FDOPA.

それぞれ、104～126 MBq/ μmol (111 MBq/ μmol), 130～170 MBq/ μmol (148 MBq/ μmol), 244～270 MBq/ μmol (263 MBq/ μmol) であった。標準品を用いて作成した比放射能測定用検量線を Fig. 3 に示す。また、各合成時におけるアクティビティバランスの測定結果を Table 2 に示す (Run No. 4, 6 および 8 については未測定)。 $^{18}\text{F}_2$ の放射能に対する 6-[^{18}F]FDOPA の収率は 10.2～15.8% で、平均 13.9% であった。また、 AcO^{18}F を基準とした 6-[^{18}F]FDOPA の収率は平均 36.7% であった (Table 1)。6-[^{18}F]FDOPA と 2-[^{18}F]FDOPA の生成割合は約 2 : 1 であった。HPLC による分取クロマトグラムおよび 6-[^{18}F]FDOPA の分析クロマトグラムを Fig. 4 に示す。6-[^{18}F]FDOPA の放射化学的純度は 98% 以上であった。

IV. 考 察

本合成システムはパーソナルコンピュータにより自動制御されているが、合成途中で何らかのトラブルが発生した場合においても、途中でマニュアル介入が可能なシステムとなっている。この機能は、減圧乾固および 6-[^{18}F]FDOPA の分離精製の過程において以下の点で有用であった。減圧乾固過程では、真空ポンプの状態や排気ラインに設けたソーダライムの詰め方により減圧乾固に要する時間が異なってくるため、ビデオカメラで反応容器の状態を確認しながら溶媒除去を行うこと

Table 2 Activity balance

Run No.	Percentage of radioactivity based on $^{18}\text{F}_2$					Separation		
	Synthesis							
	AcOK	Vessel*	Filter	Waste trap	Others 1**	6-[^{18}F]FDOPA	2-[^{18}F]FDOPA	Others 2***
1	59.0	5.5	0.9	10.5	0.2	15.4	7.0	1.4
2	74.4	1.9	0.5	7.2	0.6	10.2	4.5	0.5
3	58.0	5.7	0.3	11.9	—	15.2	7.3	1.6
7	60.0	3.9	4.4	12.3	0.2	12.7	6.0	0.5
9	59.1	4.9	1.0	9.2	0.3	15.8	8.0	1.8
Average	62.1	4.4	1.4	10.2	0.3	13.9	6.6	1.2

* Vessel: Percentage of remaining radioactivity in the reaction vessel.

** Others 1: Percentage of other remaining radioactivity.

*** Others 2: Percentage of other elution radioactivity.

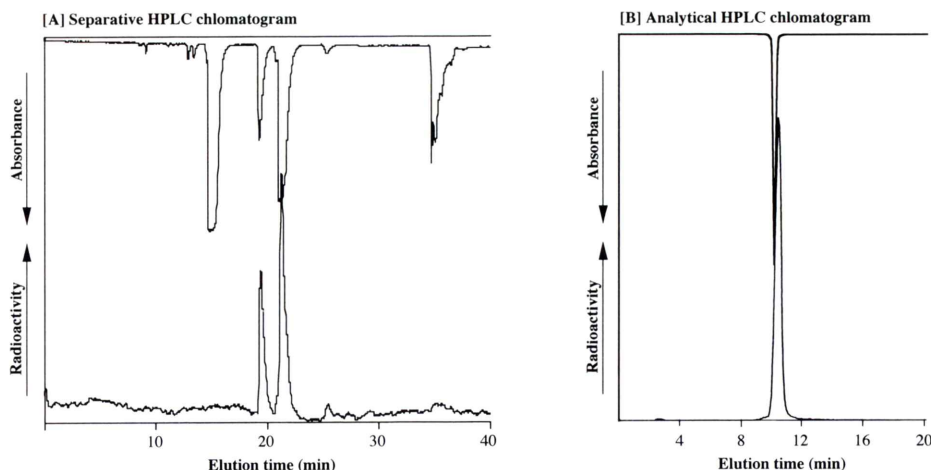


Fig. 4 Separative and analytical HPLC pattern of 6-[^{18}F]FDOPA.
HPLC conditions: Column: separation---YMC-Park ODS ($\phi 20\text{ mm} \times 250\text{ mm}$).
analysis---YMC-Park ODS ($\phi 4.6\text{ mm} \times 250\text{ mm}$). Eluent: 0.1% AcOH (separation and
analysis). Flow rate: separation---10 mL/min. analysis---1 mL/min. Detector:
radiation detector and UV detector (wave length: 280 nm)

Table 3 Estimation of carrier F_2 concentration

Run No.	Calculated F_2 concentration (μmol)
1	52.3
2	46.1
3	56.9
7	40.9
9	50.5
Average	49.3 ± 6.1

* F_2 concentration was calculated as follows.

$\text{F}_2 = 6\text{-}[^{18}\text{F}]\text{FDOPA}(\text{EOB}) \div \text{yield (based on } ^{18}\text{F}_2) \div$
specific activity (EOB)

で、合成時間の短縮化および不完全な溶媒除去で次の段階へ進むことを防ぐことができた。また、6-[^{18}F]FDOPA の分離精製では、溶出時間と 6-[^{18}F]FDOPA の放射能ピークの立ち上がりから自動的に分取可能であるが、われわれは確実に 6-[^{18}F]FDOPA を分取するために、コンピュータ上で分取クロマトグラムを確認しながらマニュアル介入によりディスプレイ上でマウスを用いて手動で切り替える方式を採用した。これらは完全自動化に逆行するものと思われるが、確実に 6-[^{18}F]FDOPA を合成する点から有効であった。

6-[^{18}F]FDOPA の合成には 8 規定の塩酸や酢酸などの溶液を使用することから、圧力センサーやホットセルの排気および真空ラインをこれらの酸から保護するために、排気系にドライアイスによるコールドトラップを設けた。しかし、コールドトラップのみでは完全に捕集できず、圧力センサーやホットセルの排気用ジョイントがかなり腐蝕した。このことから、コールドトラップに続いてソーダライムカラムを取り付け、さらに圧力センサーをテフロンコーティングすることにより酸による腐蝕をほとんど防ぐことができた。

6-[^{18}F]FDOPA の合成において、 AcO^{18}F に対する 6-[^{18}F]FDOPA の収率は結果に示すとおり平均 36.7% と高収率であった。この収率は AcOK の状態によって影響され、AcOK の劣化に伴い AcO^{18}F と 4-*O*-Pivaloyl-L-dopa の反応後における放射能は若干増加傾向にあったが、加水分解過程および減圧乾固過程における放射能の損失が多く、最終的に AcO^{18}F に対する 6-[^{18}F]FDOPA の収率は低下した。AcOK を交換することによってこの収率は向上したが、合成初回は AcOK にトラップされる放射能の割合が高く、 $^{18}\text{F}_2$ に対する

6-[^{18}F]FDOPA の収率は低下した。2 回目以降の合成では、 AcO^{18}F に対する収率は回復し、高収率で 6-[^{18}F]FDOPA が得られた。これらのことから、 AcO^{18}F に対する 6-[^{18}F]FDOPA の収率が AcOK の交換時期の 1 つの目安となり得ることが分かった。比放射能の測定に関しては、濃度の異なる標準品についてそれぞれ 3 回測定を行い、その平均値を用いて検量線を作成し、さらに 1 点であるが 6-[^{18}F]FDOPA の分析直前に標準品について測定を行い、検量線との一致を確認した上で 6-[^{18}F]FDOPA の分析を複数回行い、その平均値により比放射能を求めた。こうして得られた 6-[^{18}F]FDOPA の比放射能は結果に示すように高く、特に $50\ \mu\text{A} \times 110\ \text{min}$ の照射条件で $270\ \text{MBq}/\mu\text{mol}$ (EOS) と高比放射で 6-[^{18}F]FDOPA が得られた。これらの結果は、 AcO^{18}F に対する 6-[^{18}F]FDOPA の収率が高かったこと、当施設における $^{18}\text{F}_2$ の生成量および低担体濃度におけるターゲットボックスからの取り出し効率が良いためと考えられる。さらに得られた比放射能の妥当性を調べるために、比放射能、6-[^{18}F]FDOPA の収量および $^{18}\text{F}_2$ に対する収率から、0.15% の F_2 を添加した時の担体量を算出すると $49.3 \pm 6.1\ \mu\text{mol}$ であった (Table 3)。この結果は、担体の添加方法として 1% の F_2 (Ne 99%) ガスを圧力計の指示値により添加し、さらにネオンガスにより希釈していることからそれほど厳密性がなく、したがって、この計算によって得られた担体量の変動幅については許容できる範囲と考えられる。このことから、計算上収量および収率に関係なく一定の担体量が算出されたことは、この比放射能の妥当性を示す根拠の 1 つを示すと考えられる。

4-*O*-Pivaloyl-L-dopa を用いた 6-[^{18}F]FDOPA の合成法は、Adam らの合成法に比べ生成される 6-[^{18}F]FDOPA と 2-[^{18}F]FDOPA の異性体比が良く、また、ヨウ化水素酸に比べ取り扱いが容易な塩酸

による脱保護が可能など利点がある。この合成法を採用した本合成システムによる 6-[^{18}F]FDOPA 合成では、高収量、 AcO^{18}F に対する高収量、および高比放射能で 6-[^{18}F]FDOPA が得られ、作業上の被曝軽減をはかることができることから、ルーチン合成を行う上で有用であった。

謝辞：本検討を進めるにあたり、4-*O*-Pivaloyl-L-dopa (NB-335) を供与していただきました萬有製薬：富本浩嗣先生ならびに土屋義己先生に感謝いたします。また、東北大学サイクロトロン・RI センター：岩田練先生ならびに都立老人総合研究所：石渡喜一先生よりご指導いただきましたことに、深く感謝いたします。

文 献

- 1) Firnau G, Chirakal R, Garnett ES: Aromatic radiofluorination with [^{18}F]fluorine gas: 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa. *J Nucl Med* **25**: 1228–1233, 1984
- 2) Chirakal R, Firnau G, Garnett ES: High yield synthesis of 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa. *J Nucl Med* **27**: 417–421, 1986
- 3) Adam MJ, Ruth TJ, Grierson JR, Abeysekera B, Pate BD: Routine synthesis of L-[^{18}F]6-fluorodopa with fluorine-18 acetylhyppofluoride. *J Nucl Med* **27**: 1462–1466, 1986
- 4) Adam MJ, Jivan S: Synthesis and purification of L-6-[^{18}F]fluorodopa. *Appl Radiat Isot* **39**: 1203–1206, 1988
- 5) Ishiwata K, Ishii S-I, Senda M, Tsuchiya Y, Tomimoto K: Electrophilic synthesis of 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa: use of 4-*O*-pivaloyl-L-dopa as a suitable precursor for routine production. *Appl Radiat Isot* **44**: 755–759, 1993
- 6) Namavari M, Bishop A, Satyamurthy N, Bida G, Barrio JR: Regioselective radiofluorodestannylation with [^{18}F]F $_2$ and [^{18}F]CH $_3$ COOF: a high yield synthesis of 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa. *Appl Radiat Isot* **43**: 989–996, 1992
- 7) Lemaire C, Damhaut P, Plenevaux A, Comar D: Enantioselective synthesis of 6-[Fluorine-18]-fluoro-L-dopa from no-carrier-added fluorine-18-fluoride. *J Nucl Med* **35**: 1996–2002, 1994

Summary

Fluorine-18 Labeled 6-fluoro-L-dopa: Systematization and Evaluation of Its Usefulness

Ryou FUJII^{*1}, Yoshio IMAHORI^{*2}, Minoru KIMURA^{*3}, Keisuke TOYAMA^{*4}, Mitsuaki YUASA^{*5},
Yutaka KUMAKURA^{*5}, Hitoshi HORII^{*1}, Kazuo WAKITA^{*1}, Takehiko YAGYU^{*1},
Takakazu NAKAMURA^{*1}, Tatsuo IDO^{*6}, Satoshi UEDA^{*2} and Takahiro KANATSUNA^{*1}

^{*1}*Nishijin Hospital*

^{*2}*Department of Neurosurgery, ^{*4}Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine*

^{*3}*Faculty of Health and Sport Sciences, Osaka University*

^{*5}*The Japan Steel Works*

^{*6}*Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University*

6-[¹⁸F]Fluoro-L-dopa (L-3,4-dihydroxy-6-[¹⁸F]fluorophenylalanine; 6-[¹⁸F]FDPA) is useful to assess presynaptic dopamine metabolism in central nervous system. In this paper, we report on the usefulness of the 6-[¹⁸F]FDOPA synthesis system developed for the routine synthesis. This system consists of the 6-[¹⁸F]FDOPA synthesis and the separation units in conjunction with controller using a personal computer. The synthesis time of 6-[¹⁸F]FDOPA was 73 minutes. The typical yield and specific activity were 1.4–2.4 GBq and 244–270 MBq/μmol at the end of

synthesis, respectively, under the irradiation condition of 50 μA for 130 minutes. The radiochemical yields of 6-[¹⁸F]FDOPA were 31.3–38.7% based on the [¹⁸F]acetylhypofluorite, and the results were affected with the condition of potassium acetate (AcOK) to produce gaseous [¹⁸F]acetylhypofluorite. This system is useful for the routine production of 6-[¹⁸F]FDOPA because of its high yield and high specific activity while maintaining AcOK in good condition, and decreasing the radiation exposure for chemist.

Key words: 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa, Positron CT.