

令和元年6月20日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K04741

研究課題名（和文）医療用放射性同位体²¹¹Rn/²¹¹Atジェネレータシステムの高度化

研究課題名（英文）Sophistication of a Rn-211/At-211 generator system for medical use

研究代表者

西中 一郎（NISHINAKA, Ichiro）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・高崎量子応用研究所 東海量子ビーム応用研究センター・主幹研究員（定常）

研究者番号：70354884

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,800,000円

研究成果の概要（和文）：線内用療法による新しい癌治療のために有用なAt-211の供給手段として開発してきたRn-211/At-211ジェネレータシステムの高度化研究を実施した。

原子力機構タンデム加速器からの60 MeV Li-7ビームをBi-209標的に照射して製造したRn-211を約30分の簡易操作により99.9%以上の高い回収効率、高純度で分離精製することを可能にした。Rn-211の放射壊変で生成したAt-211を約30分の簡易操作により約45%の回収効率で溶媒抽出し、トレーサー溶液を調製することを可能にした。

TLCとHPLC分析により溶存アスタチン化学種、At⁻、AtO₃⁻、AtO₄⁻を初めて同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2016年3月から放射性同位体を人に投与して癌細胞に線を直接照射する放射線治療（標的アイソトープ治療）が開始され、新しい癌治療法として注目されている。標的アイソトープ治療で利用されるAt-211は、加速器でのみ合成可能な放射性同位体であり、7.2時間の短い半減期のため、加速器施設に隣接しない医療研究施設や病院での利用が困難である。Rn-211/At-211ジェネレータは、At-211を加速器施設から広範囲の医療機関へ供給可能にする。将来、実用化が想定されるヒトへのAt-211の標的アイソトープ治療を予測した先端的研究成果である。

溶存At化学種を初めて明らかにした成果は学術的意義が大きい。

研究成果の概要（英文）：Sophistication of a Rn-211/At-211 generator system has been studied to supply an alpha radioactive radioisotope At-211 which is a promising candidate for targeted alpha therapy of cancers.

Sophistication of an apparatus for the separation and the purification of Rn-211, which was produced by irradiating Bi-209 targets with 60 MeV Li-7 beams at the JAEA tandem accelerator, made it possible to recover Rn-211 from the targets with high yields more than 99.9% and high purity by a simple operation within 30 min. Sophistication of an apparatus for the preparation of an At-211 tracer solution with liquid extraction, in which At-211 was produced through EC-decay of Rn-211, provided approximately 45% recovery yields by a simple operation within 30 min. Astatine was separated and identified as anions of At⁻, AtO₃⁻ and AtO₄⁻ by TLC and HPLC.

研究分野：量子ビーム科学

キーワード：量子ビーム医療応用 アルファ放射性同位体 核医学利用 アスタチン ラドン ジェネレーター トレーサー 標的アイソトープ治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

国内における RI の核医学利用では、テクネチウム ^{99m}Tc 、ヨウ素 ^{131}I などの線放出核種を利用したイメージング、診断にその利用が限られていた。近年、治療が困難な血液の癌である悪性リンパ腫に対してβ線放出核種のイットリウム ^{90}Y の薬剤での内用放射線治療ができるようになった。これに対してα線放射性核種も線が持つ物理的特性から近年その有用性が注目されている。α線およびその放射性核種は以下の点でβ線のものとは異なる特徴を持つ。体内組織内の飛程(約 50-100 μm : 細胞数にして 5-10 個に相当)がβ線の飛程(約 1-10mm)に比べて短いため照射範囲が狭く腫瘍組織周辺の正常細胞を傷つけにくい。線エネルギー付与(LET)が高い(約 100keV/μm)のため、同一線量のβ線照射(約 0.2keV/μm)よりも高い治療効果を得ることができる。

アルファ放射性核種の核医学利用の研究は、アメリカエネルギー省主催や EU 主催といった政府主導でのシンポジウムが開催された 1990 年代から本格的に開始され、現在では、ビスマス ^{213}Bi 、アスタチン ^{211}At 、ラジウム ^{223}Ra などのα放射性核種を用いたヒトでの臨床試験が報告されている。β線治療で必要とされる放射エネルギーをはるかに下回る量での治療効果を報告している。しかし、これらの核種を入手できる施設は世界的にも限られていることから、臨床応用を目指した場合、どのような供給体制を整えるかが課題となっている。また、加速器や原子炉で恒常的に生産可能な新たなα放射性核種の探索が進められている。一方、国内では、金沢大学でのトレーサーを用いた動物実験などの基礎研究に限られている。

申請者が利用しているタンデム加速器では、重イオンを用いた核反応や RI 製造の多様な基礎研究が行われており、1985 年頃、 $^{209}\text{Bi}(^{14}\text{N}, \text{xn})^{211}\text{Rn}$ 反応を利用した $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータのための基礎研究が行われた。また、申請者は、 $^{209}\text{Bi}(^7\text{Li}, 5n)^{211}\text{Rn}$ 、 $^{209}\text{Bi}(^6\text{Li}, 4n)^{211}\text{Rn}$ 反応を利用した $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータのための基礎実験を実施した(1996 年秋季日本化学会にて発表)。近年の加速器技術の進歩により、大強度の ^7Li ビームの供給が可能になり、放射性医薬品の開発に必要な放射能をもつ $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータが製造できる環境も整備された。

こうした世界的な放射性核種の核医学利用研究の動向や加速器技術進歩を背景に、タンデム加速器での $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータの基礎研究をより発展させることを目指し、申請者は、平成 23 年度～平成 25 年度の期間、科学研究費助成事業(基盤 C)「α放射性同位体の核医学利用のための $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータ開発」での助成を受けて、 $^{209}\text{Bi}(^7\text{Li}, 5n)^{211}\text{Rn}$ 反応を利用した $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータ開発を行ってきた。この先行研究において、申請者が考案した気相分離に基づく $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータシステムが有効に機能していることを確認した。

2. 研究の目的

先行研究において作製した $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータシステムを用いてターゲット中に生成したラドン ^{211}Rn に対して、15-43%の回収率で ^{211}At トレーサー溶液を精製できることを確認した。本研究では、At の溶液化効率 80%以上を到達目標として、ジェネレータシステムを構成する(1) Rn 分離装置と(2) ジェネレータ装置、それぞれの装置について ^{211}Rn と ^{211}At の分離精製性能を高度化する。これにより $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータシステムのより実用的な基盤技術を確立する。

3. 研究の方法

(1) Rn 分離装置の高度化

加速器で生成した ^{211}Rn を金属 Bi 標的から分離精製する工程において、分離装置内での放射性ガス ^{211}Rn の挙動をオンライン観測するためのガンマ線モニターを導入した。これによって装置内での溶融 Bi 金属からの ^{211}Rn 分離挙動、液体窒素温度に冷却したコールドトラップへの ^{211}Rn の吸着、脱離挙動を明らかにした。この知見に基づいて、簡易な操作性、分離操作時間、分離精製効率の観点から、装置の改良とその性能試験、性能評価を実施した。くわえて Rn 分離操作後の装置内に残留する ^{211}Rn を定量し、Rn 取扱い安全性についても検証した。装置改良、性能試験を繰り返し実施し、分離条件を最適化し、Rn 分離装置の高度化を進めた。

(2) ジェネレータ装置の高度化：

ジェネレータ装置の高度化での開発要素は、Rn 分離装置で分離精製した ^{211}Rn が電子捕獲壊変して生成する ^{211}At のトレーサー溶液を高い回収効率で溶液化すること、ならびに ^{211}Rn が壊変して生成する不純物 RI のポロニウム ^{207}Po を除去することである。この開発には ^{211}At と ^{207}Po の化学特性を知る必要がある。そこで At 溶存化学種を同定、定量するため、薄層クロマトグラフィー(TLC)と高速液体クロマトグラフィー(HPLC)での At 化学分析法の確立を目指した。具体的には、TLC 分析での At 溶存化学種の分離条件を詳細に調べた。くわえて

て、不純物 RI の ^{207}Po のシリカゲルへの吸着挙動を明らかにした。TLC 分析条件に基づいて、より迅速で、高度な分析を実現するために HPLC 装置開発を実施した。この装置開発では、既存の HPLC 装置の機能拡張、放射線検出システムの整備、分解能向上のための改良を実施し、加速器で製造した At 放射性トレーサーならびに ^{131}I トレーサーを用いて全システムの性能試験を行った。

4. 研究成果

(1) Rn 分離装置の高度化

Rn 分離装置内での ^{211}Rn の挙動をガンマ線モニターで観測することで、溶融 Bi からの ^{211}Rn の分離時間が、15 分以内であることを明らかにした。液体窒素温度に冷却したコールドトップへの ^{211}Rn の吸着、脱離の知見に基づいて、冷却温度の異なる 2 つのコールドトラップを利用した ^{211}Rn 回収法をシステムに導入することで Rn 分離装置の高度化を実現した。この研究開発では、約 30 分の簡易な操作で、Bi 金属ターゲットから高純度な Rn を安全に、高い回収効率で分離精製できることを可能にした。

くわえて Rn 分離操作後に装置内に残留する ^{211}Rn は、極微量 (0.1% 以下) であることから、本装置が希ガス放射性 Rn の取扱い安全性、高い分離精製能力を有することを検証した。

本研究成果の詳細については発表論文として報告する準備を進めている。

(2) ジェネレータ装置の高度化

TLC 分析での At 溶存化学種の分離、同定

JAEA タンデム加速器において、2 つの核反応 $^{nat}\text{Pb}(7\text{Li}, xn)^{nat+7-x}\text{At}$ と $^{nat}\text{Sn}(7\text{Li}, xn)^{nat+7-x}\text{I}$ [雑誌論文] で無担体 At、I を同時に製造した。独自に開発した「簡易乾式蒸留分離法」で無担体 At、I を標的から分離、精製し、トレーサー溶液を調製した。I の化学収率が 10% 以下と小さいことから、At は I に比べて高い揮発性があることを確認した。次に、このトレーサー溶液を利用して、At のシリカゲル TLC による化学種分離、同定に最適な展開溶媒系を決定した。

その結果、50% エタノール水溶液を展開溶媒として用いることにより、I は 1 種類の化学種であるのに対して、At は 3 種類の化学種であることを明らかにした (図 1)。それぞれの化学種の移動率 (R_f) と中性溶液中で安定な典型的非放射性 I 試薬の 3 つの化学種、I、 IO_3^- 、 IO_4^- の R_f との比較から、I の化学種は I であり、At は At、 AtO_3^- 、 AtO_4^- であると同定した。さらにトレーサー溶液を調製する溶媒の種類 (エタノール、水)、酸化剤 (KIO_4)・還元剤 (Na_2SO_3 、 N_2H_4) の添加による異なる溶存状態についても TLC 分析を行い、化学種の成分比の変化から R_f 値に基づいて同定した化学形を検証した [雑誌論文]。

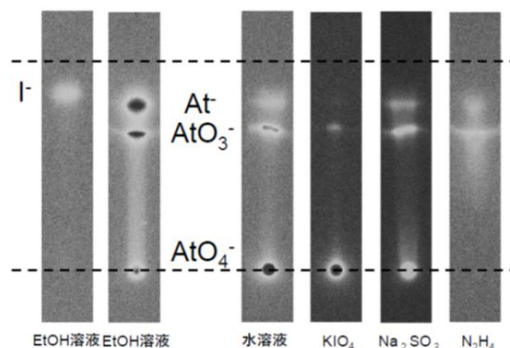


図 1 TLC の At 放射能分布

$^{209}\text{Bi}(7\text{Li}, 5n)^{211}\text{Rn}$ 反応で ^{211}Rn を製造し、 $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータシステムで調整した At トレーサー溶液に対して、同じ分離条件で TLC 分析を行い、不純物 RI のポロニウム ^{207}Po のシリカゲルへの吸着挙動を明らかにした。 ^{211}Rn から生成する ^{211}At と ^{207}Po をシリカゲルへ吸着挙動の違いを利用して分離できる可能性を見出した。

HPLC 装置開発と At 化学分析法の確立

既存の HPLC 装置の機能拡張、放射線検出システムの整備については、A/D ボード、流路切換バルブを増設し、原理の異なる 2 台の放射線検出器 (α 線シンチレーション検出器、NaI シンチレーション検出器) で、それぞれ α 線、ガンマ線に効率的な測定を可能にした。

HPLC 装置開発ならびに TLC 分析の成果に基づいて HPLC 分析条件を最適化することで、アスタチン溶存化学種 At、 AtO_3^- 、 AtO_4^- の HPLC 分析手法を確立した。これによりジェネレータシステム高度化のために重要な研究課題であり、At の基礎科学的研究課題でもある At 化学分析を迅速かつ高度に遂行することを可能にした。HPLC 装置での At 化学分析法を確立したことで、At トレーサー溶液の回収効率向上、ならびに不純物 RI である ^{207}Po 除去のための溶媒抽出条件を詳細に調べることを可能にした。

本成果の詳細については発表論文として報告する準備を進めている。

本研究期間に高度化したジェネレータシステムでは、安全な簡易操作によって、約 45% の安定した回収効率で At トレーサー溶液を調製可能にした。一方、 ^{211}At と ^{207}Po の最適な分離条件を決定するまでには至らなかった。また、ジェネレータ装置での At 溶液化回収効率の達成目標とした 80% 以上には到達できなかった。これらの未解決な課題については、At 化学分析法を確立したこと、 ^{211}At と ^{207}Po の異なる化学挙動を明らかにしたことなど、本研究で取得した技術、知見に基づいて引き続き研究開発することで、課題が解決されることが期待できる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

I. Nishinaka, K. Hashimoto, H. Suzuki, Thin layer chromatography for astatine and iodine in solutions prepared by dry distillation, J. Radioanal. Nucl. Chem, 査読有, 318(2) (2018) 897-905

DOI:10.1007/s10967-018-6088-6

I. Nishinaka, A. Yokoyama, K. Washiyama, H. Makii, K. Hashimoto, Production of iodine radionuclides using ^7Li ion beams, J. Radioanal. Nucl. Chem, 査読有, 314(3) (2017) 1947-1965

DOI:10.1007/s10967-017-5525-2

〔学会発表〕(計14件)

西中一朗、橋本和幸、鈴木博元、渡辺茂樹、Azim Mohammad Anwar-Ul、石岡典子、Astatine chemical species in solutions prepared by a method based on dry distillation (日本語：乾式蒸留法で調製した溶液中のアスタチン化学種)、第58回日本核医学会学術総会、2018年11月15日、宜野湾市、沖縄コンベンションセンター

西中一朗、橋本和幸、鈴木博元、乾式蒸留法で調製した溶液中でのアスタチン化学形、2018日本放射化学会年会・第62回放射化学討論会、2018年9月20日、京都市、京都大学吉田キャンパス

西中一朗、石岡典子、渡辺茂樹、乾式蒸留に基づく簡易 ^{211}At トレーサー溶液調製、第55回アイソトープ・放射線研究発表会、2018年7月4日、東京、東京大学弥生会館

I. Nishinaka, K. Hashimoto, H. Makii, $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ generator based on dry-chemistry, 9th International Conference on Isotope and Expo (9ICI), Nov. 13, 2017, Doha, Qatar

西中一朗、橋本和幸、牧井宏之、 α 放射性同位体 ^{211}At の核医学利用のための $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータの開発、第57回日本核医学会学術総会、2017年10月6日、横浜、パシフィコ横浜

西中一朗、橋本和幸、牧井宏之、乾式化学に基づく $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータの開発、2017日本放射化学会年会・第61回放射化学討論会、つくば市、筑波大学、2017年9月6日

I. Nishinaka, K. Hashimoto, H. Makii, Development of a $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ generator based on dry-chemistry, 10th International Symposium on Targeted Alpha Therapy, May 30, 2017, Ishikawa Ongakudo, Kanazawa, Japan

西中一朗、 α 放射性同位体の核医学利用のための $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータ開発、東海・重イオン科学シンポジウム タンデム加速器成果報告会、2017年1月5日、東海村、日本原子力研究開発機構、招待講演

西中一朗、橋本和幸、牧井宏之、 α 放射性同位体の核医学利用のための $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータ開発、第16回放射線プロセスシンポジウム、2016年11月8日、東京、東京大学弥生講堂

西中一朗、ハロゲン元素アスタチンの核医学利用のための新規合成法、第16回放射性医薬品・画像診断薬研究会、2016年10月1日、京都市、京都市勧業館「みやこめっせ」

西中一朗、鷲山幸信、前田英太、谷口拓海、横山明彦、橋本和幸、原子力機構タンデム加速器での ^7Li イオンビームを用いたアスタチンとヨウ素放射性同位体の製造と利用、2016日本放射化学会年会・第60回放射化学討論会、2016年9月11日、新潟市、新潟大学

I. Nishinaka, K. Washiyama, E. Maeda, T. Taniguchi, A. Yokoyama, K. Hashimoto, Production and utilization of astatine and iodine radioisotopes using ^7Li ion beams at the JAEA tandem accelerator, The 16th International Workshop on Targetry and Target Chemistry (WTTC16), Aug. 30, 2016, Santa Fe, NM, USA

西中一朗、原子力機構タンデム加速器施設での Rn-211/At-211 ジェネレータ開発、東北大学電子光理学研究センターELPH 研究会「放射性元素(RI)製造計画と他分野におけるRI利用の現状」、2016年2月9日、仙台市、東北大学電子光理学研究センター

西中一朗、鷲山幸信、横山明彦、前田英太、橋本和幸、牧井宏之、核反応 $^{209}\text{Bi}(^7\text{Li},5n)^{211}\text{Rn}$ での放射線療法用 ^{211}At の製造、2015日本放射化学会年会・第59回放射化学討論会、2015年9月27日、仙台市、東北大学

〔その他〕

ホームページ等

<https://researchmap.jp/read0208847/>

6 . 研究組織

(1) 連携研究者

連携研究者氏名：横山 明彦

ローマ字氏名：YOKOYAMA, Akihiko

所属研究機関名：金沢大学

部局名：理工学研究域 物質化学系

職名：教授

研究者番号（8桁）：80230655

連携研究者氏名：鷲山 幸信

ローマ字氏名：WASHIYAMA, Kohshin

所属研究機関名：福島県立医科大

部局名：ふくしま国際医療科学センター

職名：准教授

研究者番号（8桁）：80313675

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。