

令和元年6月14日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10373

研究課題名(和文) 先進的ながん治療を目指したアスタチン-211の新規大量製造法の開発

研究課題名(英文) Development of large-scale production method for astatine-211 for advanced cancer therapy

研究代表者

渡辺 智 (watanabe, satoshi)

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 放射線高度利用施設部・課長(定常)

研究者番号：40354964

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は今まで、アスタチン-211の製造法の開発を行い、28.1 MeV、3.5 マイクロアンペアの $\alpha$ ビームで照射したときにBiターゲットが溶融することを確認している。これはBiの融点が274.1°Cと低く、ビームによる発熱の除去効率が悪いことが原因であった。本研究では、高いビーム電流でもBiターゲットが溶融しないターゲットシステムを開発し、その開発したシステムの熱的健全性を確認するとともに、Biターゲットからのアスタチン-211の分離法について検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、高崎量子応用研究所に設置されているサイクロトロンを用いて、アスタチン-211の大量製造法の開発の第一歩を実施したものである。今後の研究の進展により、大規模な動物実験の実施や前臨床試験、さらに臨床試験に対応可能なアスタチン-211の製造が可能になると考えられる。これにより、国内におけるアスタチン-211標識薬剤の研究が推進し、動物実験、さらには臨床試験によりアスタチン-211標識薬剤の有用性が明らかになれば、国産初の新規治療用放射性医薬品の実用化も夢ではないと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have already studied the production of astatine-211 and have found that melting of the bismuth target was observed by irradiation of 3.5 micro ampere of alpha-beam because of low melting point of bismuth (271.4 °C). In this study, we tried to develop a new solid target system which can produce astatine-211 without melting of the Bi target by irradiation with intensive alpha-beam, and also heat tolerance of the target by using the new target system and chemical separation of astatine-211 from an irradiated target were investigated.

研究分野：放射化学

キーワード：アスタチン-211 照射法 蒸着 ターゲット 分離

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

### 1. 研究開始当初の背景

アスタチン-211 (半減期 7.21 時間) は、がん治療に適した  $\alpha$  線 (平均 6.79 MeV、組織内飛程 55-70  $\mu\text{m}$ ) を放出し、その線エネルギー付与 (LET) は平均 97 keV/ $\mu\text{m}$  と高いことから、標的アイソトープ治療への適用が期待されている (文献 )。そこで、我々は  $^{211}\text{At}$  を利用したがんの標的アイソトープ治療の開発の第一歩として、 $^{211}\text{At}$  の製造法の開発を進めることとした。

従来から量子科学技術研究開発機構 高崎量子応用研究所では、固体のターゲットを使用した核種として、 $^{52}\text{Mn}$ 、 $^{52}\text{Fe}$ 、 $^{62}\text{Zn}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{105}\text{Cd}$ 、 $^{107}\text{Cd}$ 、 $^{127}\text{Cs}$ 、 $^{129}\text{Cs}$ 、 $^{186}\text{Re}$  等の製造を行い (文献 )、医療応用や植物動態の研究に用いてきた。これら核種の生成には、我々が開発した固体ターゲット専用のターゲットシステムを使用しており、 $^{211}\text{At}$  の製造においても、同じターゲットシステムを用いて開発を進めた。ターゲットとして 10 mm x 10 mm x 0.25 mm 厚の金属 Bi 板を用い、高崎量子応用研究所に設置されているサイクロトロンからのビームに対して垂直 ( $90^\circ$ ) にターゲットを設置し、入射エネルギー 28.1 MeV の  $\alpha$  ビームによる  $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)$  反応で  $^{211}\text{At}$  を生成した。

実際に臨床応用に必要な GBq オーダーの放射エネルギーを製造するには、20  $\mu\text{A}$  の大電流が必要である。この場合、ターゲットの発熱に対する健全性を確認する必要があるため、電流値を 0.1  $\mu\text{A}$  から徐々に上げて照射を行った結果、3.5  $\mu\text{A}$  で Bi 板が溶融することが判明した。これは、Bi の融点が 271.4°C と大変低いため、ビームによる発熱を有効に除去できなかったことが原因である。ターゲットが溶融して液体状になると、我々の装置も含めて通常の水平ビームラインではターゲットが垂れ落ちてビームが当たらなくなるとともに、生成した  $^{211}\text{At}$  が Bi ターゲットから気体として放出して生成量が減少してしまう。したがって、GBq オーダーの放射エネルギーを製造が可能な 20  $\mu\text{A}$  でもターゲットが溶融しないターゲットシステムの開発が必要である。

### 2. 研究の目的

ターゲットが溶融しないためのターゲットシステムの開発として、Zalutsky ら (文献 ) は、水平ビームラインを用い、20 mm x 100 mm の長い金属 Bi ターゲットをビームに対して  $10^\circ$  程度まで寝かせ、ビームの照射面積を広くすることにより照射で発生する熱を分散する方法を報告している。ただし、ターゲットの寸法が大きくなるため、その後のターゲットからの乾式蒸留法による  $^{211}\text{At}$  の分離では、大型の装置が必要になる。これにより、蒸留管の内面積に比例して  $^{211}\text{At}$  の内壁への吸着量が増加することによる回収率低下が懸念される。

そこで、我々は、小型の乾式蒸留法で分離が可能なように、ターゲットは 25 mm x 25 mm 程度とある程度小さいものとし、高崎量子応用研究所の水平の照射装置に適用可能なターゲットシステムの開発を目指すこととした。また、熱除去効率の点では、ターゲットとして我々が使用した金属 Bi 板よりも、金属基板に Bi ターゲットを薄くコーティングさせる方が有利であるため (文献 )、この方法を採用したターゲットシステムの開発を行うこととした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 蒸着法の検討

従来のターゲットは、図 1 (a) の上図に示したように、10 mm x 10 mm x 0.25 mm 厚の金属 Bi 板であるが、Bi の熱伝導率は 7.97 W/m·K と熱伝導の効率が悪い。また、金属 Bi ターゲットは、図 1 (a) の下図に示したターゲットシステムの台座に乗せて、蓋をしてネジで締め付けることによりターゲットを固定する方法であるが、金属 Bi ターゲットとターゲットシステムの台座との間での熱伝導が悪い。これらのことが原因で、従来の Bi ターゲットの溶融が起こったと考えられる。

この問題を解決するために、Bi ターゲットは、図 1 (b) の上図に示したように 25 mm x 26 mm のアルミニウム製基板に約 50  $\mu\text{m}$  厚で Bi を薄く蒸着することにした。これは、まず、Bi 自身の熱伝導の効率が悪いため、なるべく Bi 層を薄くすることを考えた。ただし、Bi 層を薄くしすぎると十分に核反応を起こす前に  $\alpha$  ビームが Bi 層を貫通して  $^{211}\text{At}$  の生成量が減ってしまうため、 $^{211}\text{At}$  の生成量が減らない厚さとして約 50  $\mu\text{m}$  を採用した。この時の核反応に用いたエネルギーは 28.1 - 23.4 MeV (核反応断面積：最大約 900 mbarn) である (文献 )。また、Bi をアルミニウム製基板に蒸着して完全に密着させることにより、Bi 層での発熱をアルミニウム製基板に効率的に伝えることができるようにした。アルミニウム自身は熱伝導率が 237 W/m·K と効率が良いために、Bi ターゲットで発生した熱はアルミニウム製基板に効率的に熱が伝導する。さらにアルミニウム製基板とそれに乗せるターゲットシステムの台座 (アルミニウム製) との接する面の密着性を向上させ、熱が効率的にアルミニウム製基板から台座側に伝導するようにした。なお、Bi の蒸着装置は、アルバック機工株式会社製の小型真空蒸着装置 VPC - 410SR 型を使用し、蒸着ボートは、プランゼージャパン製のモリブデンボート (No.11371101) を用いた。

#### (2) ターゲットシステム

従来のターゲットシステムは、図 1 (a) の下図に示したように、サイクロトロンからのビームに対して垂直 ( $90^\circ$ ) にターゲットを設置する構造であったが、新規のターゲットシステムは、

図1(b)の下図のように、ターゲットを斜めに傾けたもので、ターゲットに当たるビームの面積を広げることで、ビームの熱を分散することを考えた。図2には、ターゲットに90°で入射した時の単位面積当たりのビーム電流量に対する入射角を変化させたときのターゲットの単位面積当たりのビーム電流量の比を示した。入射角が小さくなるほど単位面積当たりのビーム電流量は小さくなり、熱が分散することがわかる。ただし、入射角を小さくすればするほどターゲットの面積を大きくする必要があるので、その後の乾式蒸留法では大きなターゲットを入れるための大きな蒸留装置が必要となる。この場合、蒸留管の内面積に比例して $^{211}\text{At}$ の内壁への吸着量が増加することによる回収率低下が懸念される。そこで、我々は、乾式蒸留装置は従来と同様の小型のものを採用することとした。このため、Biを蒸着したアルミニウム製基板の寸法は小型の蒸着装置に入れることが可能な25 mm x 26 mmとし、Biを蒸着したアルミニウム製基板をビームに対して45°傾けて設置するターゲットシステムを開発した。

### (3) 照射実験

上記で検討した蒸着法でアルミニウム製基板にBiを蒸着させ、これを上述のターゲットシステムに固定し、0.1 $\mu\text{A}$ から10 $\mu\text{A}$ まで、 $\alpha$ ビームの電流値を徐々に上げて照射することにより、ビーム電流値とターゲットの健全性との関係を調べた。なお、この10 $\mu\text{A}$ は、TIARA-AVFサイクロトロンで現在利用可能な $\alpha$ ビームの最大電流値である。

### (4) 分離法の開発

照射済みターゲットからの $^{211}\text{At}$ の分離には、S. Lindegrenらの乾式蒸留法(文献)に改良を加えた方法を用いた(図3)。照射済みのターゲット(Biを蒸着したアルミニウム製基板)を石英管内に設置し電気炉(640°C)で加熱して $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)$ 反応で生成した $^{211}\text{At}$ を気化させ、He気流(60 mL/min)に乗せて移送し、液体窒素で冷却したPEEKチューブに捕集した。捕集終了後、PEEKチューブに0.25 mLの水を溶出液として注入して $^{211}\text{At}$ をバイアル瓶に回収し、放射エネルギーを測定して回収率(分離前のターゲット中の $^{211}\text{At}$ の放射エネルギーに対する回収した $^{211}\text{At}$ の放射エネルギー)を求めた。

## 4. 研究成果

新たに開発したターゲットシステムについて、照射時のビーム電流値とターゲットの健全性との関係を調べた結果、10 $\mu\text{A}$ (照射時間:7分及び15分)でもターゲットは溶融せず、ターゲットの健全性を保つことができることが分かった。

乾式蒸留法による $^{211}\text{At}$ の分離では、従来のターゲットシステムを用いた場合、回収率が32%であったのに対し、新規ターゲットシステムを用いた場合の回収率は19%であった。この回収率の違いは、Biターゲットの蒸着に用いる基板の金属種(銅またはアルミニウム)によって $^{211}\text{At}$ の回収率が異なるというH. Larsenら(文献)の報告に関係していると考えられる。すなわち、我々の従来のターゲットシステムでは、基板を用いないため基板からの影響は受けないが、新規ターゲットシステムでは、アルミニウム製の基板を用いるため基板からの影響を受けて $^{211}\text{At}$ の回収率が低下したと考えられる。この基板の材質の違いによる乾式蒸留法の回収率の違いの原因としては、現在明らかにされていないが、推測としては、基板の種類によって異なった酸化還元的な影響をBiターゲットを介して $^{211}\text{At}$ に与え、その結果として $^{211}\text{At}$ の化学形が変化し、その化学形の違いにより、乾式蒸留時のターゲットからの気化のしやすさ、及び、移送時の蒸留管内壁への吸着のしやすさが異なったためと考えている。

今後は、新規ターゲットシステムを用い、ビーム電流値を20 $\mu\text{A}$ まで上昇させた時のターゲットの健全性を調べるとともに、ターゲットからの $^{211}\text{At}$ の分離法の検討をさらに進めることにより、医学利用を目指した $^{211}\text{At}$ の大量製造法の確立が可能になると考える。

本研究では、医療に必要な $^{211}\text{At}$ の大量製造法の開発の第一歩として実施したが、今後の研究の進展によって、医学利用に十分対応可能な $^{211}\text{At}$ の大量製造法が確立できれば、大規模な動物実験の実施や前臨床試験、さらに臨床試験に対応可能な $^{211}\text{At}$ の製造が可能となる。これにより、国内における $^{211}\text{At}$ 標識薬剤の研究が推進し、腫瘍特異性が優れかつ安定な $^{211}\text{At}$ 標識薬剤を作成でき、動物実験によりがん治療薬としての $^{211}\text{At}$ 標識薬剤の有用性を評価・確認することができる。さらに臨床試験により $^{211}\text{At}$ 標識薬剤の有用性が明らかになれば、国産初の新規治療用放射性医薬品の実用化も夢ではないと考えられる。 $^{211}\text{At}$ 標識薬剤の実用化は、国民のがん治癒率や患者とその家族のQuality of Life(QOL)の向上にも大きく貢献する。

<引用文献>

- M. R. Zalutsky et al., Curr Radiopharm., 4, 177-185 (2011).  
 Sa. Watanabe et al., Radiochim. Acta, 89, 853-858 (2001).  
 Sh. Watanabe et al., Nuclear Medicine and Biology, 36, 587-590, (2009).  
 M. R. Zalutsky et al., J Nucl Med., 42, 1508-1515 (2001).  
 R. H. Larsen et al., Appl. Radiat. Isot., 47, 135-143 (1996).  
 A. Alfarano et al., Journal of Physics: Conference Series, 41, 115-122 (2006).  
 S. Lindegren et al., Appl. Radiat. Isot., 55, 157 (2001).



図 1. 従来及び新規のターゲットシステム

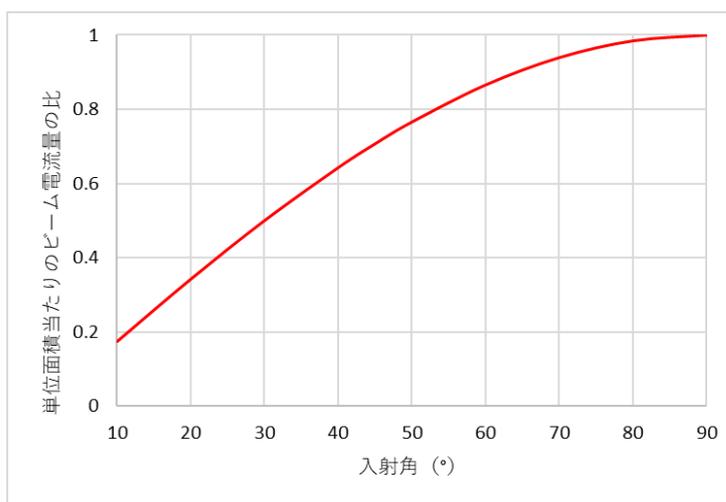


図 2. ターゲットに 90° で入射した時の単位面積当たりのビーム電流量に対する入射角を変化させたときのターゲットの単位面積当たりのビーム電流量の比

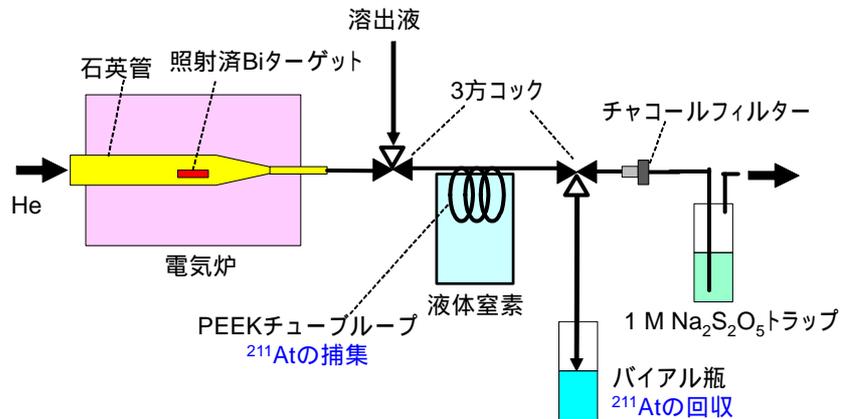


図 3. 乾式蒸留の概略図

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Sa. Watanabe, Sh. Watanabe and N.S. Ishioka  
 Large-Scale Production of At-211 by Using TIARA-AVA Cyclotron  
 QST-M-2, 査読なし P145 (2017).  
<https://www.qst.go.jp/site/archives/1110.html>

〔学会発表〕(計 1 件)

渡辺 智、渡辺 茂樹、石岡 典子  
 TIARA-AVF サイクロトロンを用いた At-211 の大量製造法の開発  
 放射線利用フォーラム 2017 in 高崎 / 第 1 回 QST 高崎研シンポジウム、2017 年

※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。