

令和元年6月20日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15579

研究課題名(和文)線源内療法を視野に入れた放射性同位元素ナノコンテナ製造の試み

研究課題名(英文) Trial of the radioisotope nano container production aimed to a radio-source therapy

研究代表者

大槻 勤(Ohtsuki, Tsutomu)

京都大学・複合原子力科学研究所・教授

研究者番号：50233193

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本実験では加速器および原子炉等からの量子ビーム(中性子、陽子、光子など)を用いた原子核反応による反跳効果を利用し、C60への各種放射性同位元素の内包化を目指した実験的検討を行った。特に本実験では生体内イメージングや線源内療法を視野に入れた^{99m}Tc及び¹⁹⁴Au放射性同位元素内包の可能性(^{99m}Tc@C60, ¹⁹⁴Au@C60)の検討を行なった。高速液体クロマトグラフィーによりトレースした結果、フラーレンと放射能のフラクションの一致が見られた。本研究ではMo原子がC60に内包可能であることは、第一原理を用いた分子動力学(MD)シミュレーションによっても本研究で確かめられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「核医学用^{99m}Tc@C60, ¹⁹⁴Au@C60の検討」では、反跳効果を利用してフラーレンに放射性同位元素が挿入可能かどうかしらべられた。さらに第一原理分子動力学シミュレーションより、Mo, Au原子をC60の6員環中央に垂直に衝突させた場合、Moは40 eVで、Auは80 eVで内包可能であることを見出した。¹⁰⁰Moは内包後^{99m}Tcに変化するがケージ内に留まることが示唆された。我々は、原子核反跳効果を利用する実験でも^{99m}Tc@C60, ¹⁹⁴Au@C60が合成可能であることを見出した。線源内療法のための放射性同位元素ナノコンテナ製造が有望であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Investigation on ^{99m}Tc@C60 and ¹⁹⁴Au@C60 for nuclear medicine have done with nuclear recoil process. The formation of atom-incorporated fullerenes was investigated by using radionuclides produced by nuclear reactions. From the trace of the radioactivities of ^{99m}Tc/^{99m}Mo and ¹⁹⁴Au after high-performance liquid chromatography, it was found that the formation of endohedral fullerenes in atoms of ^{99m}Tc@C60 and ¹⁹⁴Au@C60 is possible by a recoil process following nuclear reactions. From first-principles molecular dynamics simulations using TOMBO, it is found that Mo and Au atoms are encapsulated through the center of a six-membered ring into C60, respectively, with 40 eV and 80 eV kinetic energy in the vertical direction. ¹⁰⁰Mo becomes ^{99m}Tc after encapsulation. Experimentally, we also succeeded in synthesizing ^{99m}Tc@C60 and ¹⁹⁴Au@C60 by nuclear recoil reaction.

研究分野：放射化学

キーワード：線源内療法 ナノコンテナ 放射性同位元素 フラーレン ナノチューブ 液体クロマトグラフィー

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

1. 研究開始当初の背景

近年、線核種 ^{223}Ra や線核種 ^{90}Y などの線エネルギー付与 (LET) の高い放射線が、がん治療に有効であり、これらの放射性同位元素 (RI) の核医学利用が始まっている。また古くから、 $^{99\text{m}}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ などの単一線 (single photon) 放出核種は生体中でのトレーサーとして広く利用されてきた。さらに ^{201}Tl や ^{194}Au は心筋や前立腺腫瘍のシンチグラムに利用や期待がなされている核種である。我々は、1996年頃から $\text{Be}@\text{C60}$ や $\text{Kr}@\text{C60}$ などを量子ビーム (中性子線、陽子線、光子など) の原子核の反跳効果を利用した種々放射性元素の C60 への内包実験を多くの元素に対して行ってきた。また、第一原理分子動力学シミュレーションを行い、どのような原子が C60 に内包可能かを調べてきた。結果として重い原子である線放出核種の ^{210}Po などでも C60 への内包 ($\text{Po}@\text{C60}$) に成功している。申請者らの系統的研究により、軽い元素ばかりでなく線放出核種の ^{211}At や ^{210}Po などの重い元素でも直接フラレンに内包できることが分かった (文献 1, 2, 3)。このような経緯から、線放出する RI を特定の臓器やがん細胞に届けるより効率的なナノコンテナを開発すればこの分野での大きな進歩が期待できるという着想に至った。

2. 研究の目的

近年、 ^{223}Ra などの線放出する放射性物質の核医学的利用が注目されている。実際に塩化ラジウム ($^{223}\text{RaCl}$) のがん治療への利用が始まり、この分野での進歩は著しい。これまでの我々の研究で、核医学核種 ^{11}C , ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{194}Au や線放出核種 ^{210}Po 等の放射性同位元素 (RI) をフラレン (C60, C70) に標識 (内包) させる。本研究では、フラレンやナノチューブ中に治療に有効な RI を内包させて、生体内ナノコンテナとしての応用の可能性を探ることとした。放射線治療や PET、SPECT 画像診断に役立つような生体機能物質利用の基礎研究を目的とする。線放出 RI (^{210}Po , ^{211}At) や線放出 RI (^{67}Cu , ^{90}Y , ^{11}C , ^{18}F) 内包フラレンの高収率手法の確立やナノチューブへの線や線放出 RI (^{211}At , $^{212,210}\text{Po}$, ^{67}Cu) の閉じ込め技術の開発へと発展させる。

3. 研究の方法

本研究は線や線放出核種をフラレンやナノチューブに内包 (ナノコンテナ) させる技術を開発し、内照射治療等の医学分野での利用を見据えた基礎研究である。研究前半は主にフラレンに、後半には主にナノチューブに関して、RI を内包する技術を習得する。フラレンへの内包は線による反跳法や加速器による原子核反応で起こる反跳 (recoil) が利用でき、いろいろな RI 内包フラレンを製造した経験がある。また、近年同じサイズのナノチューブが入手可能になった。これらに RI 水溶液を入れ加熱することで閉じた RI 入りナノチューブを製造する。実験は以下の方法で段階的にすすめる。

(1) 特に放射線腫瘍学的に注目されている RI のフラレンへの内包化率を系統的に検討する。使用する RI の製造には、京大原子炉電子線加速器や原子炉 (KUR)、東北大学のサイクロトロンを使用する (東北大学サイクロトロンは研究代表者が照射コースを整備したので、使用については熟知)。

(2) ここでは $^{100}\text{Mo}(\text{ , }n)^{99\text{m}}\text{Mo}$ 反応 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ やその他の RI 内包フラレン (C60) には、C60 と核反応を起こすソース物質を完全に混合したものを、ターゲットとして用いる。荷電粒子や高エネルギー線直接照射する。利用できる原子核反応は (p,n), (d,n), (,xn), (,n), (n,) 反応等多くの反応形式がある (基礎研究なので大量の放射エネルギーは必要ないが、高収率手法の開発を目指す)。

(3) 高速液区トマトグラフ装置を用いて分離を行い、放射性同位元素がフラレン (C60) やナノチューブに直接内包可能かを検討する。

4. 研究成果

本研究では、医学利用可能な線源や線源を、内療法を視野に入れて放射性同位元素ナノコンテナの製造を試みた。ここでは医療用放射性同位元素の種類と内包のための照射エネルギー範囲の検討を行なった。また、放射性同位元素をトレースすることで、その内包 C60 の収率の見積りを行っている。実験としては加速器や原子炉照射等が整備されている本研究施設を利用し、医療に有用な放射性同位元素を製造しその原子核反応の反跳エネルギーを利用し、放射性異原子を内包させる手法を用いる (1, 2)。具体的には、実際にプロセスとして反跳効果を利用して $^{99\text{m}}\text{Tc}@\text{C60}$ の可能性を調べた。また、同様の方法により、 $^{194}\text{Au}@\text{C60}$ の合成を試みた。内包第一原理分子動力学シミュレーションも行いつつあり (3, FIG. 3)、また、それらの大量合成法の検討も行った (投稿準備中)。

本実験では加速器および原子炉等からの量子ビーム（中性子、陽子、光子など）を用いた原子核反応による反跳効果を利用し、 C_{60} への各種放射性同位元素の内包化を目指した実験的検討を行った。特に本実験では生体内イメージングや線源内療法を視野に入れた ^{99m}Tc 及び ^{194}Au 放射性同位元素内包の可能性 ($^{99m}\text{Tc}@C_{60}$, $^{194}\text{Au}@C_{60}$) の検討を行なった。現在、核的反跳を利用した $^{99m}\text{Tc}@C_{60}$ の可能性について調べた。まず、標的として濃縮 ^{100}Mo を使用した光核反応 ($^{100}\text{Mo}(n,p)^{99}\text{Mo}$) による ^{99}Mo 壊変 ^{99m}Tc を利用して、 $^{99m}\text{Tc}@C_{60}$ の可能性について調べた。ここでは約 96% に濃縮された金属の ^{100}Mo と粉末 C_{60} の等重量をメノウ乳鉢内で混ぜ合わせ、さらに二硫化炭素 (CS_2) を用いて C_{60} を溶かし込み、照射標的とした。電子線加速器からの 30MeV、100 μA の電子線を用いて照射で、標的物質内では $^{100}\text{Mo}(n,p)^{99}\text{Mo}$ 反応が起き、この核反応では中性子や即発線の放出を伴うので、核反応生成物の ^{99}Mo は反跳を受け、この反跳を利用し ^{99}Mo の C_{60} へ内包させる。本研究施設には電子線加速器や研究用原子炉 (KUR) が設置されていて、実験はこの施設を用いて放射性同位元素を製造し、ホットアトム (反跳) 効果を利用し、内療法を視野に入れて放射性同位元素ナノコンテナの製造が検討された。化学分離 ($^{99m}\text{Tc}@C_{60}$ の HPLC 収率の確認) のために短半減期の副生成核種が消滅するまで約 1 日放置し、次に照射サンプルをスクリュウ瓶に入れて *o*-ジクロロベンゼンを加えてできるだけ溶かし込んだのち、メンブランフィルタを用いて不要物を除去した。その後、高速液体クロマトグラフ装置 (HPLC) を用いて ^{99}Mo 原子が内包された C_{60} を分離抽出した。Ge 線検出器により分離したフラクションの線を測定した。その結果を図 1 (a) に示す。当然、 ^{99}Mo は常に壊変をしながら ^{99m}Tc 変化して放射平衡に達しているため、 ^{99}Mo (740keV, 181keV) 及び ^{99m}Tc (141keV) 両核種の線が観測された。図 1 では C_{60} の UV クロマトグラムに対する ^{99}Mo 及び ^{99m}Tc それぞれのラジオクロマトグラム (放射性同位元素の溶出挙動) である。図 1 (a) の右の黒い実線は C_{60} の UV 吸収のクロマトグラムであり、最初の一番大きなピークは C_{60} 一量体を示す。また遅れて順次に比較的小さなピークが確認されているが、これらは高エネルギー線 (制動放射線) に照射されたことで、 C_{60} ポリマー誘導体 (二量体および三量体) が生成した結果である。実際に各々のピークを飛行時間法による質量分析 (TOF-MAS) を実行すると 2 番目のピークは C_{60} の二量体、三番目のピークは三量体であることが確認されている。また図 1(a) では ^{99}Mo 及び ^{99m}Tc それぞれのラジオクロマトグラムを見ると、最初のピーク (赤及び黒) は UV クロマトグラムと完全に一致することが分かる。これはシミュレーションの結果が示すように Mo 原子が C_{60} に内包された結果と考えられる。さらに第二及び第三のピーク (赤及び黒) は UV クロマトグラムよりも遅れてピークが観測されているが、これは異原子が内包されたフラクシオンは HPLC カラムの中で二量体および三量体が異なる吸着挙動をとることを示している。試料中では ^{99}Mo 壊変 ^{99m}Tc は放射平衡に達して ^{99}Mo (青) 及び ^{99m}Tc (赤) の収率は一致しているのが分かる。この事実は ^{99}Mo 壊変 ^{99m}Tc の壊変 ($^{99}\text{Mo} \rightarrow e^-$) で C_{60} ケージは壊れないことを示している。また、Au の化学分離 ($^{194}\text{Au}@C_{60}$ の HPLC 収率の確認) 結果を C_{60} UV クロマトグラム (黒実線) に対する $^{194}\text{Au}@C_{60}$ ラジオクロマトグラム (赤) で図 1 (b) に示す。溶離曲線に見られる 2 番目の大きなピークが C_{60} の UV クロマトグラム、3 番目のピークは C_{60} の二量体、4 番目のピークはその三量体である。また、 $^{194}\text{Au}@C_{60}$ の HPLC 収率のピークは C_{60} UV クロマトグラムよりも遅れて観測されているが、これは Au (重元素) であることが影響していると思われる。これらの結果は同様に Au 原子が C_{60} に内包された結果と考えられる。本研究では Mo 原子が C_{60} に内包可能であることは、第一原理を用いた分子動力学 (MD) シミュレーションによっても本研究で確かめられた。さらに今後、放射性同位元素ナノコンテナ製造に関して、他の放射性同位体である Y-90、Cu-67、Ac-225、その他多くの有用核種の利用が見込まれており、このような核種に対しても適応可能かどうか、実験が必要であろう。

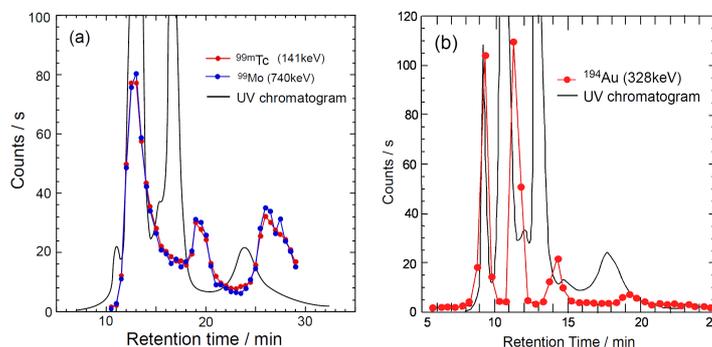


図 1. C_{60} UV フラクシオンとラジオクロマトグラム ($^{99m}\text{Tc}@C_{60}$, $^{194}\text{Au}@C_{60}$) の HPLC 収率の関係。

参考文献

- (1) ^{11}C labeled C60,C70, T.Ohtsuki et. al., JACS, 117,12869-12870(1995).
- (2) ^{210}Po @C60; T. Ohtsuki, K. Ohno, Phys. Rev. B 72, 153411 (2005).
- (3) ^{212}Pb @Water-Soluble Derivatives; M.D. Diener et al., JACS. 129, 5131-5138(2007).

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

T. Tadokoro, Y. Ueno, Y. Kani, S. Sekimoto, T. Ohtsuki,
Production of medical radioactive nuclides using an electron linear accelerator,
Proceedings of the 2017 Symposium on Nuclear Data November 16-17,2017, Tokaimura, Ibaraki,
Japan. JAEA-Conf 2018-001 INDC(JPN)-204.

S. Sekimoto, K. Tatenuma, Y. Suzuki, A. Tsuguchi, A. Tanaka, T.Tadokoro, Y. Kani,
Y. Morikawa, A. Yamamoto, T. Ohtsuki,
Separation and purification of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from $^{99\text{m}}\text{Mo}$ produced by electron linear accelerator,
Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 311 (2017) 1361-1366. Feb_2017.
DOI: 10.1007/s10967-016-4959-2

K. Tatenuma, A. Tsuguchi, Y. Suzuki, K. Ishikawa, S. Sekimoto, T. Ohtsuki,
Generator of Highly Concentrated Pure $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from Low Specific Activity $^{99\text{m}}\text{Mo}$ Produced by
Reactor and/or Electron Linear Accelerator,
Proceedings of "Mo-99 2016 Topical Meeting on Molybdenum-99 Technological. Development"
Sep_11-14 (2016) St. Louis, Missouri
http://mo99.ne.anl.gov/2016/pdfs/papers/S9P9_Paper_Tatenuma.pdf

〔学会発表〕(計 17 件)

T. Ohtsuki, S. Sekimoto, M. Inagaki, K. Takamiya, Y. Oki, M. Soliman
Production of radioisotopes at Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science,
Kyoto University, RANC2019(2nd International Conference on Radioanalytical and Nuclear
Chemistry), May 5-10, 2019 / Budapest, Hungary (2019) .

T. Ohtsuki, S. Sekimoto, T. Tadokoro, Y. Kani, Y. Ueno,
Mo-99/Tc-99m production using an electron linear accelerator,
Tc&Re-ISTR2018 - International Symposium on Technetium and Rhenium Sept2-8, Moscow (2018)

T. Ohtsuki, A. Manjanath, K. Ohno
Radiochemical study and MD simulation for endohedral fullerenes
The 9th Conference of the Asian Consortium on Computational Materials
Science (ACCMS-9), 8-11 August 2017 at Kuala Lumpur

T. Ohtsuki, S. Sekimoto, K. Takamiya, Y. Oki, K. Ohno
Radiochemical Study of Endohedral Fullerenes Using Reactor/Accelerator and MD Simulation.
5th International Nuclear Chemistry Congress(INCC2017), Aug. 27 - Sept.1 (2017)

T. Ohtsuki, K. Ohno
Radiochemical study of endohedral fullerenes and MD simulation.
The 11th ACCMS-VO General Meeting, 19th December, 2016, Sendai.
他12件

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.rri.kyoto-u.ac.jp/IPA/>

6. 研究組織

(1)研究分担者: なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 高宮 幸一

ローマ字氏名: (TAKAMIYA Koichi)

研究協力者氏名: 関本 俊

ローマ字氏名: (SEKIMOTO Shun)

研究協力者氏名: 末木 啓介

ローマ字氏名: (SUEKI Keisuke)

研究協力者氏名: 増永 慎一郎

ローマ字氏名: (MASUNAGA Shinichiro)

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。