

令和元年6月19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：16K15580

研究課題名（和文）電子線形加速器を用いた医療用放射性核種の製造技術についての基礎検討

研究課題名（英文）Examination of Medical Radionuclides Production using an Electron Linear Accelerator

研究代表者

関本 俊（Sekimoto, Shun）

京都大学・複合原子力科学研究所・助教

研究者番号：10420407

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：電子線形加速器で発生させた制動放射線を利用して、医療用放射性核種であるCu-67、Re-188、Ga-Ga、Rh-105、Lu-177の製造が可能であることを確認した。電子の加速エネルギーを変えて各核種の生成量を見積もり、将来の国内需要を満たす量の製造が可能かどうかを評価した。特にCu-67については、本手法により、他の大型の加速器を用いる方法と比較しても十分な量の製造が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、小型化が可能であるため、建設コストが安価な電子線形加速器で発生させる制動放射線を用いた効率的な医療用RI製造法の開発のための基礎検討であり、これまで国内では検討されていない斬新な方法を提案するものである。小型の電子線形加速器を使用した医療用RIの製造システムが実現できれば、各地方の拠点医療施設ごとにそれらを配備し、必要に応じた医療用RIの供給が可能となる。現在、特にCu-67は、腫瘍の診断・治療薬の原料として、国内で安定供給が急務となっており、本研究で提案する方法により、安価にCu-67の安定供給を実現できれば、その意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：The medical radionuclides Cu-67, Re-188, Ga-Ga, Rh-105, and Lu-177 were produced using bremsstrahlung photons generated by an electron linear accelerator. The activity of each radionuclide was examined by varying electron energies. Based on the experimental results, a possibility to supply the demand of each nuclide described above was discussed. The activity of Cu-67 is expected to be produced more efficiently by an electron linear accelerator than by the other accelerator, such as proton one.

研究分野：核・放射化学、分析化学

キーワード：医療用放射性核種 電子線形加速器 Cu-67 Mo-99/Tc-99m Cu-67 核医学

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

1. 研究開始当初の背景

現在、悪性腫瘍や多くの疾患など全身の疾病の機能画像診断に、放射性同位体(RI)で標識された放射性薬剤による核医学検査が行われている。この検査による病巣の早期発見が難病の治療率を高める効果をもたらしていることから、今後ますますその需要が増えることが見込まれる。核医学検査は、必要数量の RI が常に安定して供給されることを前提として成り立っているが、それに使われる RI の多くは、海外の原子炉でのウラン 235 高濃縮ターゲットの核分裂反応を利用して製造されており、原子炉の老朽化による運転休止や輸送に伴うトラブル等により、世界的な RI の供給不足が危惧されている。特に、年間約 100 万件という最も核医学検査に使用されているテクネチウム(^{99m}Tc)の場合、その供給不足は極めて深刻であり、その対策が急がれている。

近年その対策として、核医学検査に使用する RI の国内での安定供給を目指し、大型の加速器を用いた、それらの製造が試みられている。 ^{99m}Tc の製造には、日本原子力研究開発機構の核融合中性子源施設等で得られる高速中性子を用いる方法、また診断だけでなく治療にも利用可能な放射性銅(^{67}Cu) の製造には、放射線医学総合研究所や理研仁科加速器研究センターの AVF サイクロトロンで得られる 60 MeV 陽子や 24 MeV 重陽子を用いる方法が検討されている[1]。これに対し、本研究代表者・連携研究者は、電子線形加速器で発生させる制動放射線を用いる方法を検討しており、すでにこの方法が、前述の高速中性子、陽子及び重陽子を用いる方法と比べて、より効率的に ^{99m}Tc を製造可能であることを確認している[2]。また電子線形加速器は、装置全体の小型化が可能なこと、その建設コストが安価であることから、将来的に日本全国各地の医療施設に導入され、その結果、核医学検査に使用する RI (以下、医療用 RI) の国内需要を満たすことが可能になると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、将来の国内における医療用 RI の安定供給の実現を目指して、電子線形加速器を利用した医療用 RI の製造技術を確立するための基礎検討を行う。表 1 に電子線形加速器で製造が期待される RI とその医療分野での効果を示す。

表 1 に示された RI のうち ^{99m}Tc と ^{90}Y を原料とする放射性医薬品のみ、

現在、国内において診断や治療に使われている。 ^{153}Sm や ^{177}Lu を原料とする治療薬は、どちらも海外では承認されており、後者はもうすぐ国内でも認可され、治療に使われる予定である。 ^{67}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{188}Re は、 β 線、 γ 線の両方を放出する核種であることから、それらを原料とした治療薬及び SPECT

表 1: 製造が期待される RI と医療における効果

^{99m}Tc : 様々な疾患・疾病の診断(SPECT)に利用。
^{90}Y : 治療悪性リンパ種の放射免疫治療。
^{153}Sm : 骨転移巣の疼痛緩和に使える。国内未承認。
^{177}Lu : 神経内分泌腫瘍の治療として欧米で実施。
^{67}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{188}Re : 治療・SPECT 用に開発中。
^{105}Rh : 転移性骨腫瘍の疼痛緩和の治療に使える。
^{47}Sc : 未開発。治療・SPECT に使える可能性あり。

(Single Photon Emission Computed Tomography(単一光子放射断層撮影))等の検査薬が現在開発中である。また ^{188}Re は ^{99m}Tc と同族元素であり、化学的性質が似ている。従って ^{188}Re を医薬品として扱う際には、すでに医薬品として利用されている ^{99m}Tc と同じベクターやキレートを使うことが可能である。このことは、 ^{153}Sm 、 ^{177}Lu 、 ^{47}Sc と ^{90}Y 、及び ^{68}Ga と ^{111}In (SPECT の検査薬として利用されている)にも当てはまり、 ^{153}Sm 、 ^{177}Lu 、 ^{47}Sc 、 ^{68}Ga については、核種の製造の目途がつけば、薬剤への開発は、比較的容易である。しかし、表 1 に示した RI の多くについて、これまでに電子線形加速器での製造例が無い。

そこで本研究では、上記のうち、電子線形加速器で ^{177}Lu 、 ^{67}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{188}Re 、 ^{105}Rh を製造し、その量を見積もり、将来の国内需要を満たす量の製造が可能かどうかを評価した。

3. 研究の方法

(1) 京都大学複合原子力科学研究所の電子線形加速器施設において、電子ビームを白金(Pt)板に照射することにより発生する制動放射線を、石英管に詰めた各金属ターゲットに照射し、表 2 に示す 5 核種の製造を試みた(照射時間は 10 分)。各核種を生成する核反応及び、使用したターゲットの詳細も表 2 に示す。多くの核種が(γ ,p)反応により生成するが、(γ ,2n)反応で生成した核種が軌道電子捕獲(EC)後に、目的核種を生成する場合もある。また各金属ターゲットに照射された制動放射線の量を見積もるため、金(Au)箔も同時に照射し、放射性金(^{196}Au)生成量を測定する(図 1)。

(2) 照射後の金属ターゲットについて、ゲルマニウム半導体検出器を用いて γ 線測定を行い、表 2 の 5 核種の製造量を見積もる。

(3) 電子の加速エネルギーを 20, 25, 30, 35, 40 MeV と変え、それぞれの条件で、各核種の製造量の加速エネルギー依存性を評価する(照射電流値は 40-100 μA)。一般的に加速エネルギーを大きくすると核種の製造量も増える。しかし、高エネルギーでは(γ ,pxn)反応など不必要な核反応が起こり、目的核種の放射化学的収率が下がるので、照射エネルギー(加速エネルギー)の

最適値を見出す必要がある。

(4) 以上より、表 2 の 5 核種について、電子線形加速器を用いて、将来の国内需要（治療及び診断用）に必要な供給量の製造が可能かどうかを評価する。

表 2: 製造する医療用 RI と核反応及び使用したターゲットの詳細

$^{67}\text{Cu} : ^{68}\text{Zn}(\gamma, p)$	$^{\text{nat}}\text{Zn}$ 金属箔 50 mg
$^{68}\text{Ga} : ^{70}\text{Ge}(\gamma, 2n)$ ^{68}Ge , EC	$^{\text{nat}}\text{Ge}$ 粉末 50 mg
$^{105}\text{Rh} : ^{106}\text{Pd}(\gamma, p)$	$^{\text{nat}}\text{Pd}$ 金属箔(28.6-30.4 mg)
$^{177}\text{Lu} : ^{178}\text{Hf}(\gamma, p)$	$^{\text{nat}}\text{HfC}$ 粉末(64.1-69.5 mg)
$^{188}\text{Re} : ^{189}\text{Os}(\gamma, p)$	$^{\text{nat}}\text{Os}$ 粉末 50 mg

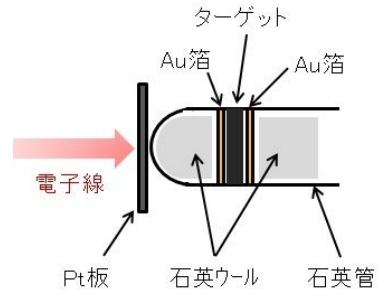


図 1: 電子線照射の様子

4. 研究成果

(1) ^{67}Cu に関して：照射試料の γ 線エネルギースペクトルを図 2 に示す。 ^{67}Cu 以外の Cu の放射性同位体は確認されず、副生成物として ^{65}Zn や $^{69\text{m}}\text{Zn}$ のみが確認された。今後、これらの副生成物をイオン交換法等により除くことで、無担体の ^{67}Cu を得られる見込みである。 ^{67}Cu の生成量を図 3 に示す。なお、電子の加速エネルギーを 20, 25, 30, 35, 40 MeV、照射時間を 10, 20, 40 分と変え、照射を実施した。電子の加速エネルギーの増加とともに ^{67}Cu の生成量が増加することを確認できた。また、試験結果をもとに製造量を評価した結果、300 μA 、25 MeV の電子ビームを 10 g の $^{\text{nat}}\text{Zn}$ 試料に 6 時間照射すると、 ^{67}Cu が約 150 MBq 生成可能であることが分かった。これは、従来のサイクロトロンを用いた $^{68}\text{Zn}(p, 2p)^{67}\text{Cu}$ や、 $^{70}\text{Zn}(p, \alpha)^{67}\text{Cu}$ 反応による製造量と比較しても、同等またはそれ以上の生成量であることが分かった。

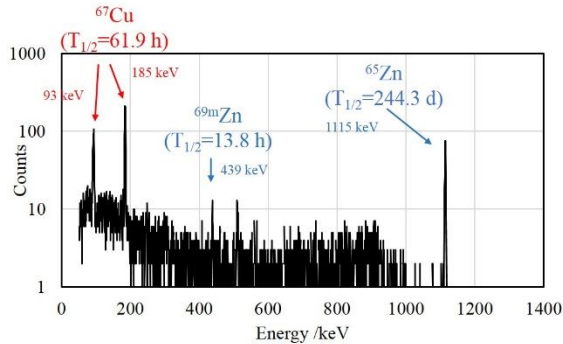


図 2 制動放射線照射後の Zn のガンマ線スペクトル

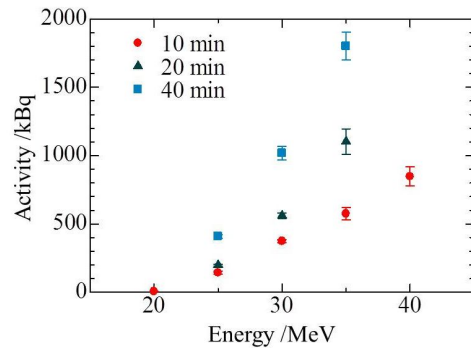


図 3 ^{67}Cu の生成量

(2) ^{68}Ga , ^{188}Re に関して：ターゲットである $^{\text{nat}}\text{Ge}$ の重量を 100 mg、電流値を 100 μA として換算した ^{68}Ga の生成量を図 4 に示す。電子の加速エネルギーの増加とともに ^{68}Ga の生成量が増加することを確認できた。同様の傾向が ^{188}Re の結果にも見られた。

制動放射線を照射した $^{\text{nat}}\text{Os}$ においては、 ^{188}Re の他に、 $^{190}\text{Os}(\gamma, p)^{189}\text{Re}$ 反応により ^{189}Re も生成が確認された。患者の過剰な被ばくを防ぐ観点から、 ^{189}Re の生成量を確認する必要がある。そこで、 ^{188}Re と ^{189}Re の生成量を比較した(表 3)。ターゲットの $^{\text{nat}}\text{Os}$ において ^{189}Os と ^{190}Os の存在度の比は 0.62 ($^{189}\text{Os}/^{190}\text{Os}$)であり、実験結果は $^{189}\text{Os}(\gamma, p)^{188}\text{Re}$ より $^{190}\text{Os}(\gamma, p)^{189}\text{Re}$ の方が相対的に起こりやすいことを示した。これは核反応理論計算コードである TALYS による理論反応断面積の計算結果とは矛盾しており、今後の検討が必要である。

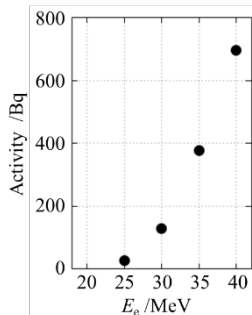


図 4 ^{68}Ga の生成量

表 3: ^{188}Re と ^{189}Re の生成量

E_e /MeV	Number of ^{188}Re ($\times 10^9$)	Number of ^{189}Re ($\times 10^9$)	Ratio ($^{188}\text{Re}/^{189}\text{Re}$)
20	0.00541 \pm 0.00028	0.0150 \pm 0.0013	0.36
25	0.237 \pm 0.004	0.819 \pm 0.011	0.29
30	0.601 \pm 0.011	2.36 \pm 0.02	0.25
35	1.42 \pm 0.02	5.76 \pm 0.04	0.25
40	2.80 \pm 0.04	10.8 \pm 0.1	0.26

(3) ^{105}Rh , ^{177}Lu に関して：ターゲットの重量を 1 g、電流値を 100 μA として換算した各核種の生成量を図 5 に示す。電子の加速エネルギーの増加とともに生成量が増加することが確認された。

今回得られた ^{105}Rh の結果より、35, 40 MeV 照射での生成量は 0.863-1.75 MBq であり(図 5(a))、マウスへの実験に必要な量 0.1-0.8 MBq [3]を満たすことが確認された。

一方、 ^{177}Lu の結果については、40 MeV-2 mA の電子線形加速器を用いて、 ^{177}Lu (10 g) に 80 時間の制動放射線の照射をすることにより、6.8 GBq の ^{177}Lu が製造可能である。この条件での製造量は、1 回の神経内分泌腫瘍の治療に使用される ^{177}Lu の量 5.5-7.4 GBq[4]に相当する。

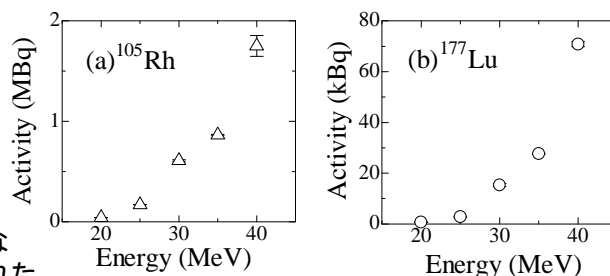


図 5 ^{105}Rh (a)と ^{177}Lu (b)の生成量

<引用文献>

- [1]柴田徳思「放射性医薬品に用いる RI の現状と今後」新規医療イノベーションのためのシンポジウム(2014)
 [2]田所ら, 原子力学会 2014 年春の年会
 [3] A. Ando et al., Appl. Radiat. Isot. (2000) 52, 211-215
 [4] L. Bodei et al., Eur. Rev. Med. Pharmacol (2010) 14, 347-351

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

K. Tatenuma, A. Tsuguchi, Y. Suzuki, K. Ishikawa, S. Sekimoto, and T. Ohtsuki, “Generator of Highly Concentrated Pure $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from Low Specific Activity ^{99}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

Shun Sekimoto, Katsuyoshi Tatenuma, Yumi Suzuki, Akira Tsuguchi, Atsushi Tanaka, Takahiro Tadokoro, Yuko Kani, Yasumasa Morikawa, Asaki Yamamoto, Tsutomu Ohtsuki, “Separation and purification of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ from ^{99}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)

Takahiro Tadokoro, Yuichiro Ueno, Yuko Kani, Shun Sekimoto, and Tsutomu 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,

〔学会発表〕(計 1 3 件)

関本 俊, 田所 孝広, 可児 祐子, 上野 雄一郎, 大槻 勤, 「電子線形加速器を利用した Mo-99/Tc-99m 製造システムにおける製造量評価」日本原子力学会 2017 年春の年会 2017 年 3 月 27-29 日 (東海大学湘南キャンパス)

川上 智彦, 田中 睦, 蓼沼 克嘉, 大島 真澄, 関本 俊, 大槻 勤, 「荷電粒子放射化分析法の放射性核種分析への適用性検討 (2) ^{90}Sr 迅速分析の検討」日本原子力学会 2017 年春の年会 2017 年 3 月 27-29 日 (東海大学湘南キャンパス)

鈴木 祐未, 津口 明, 皆川 由貴, スパツィアーニ ファビオ, 蓼沼 克嘉, 関本 俊, 大槻 勤, 「電子線形加速器製造(, n)Mo-99 - Tc-99m ジェネレータシステム」日本原子力学会 2016 年秋の大会 2016 年 9 月 7-9 日 (久留米シティプラザ)

Katsuyoshi Tatenuma, Yumi Suzuki, Akira Tsuguchi, Atsushi Tanaka, Takahiro Tadokoro, Yuko Kani, Yasumasa Morikawa, Asaki Yamamoto, Shun Sekimoto, Tsutomu Ohtsuki, “Separation and purification of Tc-99m from Mo-99 produced by electron linear Accelerator”, 1st International Conference on Radiochemical and Nuclear Chemistry 2016 年 4 月 10-15 (ブダペスト)

K. Tatenuma, A. Tsuguchi, Y. Suzuki, K. Ishikawa, S. Sekimoto, T. Ohtsuki, “Generator of highly concentrated pure Tc-99m from low specific activity Mo-99 produced by reactor and/or electron linear accelerator”, 2016 Topical Meeting on Molybdenum-99 Technological Development 2016 年 9 月 11-14

(セントルイス)

蓼沼 克嘉、鈴木 祐未、津口 明、石川 幸治、田仲 睦、関本 俊、大槻 勤、「ライナック製造 Mo-99 - Tc-99m アルミナジェネレータ」53 回 アイソトープ・放射線研究発表会 2016 年 7 月 6-8 (東京大学)

田所 孝広、上野 雄一郎、可児 祐子、関本 俊、大槻 勤、「電子線形加速器を利用した医療用核種製造システムにおける Ge-68/Ga-68 製造量の検討」2017 年原子力学会秋の大会 (2017)

Shun Sekimoto, Takahiro Tadokoro, Yuko Kani, Yuichiro Ueno, and Tsutomu Ohtsuki, “Mo-99/Tc-99m production using an electron linear accelerator”, 5th International Nuclear Chemistry Congress (2017)

関本 俊、田所 孝広、上野 雄一郎、可児 祐子、蓼沼 克嘉、Jang Jaewoong、井上 佳徳、山本 昌志、上坂 充、大槻 勤、「電子線形加速器を利用した医療用核種製造システムの検討 (1) 概要」2018 年原子力学会春の年会 (2018)

田野城一希、加藤千図、大野剛、坂田周平、上原章寛、福谷哲、関本俊、大槻勤、藤井俊行、「クラウンエーテルを用いた化学交換法によるモリブデンの同位体分離」2018 年原子力学会春の年会 (2018)

Shun Sekimoto, Takahiro Tadokoro, Yuko Kani, Yuichiro Ueno, Tsutomu Ohtsuki, “Mo-99/Tc-99m production using an electron linear accelerator”, Tc&Re - ISTR2018 - International Symposium on Technetium and Rhenium (2018)

Tsutomu Ohtsuki, Shun Sekimoto, Makoto Inagaki, Koichi Takamiya, Yuichi Oki, “Production of radioisotopes at Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science, Kyoto University”, RANC 2019(2nd International Conference on Radioanalytical and Nuclear Chemistry) (2019)

Makoto Inagaki, Shun Sekimoto, Takahiro Tadokoro, Yuichiro Ueno, Yuko Kani, Tsutomu Ohtsuki, “Production of medical radioisotopes using electron linear accelerator”, RANC 2019(2nd International Conference on Radioanalytical and Nuclear Chemistry) (2019)

〔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/achievements.txt>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：大槻 勤

ローマ字氏名：OHTSUKI Tsutomu

所属研究機関名：京都大学

部局名：複合原子力科学研究所

職名：教授

研究者番号(8桁)：50233193

(2)研究協力者

研究協力者氏名：糸洲 慧視

ローマ字氏名：ITOSU Satoshi

研究協力者氏名：田中 航

ローマ字氏名：Tanaka Wataru

研究協力者氏名：小野裕一郎

ローマ字氏名：ONO Yuichiro

研究協力者氏名：伏見拓也

ローマ字氏名：FUSHIMI Takuya

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。