

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03716

研究課題名（和文）がん治療用アスタチン211の連続製造を可能にする液体金属Bi標的システムの完成

研究課題名（英文）Proof of concept of liquid metal Bi targeting system for continuous production of astatine 211 for cancer treatment

研究代表者

石岡 典子 (ISHIOKA, NORIKO)

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 放射線生物応用研究部・部長

研究者番号：30354963

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 33,750,000円

研究成果の概要（和文）：アスタチン-211（ ^{211}At ）は、線放出核種であり、体内に投与する次世代のがん治療薬として期待が高い。 ^{211}At の大量製造には、 $^{209}\text{Bi}(\alpha, n)^{211}\text{At}$ 反応の利用が必須であるが、標的であるBiが低融点のため、高電流照射時に溶融し、製造量に限界があった。本研究では、液体Bi標的による新規照射システムの原理実証を目的とした。結果として、先行研究で製作し、定常照射を達成している液体Bi標的容器に運動した分離・貯蔵サブユニットの製作及び照射試験を実施し、 ^{211}At の連続製造を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん治療用核種、アスタチン-211（ ^{211}At ）は、体内に投与するがん治療薬として期待されているが、複数施設に供給可能な大規模な製造技術は未だ実現されていない。 ^{211}At の大規模製造技術は、ラボレベルと全く方法が異なるため、従来の常識に囚われていては実現することは出来ない。それに対し、研究代表者らは、異分野である高速炉・核融合等で開発が進んでいる液体金属標的化技術に目を向け、それを医療用放射性同位体（RI）の製造分野へと展開することで、Bi中に核反応生成される ^{211}At を、照射が続く限り連続的に取り出すことが可能な製造法という、新たな方法論を導き出した。

研究成果の概要（英文）：Alpha(α)-emitting radionuclide, astatine-211 (^{211}At) has potential as next-generation anti-cancer drugs. The $^{209}\text{Bi}(\alpha, n)^{211}\text{At}$ reaction is required to produce large amount of ^{211}At . However, bismuth (Bi) target is readily melted by an irradiation with high beam current due to its low melting point, which have limited the scale-up of ^{211}At production. Purpose of this study is to prove the concept of an innovative liquid Bi target system for large-scale production of ^{211}At . Two new subunits, an isolation and a storage subunit, were added to a liquid Bi target system prepared in the previous study. Irradiation studies were performed by using α -beams accelerated by an AVF cyclotron with up to 8 μA of beam current. As a result, we demonstrated that the new system enabled steady and continuous irradiations under heating control, which proved (one of) the concepts of the innovative liquid Bi target system.

研究分野：放射化学

キーワード：アスタチン-211 液体金属標的 アルファ線 がん 連続製造 核医学治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん治療用 α 核種、アスタチン-211 (^{211}At)は、体内に投与するがん治療薬として期待されているが、複数施設に供給可能な大規模な製造技術は未だ実現されていない。 ^{211}At の大規模製造技術は、ラボレベルと全く方法が異なるため、従来の常識に囚われていては実現することは出来ない。それに対し、研究代表者らは、異分野である高速炉・核融合等で開発が進んでいる液体金属標的化技術に目を向け、それを医療用放射性同位体 (RI) の製造分野へと展開することで、ピスマス (Bi) 中に核反応生成される大量の ^{211}At を、照射が続く限り連続的に取り出すことが可能な製造法という、新たな方法論を導き出した。

2. 研究の目的

本研究では、上記方法論を確立するための基盤技術となる液体 Bi 標的システムを完成し、液体 Bi 標的による製造法の蓋然性を検証し、更に躍進させる液体 Bi の循環照射と ^{211}At の連続抽出を一体化した ^{211}At の大規模製造のための基盤技術の開発を目的とした。

3. 研究の方法

液体 Bi を標的とした ^{211}At の連続製造法を原理実証するため、以下の項目を実施した。

(1) 液体Bi標的容器試験機の照射試験

先行研究 (平成28年度挑戦的萌芽研究「がん治療用アスタチン-211の大量製造を可能にする循環式ピスマス標的の開発」) で製作・連続的な照射を実証した液体Bi標的容器試験機を、量研TIARA-AVFサイクロトロン照射ポートに接続し、ヘリウムビームを照射することで ^{211}At を生成させ、生成量の評価及び標的容器内での ^{211}At の分布情報を獲得した。

(2) 標的に用いたBi中の不純物の同定

(1)の照射試験の結果、Bi標的の液表面に不純物膜が観察されたことから、この膜の形成状況をコールド試験で再現し、異なる雰囲気条件で得られた不純物の同定及び標的用Biの調製方法を検討した。

(3) 分離・貯蔵サブシステムの設計・製作

(1)、(2)で得られた結果に基づき、液体Bi標的容器試験機と連動し、遠隔操作可能な分離・貯蔵サブシステムを設計・製作し、動作試験を実施した。

(4) 液体Bi標的システムの試験検証

(3)で製作した分離・貯蔵サブシステムを液体Bi標的容器試験機に接続し、照射、分離、貯蔵までを一体化した遠隔操作可能な液体Bi標的システムとし、照射試験及び ^{211}At の分離回収試験を実施した。

(5) 液体Bi標的システムの連続運転時における標的窓候補材の選定

高温液体Bi中での高耐食性が期待される標的窓候補材について、飽和溶存酸素及び低酸素濃度条件におけるBi中での腐食特性を求めた。

4. 研究成果

(1) 液体Bi標的容器試験機の照射試験

液体 Bi 標的を用いた ^{211}At 製造手法の原理実証のためには、液体 Bi 標的において固体 Bi 標的と同等の ^{211}At 生成効率を示す必要がある。そこで、液体 Bi 標的容器試験機にヘリウムビームを実際に照射し、Bi 標的中の ^{211}At 生成放射エネルギー及び放射能分布について調べた (図 1)。量研 TIARA-AVF サイクロトロンの RI 製造用ビームラインに設置した

液体 Bi 標的を 280–300 °C で加熱し、加速したヘリウムビーム（入射エネルギー 28 MeV、電流値 1–8 μA）を照射した。照射後、標的容器の放射線量を十分減衰させた後、標的中の複数箇所から Bi を採取し、ゲルマニウム検出器を用いてサンプル由来の γ 線測定を行った。

採取したサンプルの γ 線測定では、 ^{211}At の壊変生成物である ^{207}Bi 由来の γ 線が検出され、ヘリウムビームの照射により ^{211}At の生成が確認できた（図 2）。次に、570 keV の γ 線カウントから ^{207}Bi の放射エネルギーを定量し、その値から ^{211}At の生成放射エネルギーを算出した結果、生成量は 275–373 MBq であった。この値は、これまでの照射実績（1–8 μA 及び固体 Bi 標的照射での ^{211}At 生成率（15–21 MBq/μA·h）から算出した推定生成量（250–350 MBq）とほぼ同程度であった。以上の結果から、液体 Bi 標的を照射した場合においても固体 Bi 標的と同様に ^{211}At が生成できることが示された。また、 ^{207}Bi の放射能濃度は標的の表面付近が最も高く、深部が低くなる傾向が見られた。この結果から、生成した ^{211}At は標的の上部に移行していた可能性が示唆された。

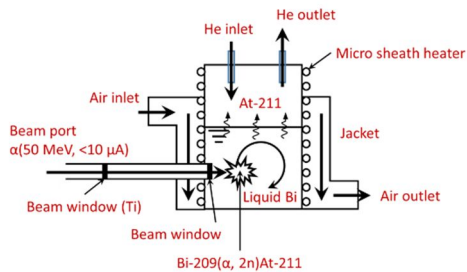


図1 液体Bi標的の模式図

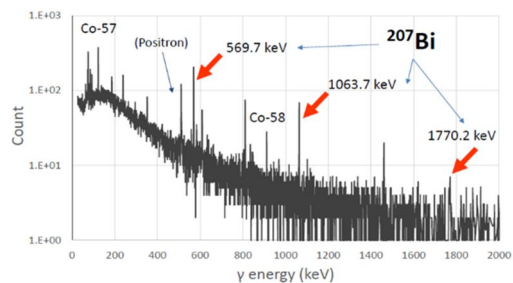


図2 液体Bi標的容器試験機から採取したBiのγ線スペクトル

(2) 標的に用いたBi中の不純物の同定

(1)において、試験的に300 °C における ^{211}At の回収を、He気流及び減圧条件下で実施したが、液体Bi標的容器試験機に設置した ^{211}At 捕集用フィルターにおいて、 ^{211}At 由来 γ 線の検出には至らなかった。この原因の一つとして、未精製のBiを用いたことにより、熔融Bi液面に酸化物等の不純物被膜が形成され、これにより ^{211}At の放出が妨げられたことが推測された。そこで、コールド試験においてBi液面における不純物膜の形成挙動について検討するため、雰囲気制御と観察窓を有する加熱試験装置を製作し、Ar及び大気雰囲気下においてBi溶解時の様子を観察した。Ar雰囲気では、400 °C までの加熱を実施したが、試料表面は概ね金属光沢を呈していたことから、Bi試料に含まれる不純物は非常に少ないと推定された。一方、大気条件では、試料表面に灰色の反応生成物層が認められたことから、これを採取し、X線回折装置を用いて結晶構造解析を実施したところ、主として酸化物（ Bi_2O_3 ）であることがわかった。以上のことから、照射運転時に酸化物膜が形成され、 ^{211}At 回収時にバリアとなり、 ^{211}At 放出が妨げられた可能性を示唆する結果を得ることができた。したがって、液体Bi標的システムで用いるBiについては、Ar雰囲気中で酸化物膜を除去した精製Biを使用し、尚且つ、(3)の設計指針にて、純度の高いBi層を採取し、標的容器へと導入可能な運転体系が可能な構造を加えることとした。

(3) 分離・貯蔵サブシステムの設計・製作

(1)、(2)で得られた結果に基づき、液体Bi標的システムの構成を、Bi貯蔵部、照射部、 ^{211}At 分離部ならびに遠隔制御部に決定し、既存の液体Bi標的容器試験機及び遠隔制御装置と連動する分離・貯蔵サブシステムを設計・製作し、動作試験を実施した。設計にあたり、連続照射を可能とする運転フローをコンセプトに取り入れ、照射したBiを ^{211}At 分離部に

移送した後、直ちに照射部にBi充填ができる様、貯蔵部を配置し、分離回収操作と照射が成立する構成とした。また、Bi貯蔵部においては、不純物が混入している可能性のあるBiを避け、高純度のBiを照射部へとチャージするための工夫を施し、 ^{211}At 分離部においては、固体Bi標的からの ^{211}At 分離手法として実績のある分離条件が再現できる仕様とした。製作した分離・貯蔵サブシステムの動作確認については、各部の温度制御データを取得するとともに、(2)で開発したBi精製手法を用いて精製したBiを投入し、貯蔵部と分離部間におけるBi移送が設計時の計算に基づいた圧力差において、遠隔的にチャージ・ドレインできることを確認し、(4)に向けた詳細条件を決定した。

(4) 液体Bi標的システムの試験検証

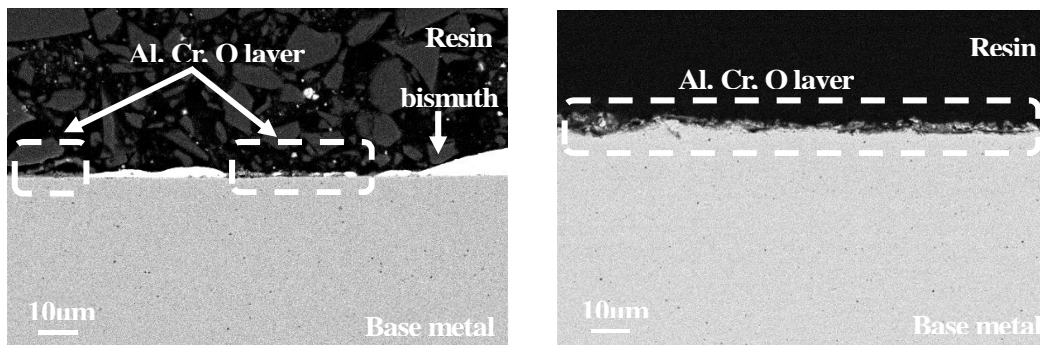
(3)で製作した分離・貯蔵サブシステムを液体Bi標的容器試験機に接続し、遠隔操作可能な液体Bi標的システムとして一体化させ、各部の動作確認を実施した。照射試験検証にあたり、運転フローに基づいて設定した9パターンの基本状態に対し、温度及び圧力制御パラメーターを決定し、Bi試料の液体化、貯蔵部からの採取と照射部へのチャージ、照射部から分離部への移送、分離部からの ^{211}At 回収、分離部から貯蔵部へのドレイン等、一連の運転動作が問題無く進むことをコールド試験で検証した。続いて、上記の検証結果を踏まえ、実際に液体Biにヘリウムビームを入射する照射試験(最大連続照射条件: 6 μA 、2時間)を合計4回実施した。照射試験開始当初は、照射した液体Biの移送が想定通りに進まなかったことから、システムの複数ポイントに温度モニターを設置し、液体Biの軌跡観察と併せて運転時の温度データ解析から原因箇所を突き止め、温度制御バランスを改善することにより、照射試験時においても想定した運転状態を達成することができた。 ^{211}At の分離回収試験については、照射した液体Biを標的容器から分離部へ移送し、650°Cに再昇温し、分離を試みた。回収については、分離部に ^{211}At 捕集フィルターを接続し、He気流下及び減圧下の2条件で実施した。回収操作終了後、 ^{211}At 捕集フィルターの線計測から、数%の回収率で液体Biから ^{211}At が得られることがわかった。以上の結果から、現段階では回収率が低いものの液体Bi標的システムを完成し、液体Biによる ^{211}At の製造法の原理実証を示すことができた。今後は、 ^{211}At の回収率を上げるための研究に取り組む。

(5) 液体Bi標的システムの連続運転時におけるビーム入射窓候補材の選定

液体Bi標的容器のビーム入射窓は極薄肉構造(～0.2mm)となることから、連続運転時には液体Biに対する優れた耐食性が要求される。そこで、加速器駆動未臨界炉や重金属冷却高速炉の冷却材として使用予定の鉛ビスマス中での鋼材の腐食研究知見に基づき、3種の候補材料を選定し、飽和溶存酸素(相当)条件及び低酸素濃度条件の2種停留Bi環境下で浸漬試験を実施し、それらの腐食挙動を調べた。供試候補材は、SUS304(レファレンス)、Mod.9Cr-1Mo鋼及びFeCrAl-ODS鋼の3鋼種である。実験では、Bi(純度99.99%)を充填した高純度アルミナ製坩堝内に供試材を装填し、飽和溶存酸素下で500°C-500h、低酸素濃度条件下で500°C-1000hの加熱保持(浸漬)を実施した。浸漬後、供試材を切断・研磨し、SEM-EDXによる断面組織観察を実施した。

SUS304は、両酸素濃度条件共に、鋼表面にFeCr系酸化物の形成が認められず、鋼中へのBiの侵入と鋼からBiへのNi・Cr・Feの溶出を伴う「液体金属腐食」の様相を呈していた。腐食の程度は、鉛ビスマス中での同系鋼の結果と比較して大きい傾向にあるが、その腐食進行は全面的に一樣(深さ～10 μm (飽和溶存酸素条件)、～20 μm (低酸素濃度条件、500h浸漬材))であり、低酸素濃度条件の方が液体金属腐食の影響が強く認めら

れた。Mod.9Cr-1Mo 鋼は、飽和溶存酸素条件で鋼表面に形成された厚さ~数 μm の FeCr 系酸化物が保護被膜となって腐食進行を抑制していることが確認されたが、部分的にそれが機能せず約 50 μm の液体金属腐食が生じていた。低酸素濃度条件 (1000 h 浸漬) では最大 5 μm 程度の液体金属腐食が認められたものの概ね健全であった。これらに対し、Al を含有する FeCrAl-ODS 鋼では、FeCr 系酸化物より有効な保護被膜と考えられる Al 系酸化物が鋼表面に~数 μm の厚さで形成しており (図 2) 両溶存酸素条件共に、液体金属腐食の様相も観察されず、Al 含有鋼は高温液体ビスマスに対する優れた共存性を有することが確認された。



(a) 飽和溶存酸素条件 (500 h)

(b) 低酸素濃度条件(1000 h)

図 2 FeCrAl-ODS 鋼の 500°C浸漬材の断面組織

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Watanabe Shigeki, Kondo Hiroo, Koka Masahi, Takai Toshihide, Okubo Nariaki, Tomohiro Furukawa, Ishioka S Noriko
2. 発表標題 Feasible study for Production of At-211 using Liquid Bismuth Target System
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshihide Takai, Tomohiro Furukawa, Shigeki Watanabe, Ishioka S Noriko
2. 発表標題 CORROSION BEHAVIOR OF IRON-CHROME ALLOYS IN LIQUID BISMUTH
3. 学会等名 28th International Conference on Nuclear Engineering, ICONE28 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高井俊秀、古川智弘、渡辺茂樹、石岡典子
2. 発表標題 がん治療用アスタチン211の連続製造を可能にする液体ビスマス標的の開発(4)：標的窓候補材の低酸素分圧下ビスマス中における腐食特性
3. 学会等名 日本原子力学会2020春の大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohiro Furukawa, Toshihide Takai, Shigeki Watanabe, Noriko S Ishioka
2. 発表標題 Compatibility of Fe-Cr-Al alloys with Liquid Bismuth
3. 学会等名 NuMat2020: The Nuclear Materials Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石岡典子
2. 発表標題 量子ビームによる医療用RI製造、高純度精製・分離技術の研究開発
3. 学会等名 第1回A-FNS研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺茂樹
2. 発表標題 At-211の分離精製と標識法の開発
3. 学会等名 核医学セラノスティクス：基盤技術から臨床応用まで（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石岡典子, 渡辺茂樹, 近藤浩夫, 高井俊秀, 古川智弘
2. 発表標題 がん治療用アスタチン211の連続製造を可能にする液体ビスマス標的の開発 (1) プロジェクトの概要
3. 学会等名 日本原子力学会2019秋の大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺茂樹, 近藤浩夫, 江夏昌志, 高井俊秀, 古川智弘, 石岡典子
2. 発表標題 がん治療用アスタチン211の連続製造を可能にする液体ビスマス標的の開発 (2) 液体ビスマス標的の照射試験
3. 学会等名 日本原子力学会2019秋の大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古川智弘, 高井俊秀, 近藤浩夫, 渡辺茂樹, 石岡典子
2. 発表標題 がん治療用アスタチン211の連続製造を可能にする液体ビスマス標的の開発 (3) 標的窓候補材の高温液体ビスマスとの共存性
3. 学会等名 日本原子力学会2019秋の大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 放射性同位体の製造方法、放射性同位体製造装置	発明者 石岡典子、近藤浩夫、渡辺茂樹	権利者 量研
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/40359	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 PRODUCING METHOD OF RADIOISOTOPE AND RADIOISOTOPE PRODUCING APPARATUS	発明者 石岡典子、近藤浩夫、渡辺茂樹	権利者 量研
産業財産権の種類、番号 特許、US1127650B	取得年 2022年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	渡辺 茂樹 (WATANABE SHIGEKI) (10450305)	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 放射線生物応用研究部・主幹研究員 (82502)	
研究分担者	古川 智弘 (FURUKAWA TOMOHIRO) (60421765)	国立研究開発法人日本原子力研究開発機構・高速炉・新型炉研究開発部門 大洗研究所 高速炉サイクル研究開発センター・次長 (82110)	
研究分担者	高井 俊秀 (TAKAI TOSHIHIDE) (30742473)	国立研究開発法人日本原子力研究開発機構・高速炉・新型炉研究開発部門 大洗研究所 高速炉サイクル研究開発センター・技術副主幹 (82110)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大久保 成彰 (OKUBO NARIAKI) (60391330)	国立研究開発法人日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門 原子力科学研究所 原子力基礎工学研究センター・主任研究員 (82110)	
研究分担者	近藤 浩夫 (KONDO HIR00) (40403159)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・六ヶ所核融合研究所 核融合炉材料研究開発部・主幹研究員（定常） (82502)	削除：2019年1月22日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関