

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：82110

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08163

研究課題名（和文）加速器中性子によるがん治療用Sc-47の新規製造法研究

研究課題名（英文）Production of Sc-47 for cancer therapy by accelerator neutrons

研究代表者

橋本 和幸（Hashimoto, Kazuyuki）

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 研究炉加速器技術部・囑託

研究者番号：80414530

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：がん治療に有用なSc-47（スカンジウム-47）を重陽子加速器で発生させた高速中性子（加速器中性子）をチタンに照射して製造する新たな方法を開発した。副生成核種（Sc-46、Sc-48等）の少ないSc-47を製造するための最適な重陽子エネルギーが20 MeV以下であることを明らかにした。キレート樹脂固相抽出カラムを用いることにより、照射済みチタンから98%以上の回収率でSc-47を分離する基本的手法を確立した。医学利用に有用な標識化合物（Sc-DOTA）を99%以上の高収率で合成する最適条件を決定し、本手法で得られたSc-47が高純度であることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

放射性同位元素（RI）の製造は、これまで主に、原子炉熱中性子あるいは加速器荷電粒子を用いて検討されてきたが、本研究では、従来、誰も検討してこなかった加速器中性子を初めて利用して、がん治療用Sc-47の基盤的製造技術を確立した点に、学術的意義がある。加えて、RI内用療法をさらに発展させるためには、有用なRI薬剤の開発が必要であり、その開発に使用する半減期が数日程度の医療用RIは輸入が難しいため、国内での製造技術を確立することが必須であると考えられる。本研究は、国内でのRI製造技術基盤を広げ、RI薬剤の研究開発の活性化につながるものである。

研究成果の概要（英文）：A new method to produce scandium-47 (Sc-47), which is useful for cancer therapy, by irradiating titanium with fast neutrons generated by a deuteron accelerator, has been developed. The optimum deuteron energy for the production of Sc-47 with high radionuclidic purity was found to be less than 20 MeV, and a basic method was established to separate Sc-47 from irradiated titanium with a high recovery yield of more than 98% by using a solid phase extraction column. The optimum conditions for the synthesis of a labeled compound (Sc-DOTA) useful for medical applications in a high yield of more than 99% was also determined, and this confirmed that the Sc-47 obtained by this method is highly pure.

研究分野：放射化学

キーワード：RI製造 加速器 中性子 がん治療 量子ビーム 分離化学

1. 研究開始当初の背景

がんの RI 内用療法

わが国において、がんは国民の 2 人に 1 人がかかる病気であり、死因の第 1 位を占め、年間約 30 万人以上が亡くなっている。こうしたことから、「がん対策基本法」にも、革新的ながんの予防、診断及び治療に関する研究の推進等が謳われており、効果的な治療法の開発は喫緊の課題である。

今回、着目した ^{47}Sc (スカンジウム) 等の放射性同位元素 (RI) を使用したがん治療は、RI 内用療法と呼ばれ、臓器の機能や形態をそのまま温存した治療が行えるため患者の負担が少ない、優しい治療法である。さらに、RI 内用療法では、投与する RI 薬剤が、自らががん細胞を目指して進み、細胞致死効果を持つ β 線や α 線をがん細胞に照射するため、がん細胞が全身の臓器・組織に転移・散在し、粒子線等を用いた外部放射線治療が困難な場合でも、有効な治療が行える。現在、わが国では、 β 線放出核種である ^{90}Y (イットリウム) が血液がん (悪性リンパ腫) β 線放出核種である ^{223}Ra (ラジウム) が前立腺がん (骨転移のある去勢抵抗性) の治療薬として実用化されており、優れた治療効果を示している。このように、RI 内用療法は新しい治療法としてその有用性が認められ、広がりつつあるものの、まだ特定のがんに限られており、新たな RI 薬剤の開発が必須であり、そのために有用な RI の製造・分離技術の開発が求められている。

がん治療用 ^{47}Sc の有用性

^{47}Sc は、80 時間の半減期を有し、がん細胞を致死させるのに適した β 線を放出すると共に、 ^{90}Y にはない画像化に適した γ 線を放出することから、その利用が可能になれば、薬剤の患部への集積を確認しながら、直径数ミリ程度の微小がんの治療が可能となる。加えて、優れた画像診断法として有用な PET (陽電子放出断層撮影) 診断に使用される陽電子放出核種である ^{44}Sc (半減期 4 時間) との対使用 (治療/診断) により、患者個々の病期性質を的確に画像でとらえて、最も効果的な治療を的確に進めて行く医療 (個別化医療) に貢献することができる。さらに、 ^{90}Y に比べて、 β 線のエネルギーが低いため、正常組織へのダメージを最小限に抑えながら、治療が可能と考えられる。

従来の ^{47}Sc 製造法と課題

^{47}Sc の製造法については、これまでいくつか研究されており、原子炉中性子利用法、加速器荷電粒子利用法等がある。原子炉中性子利用法では、 $^{46}\text{Ca}(n, \gamma)^{47}\text{Ca}$ (半減期 4.5 日) ^{47}Sc 反応を利用するが、ターゲットである ^{46}Ca の天然存在比は 0.004% と非常に低いため、その濃縮ターゲットは非常に高価である。また、原子炉の定期点検による長期運転停止 (数カ月) 期間中は、RI 製造ができず、半減期の短い ^{47}Sc の継続的安定供給が難しい等の問題がある。一方、安定稼働が期待される加速器の荷電粒子を利用する方法では、 $^{48}\text{Ca}(p, 2n)^{47}\text{Sc}$ 、 $^{44}\text{Ca}(\alpha, p)^{47}\text{Sc}$ 、 $^{48}\text{Ti}(p, 2p)^{47}\text{Sc}$ 等が提案されているが、荷電粒子である陽子 (p)、ヘリウム He-4 の原子核 (α) は、試料中ですぐにエネルギーを失ってしまうので、試料を増やしても大量製造に結びつかず、また、電流値 (荷電粒子量) を増やすと試料の発熱が増え、真空中での除熱に困難さが伴う、また、 ^{47}Sc と同一元素のため分離不可能な ^{43}Sc (半減期 4 時間)、 ^{46}Sc (84 日)、 ^{48}Sc (44 時間) の同時生成による放射性核種純度の減少が問題である。

2. 研究の目的

加速器で発生させる高速中性子 (加速器中性子) を用いた RI 製造法の利点は、加速器中性子は透過力が強く、また試料の温度を上げないため、溶融を伴わずに大気中で大量の試料に照射

できることから、実用化レベルの大量 RI の製造が可能であること、副生成 RI が少ないこと、である。そこで本研究課題では、優れた利点を有する加速器中性子を初めて用い、臨床応用に応えられる量及び質を有する ^{47}Sc の新規製造法の開発を目指し、その生成量並びに純度評価を行うと共に、ターゲット物質からの ^{47}Sc 高純度分離精製法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

医療用 RI 開発における必要要件として、目的 RI (^{47}Sc) が高純度である点 (放射性核種純度、化学純度)、数グラム~数十グラムの大量試料から、高い純度を持つ超微量の目的 RI のみを分離する必要がある点、目的 RI 強度の減衰を抑えるため高い分離効率を維持しつつ、分離時間を最小限にする点、作業者の被ばく低減のため、遠隔操作 (自動化) が可能な分離手法が必要である点、高価な濃縮ターゲットを使用するため、ターゲットの高効率回収が必要な点等があげられる。本研究では、これらの点を念頭におき、(I)「 ^{47}Sc の生成量評価」と (II)「分離精製手法の開発」の 2 課題を進める。

^{47}Sc は、東北大学サイクロトロン施設または原子力機構タンデム加速器施設において、重陽子ビームをベリリウム (または炭素) 標的に照射して得られる加速器中性子を ^{47}Ti 濃縮ターゲット (濃縮度 95% 以上) または天然 Ti に照射して生成させる。

課題 (I) ^{47}Sc の生成量評価

^{47}Sc は、 $^{47}\text{Ti}(n,p)$ 反応で生成するが、中性子のエネルギーが高くなる (約 11 MeV 以上) と ^{46}Sc が $^{47}\text{Ti}(n,x)$ 反応 ($x=np$ or d) により生成する。加速器中性子のエネルギー分布は、重陽子の入射エネルギーを変えることにより、制御することが可能であるため、まず、重陽子の入射エネルギーを変化させて (15~40 MeV)、 ^{47}Sc 、 ^{46}Sc 及び ^{47}Ti 濃縮ターゲット中に含まれる他の Ti 同位体からの副生成 RI の生成量を線測定により決定し、 ^{47}Sc の放射性核種純度を最大にする重陽子の最適エネルギーを決定する。

課題 (II) 分離精製手法の開発

ターゲット物質である Ti から ^{47}Sc を高純度で分離するため、溶媒抽出法とカラムクロマトグラフ法の特徴を併せ持つキレート樹脂固相抽出剤による分離精製手法を検討する。なお、得られた ^{47}Sc 溶液については、放射性核種純度に加え、化学的純度を明らかにしながら、研究を進める。具体的には、生理活性物質と Sc の両者について親和性を持つ二官能性配位子として有用な DOTA をモデル配位子として使用し、Sc-DOTA 標識率の DOTA 濃度依存性を調べ、標識を阻害する元素・物質の存在・量 (化学的純度) を把握する。

以上の検討結果から、加速器中性子を用いたがん治療用 ^{47}Sc の新規製造手法の基盤技術の確立を目指し、その実現可能性を評価する。

4. 研究成果

課題 (I) ^{47}Sc の生成量評価

まず、天然 Ti 金属を用いた ^{47}Sc の合成をベリリウムの重陽子照射 (40 MeV) で得られた加速器中性子を用いて行った。照射済み Ti 溶解液のガンマ線スペクトルを示す。目的の ^{47}Sc をはじめ ($^{47}\text{Ti}(n,p)^{47}\text{Sc}$)、Ti と加速器中性子の核反応生成物である $^{44\text{m}}\text{Sc}$ (半減期 59 時間)、 ^{46}Sc (84 日)、 ^{48}Sc (44 時間)、 ^{47}Ca

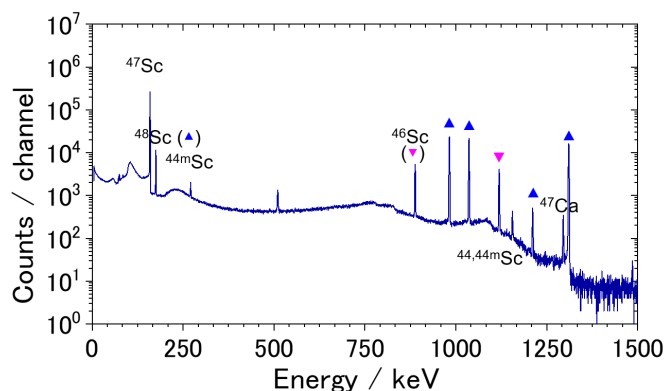


図 照射済みチタン溶解液のガンマ線スペクトル

(4.5日)等の生成を確認すると共に、生成量を求めた。

加速器中性子により生成する RI の生成量は、中性子のエネルギーに大きく依存するが、加速器中性子のエネルギー分布は、重陽子の入射エネルギーを変えることにより、制御することが可能である。そこで、エネルギーを変化させた(15~40 MeV)重陽子ビームを Be 標的に照射して得られる高速中性子を濃縮 ^{47}Ti 酸化物に照射することにより、 ^{47}Sc 生成量と副生成物に関する重陽子のエネルギー依存性を調べた。目的 RI である ^{47}Sc (半減期 80 時間)は、 $^{47}\text{Ti}(n,p)$ 反応で、副生成反応物である ^{46}Sc (84 日)は、 $^{47}\text{Ti}(n,np)$ 反応で、 ^{48}Sc (44 時間)は、不純物同位体である $^{48}\text{Ti}(n,p)$ 反応により主に生成する。(n,p) 反応で生成する ^{47}Sc 及び ^{48}Sc の生成量は、25 MeV の重陽子でほぼ最大化されるが、 ^{47}Ti 高濃縮試料の利用により、 ^{48}Sc の生成は抑えられる。また、 ^{46}Sc など多核子を放出する反応による生成物は、高エネルギー中性子による反応が有利であり、20-25 MeV 重陽子では生成が抑えられることがわかった。したがって、半減期が長い ^{46}Sc の影響を極力少なくし、 ^{47}Sc の放射性核種純度を高めるためには、20 MeV 以下の重陽子照射が有効であることがわかった。

課題(II) 分離精製手法の開発

照射済み Ti 金属ターゲット (~1 グラム) を用いて、Sc と Ti の分離挙動を検討した。Ti 金属試料は、濃塩酸のみでは溶解しなかったが、少量のフッ化水素酸を加えて湯浴中で軽く加温することにより、完全に溶解することを確認した。また、本加速器中性子反応では、ガンマ線測定に適した放射性 Ti は生成しないため、Ti の定量は、過酸化水素を用いた Ti の発色反応を利用し、波長 400 nm の吸光度を測定して行った。Ti/Sc の分離手法の検討は、キレート樹脂固相抽出剤の一種である DGA レジンのカートリッジカラムを用いて行った。Ti は DGA レジンにほとんど吸着されず、溶解液及び 6 M 硝酸にて溶出した。その後、放射性 Sc は 0.1 M 塩酸によって溶出し、その回収率は、98%以上であった。以上の結果、DGA レジンカラムを用いた分離法により、照射済み Ti ターゲットから目的の放射性 Sc を良好に分離できることを明らかにした。

次に、得られた ^{47}Sc の品質確認を行うため、生理活性物質と Sc の両者に親和性を持つ二官能性配位子として有用な DOTA をモデル配位子として使用し、Sc-DOTA 標識条件の検討を行った。その結果、反応温度・時間、DOTA 濃度、pH 等の標識条件を最適後、99%以上の標識率で Sc-DOTA が得られることを明らかにし、本手法により、高純度の ^{47}Sc が得られたことを確認した。

以上の結果、 ^{47}Sc の新規製造法として、加速器中性子を Ti に照射して生成する手法を確立すると共に、高純度 ^{47}Sc の基本的分離精製技術を確立した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 塚田和明、橋本和幸、橋本慎太郎、浅井雅人、初川雄一、佐伯秀也、川端方子、太田朗生、本村新
2. 発表標題 加速器中性子によるがん治療用Sc-47の製造に関する研究
3. 学会等名 日本放射化学会第65 回討論会（2021）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本和幸、塚田和明、佐伯秀也、川端方子、太田朗生
2. 発表標題 重陽子照射で発生する加速器中性子によるがん治療用47Scの製造に関する検討
3. 学会等名 日本放射化学会第64 回討論会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	塚田 和明 (Tsukada Kazuaki) (30343916)	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 先端基礎研究センター・研究主席 (82110)	

	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
研究協力者	永井 泰樹 (Nagai Yasuki)		

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
研究協力者	佐伯 秀也 (Saeki Hideya)		
研究協力者	川端 方子 (Kawabata Masako)		
研究協力者	太田 朗生 (Ohta Akio)		
研究協力者	本村 新 (Motomura Arata)		

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