

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 5 日現在

機関番号：82110

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591586

研究課題名（和文）先進的ながん治療を目指した高純度ルテチウム-177 の新規製造法の開発

 研究課題名（英文）Development of novel production method of high purity lutetium-177
for advanced cancer therapy

研究代表者

渡辺 智（WATANABE SATOSHI）

独立行政法人日本原子力研究開発機構・量子ビーム応用研究部門・研究副主幹

研究者番号：40354964

研究成果の概要（和文）：

ルテチウム-177 は、がん治療に適した β 線に加えてがんの体内動態をモニター可能な γ 線を同時に放出するため、内用放射線治療への適用が有望視されている。内用放射線治療の中でも ^{177}Lu 標識抗体を用いた放射免疫療法の場合、その治療効果を高めるために、 $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}$ （半減期 1.91 時間） \rightarrow ^{177}Lu 反応で製造した無担体 ^{177}Lu が望まれている。しかし、この製造法では、Yb ターゲットからの ^{177}Lu の分離が必要となる。そこで、本研究では、イミノ二酢酸キレート樹脂を用いた ^{177}Lu の分離法の開発を目指し、イミノ二酢酸キレート樹脂における Lu と Yb の分離の基礎的検討を行った。結果として、0.013 M 硝酸を溶離液とし、4.6 mm ϕ x 450 mm のカラムを用いた場合、Lu と Yb の分離が最良になることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Lutetium-177 is considered to have potential for application in radionuclide therapy, because it emits β -particles suitable to penetrate small tumors. In addition, real time imaging of biodistribution can be done by using the ^{177}Lu , because the energy of γ -rays emitted from ^{177}Lu is particularly suitable for imaging by single photon emission computed tomography. In the field of radioimmunotherapy using labeled monoclonal antibodies, to enhance the effect of therapy, no-carrier-added ^{177}Lu produced in the $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ process are desired. In this production, separation of ^{177}Lu from Yb target is required. Therefore, in the present paper, basic study of separation between Lu and Yb by using iminodiacetic acid chelating resin is investigated. It was found that the best separation between Lu and Yb was achieved by using 0.013 M HNO_3 for the eluent and the column of 4.6 mm ϕ x 450 mm size.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：ルテチウム-177・分離精製法・イミノ二酢酸キレート樹脂

1. 研究開始当初の背景

β 線や α 線などを放出する非密封放射性同位元素を用いたがん治療法（内用放射線治療）は放射性薬剤を体内に投与してがん細胞に特異的に集積させるため、副作用が少なく、がん患者の生活の質（QOL）の向上に寄与する有望な手法である。これまでのわが国における内用放射線治療は、 ^{131}I （ヨウ素-131）が甲状腺癌の治療に応用されるにとどまっていたが、近年、骨転移による癌性疼痛の緩和薬として ^{89}Sr （ストロンチウム-89）が、また悪性リンパ腫の治療薬として ^{90}Y （イットリウム-90）が、相次いで認可された。しかし、これらの新規放射性薬剤は、 β 線のみを放出する放射性同位元素であるため、投与された薬剤の体内動態や腫瘍組織への集積度合いを直接モニターできない。そこで代替の核種を使ってモニターをしている。例えば、 ^{90}Y の代替としては、 γ 線を放出する ^{111}In を用いてモニターを行なう。ただし、 ^{90}Y と ^{111}In は化学的挙動が異なるため、体内に投与した ^{90}Y 標識抗体と ^{111}In 標識抗体の挙動も厳密には異なると考えられるため、正確に ^{90}Y の体内動態を把握できない可能性が考えられる。

^{177}Lu （半減期 6.73 日）は、がん治療に適した β 線（最大エネルギー：498 keV）に加えてがんの体内動態をモニター可能な γ 線（208 keV 及び 113 keV）を同時に放出するため、内用放射線治療への適用が有望視されている。そこで、我々は、がんに特異的に濃集するモノクローナル抗体へ ^{177}Lu を標識した ^{177}Lu 標識抗体を開発し、 ^{177}Lu 標識抗体のがん治療薬としての有用性を評価することを目指した。 ^{177}Lu 標識抗体の合成には、安定同位元素を含まず放射性同位元素だけの無担体の ^{177}Lu が望まれるため、 $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}$ （半減期 1.91 時間） \rightarrow ^{177}Lu 反応を利用して無担体 ^{177}Lu を製造することとした。 ^{177}Lu とYbターゲットとの分離は我々が開発した逆相シリカゲルカラム法を用いることとした。この逆相シリカゲルカラム法で分離した ^{177}Lu を用いて ^{177}Lu 標識抗体の標識を試みた結果、標識率が5%以下という結果となった。原因は、逆相シリカゲルカラム法による ^{177}Lu とYbとの分離に、2-ヒドロキシイソ酪酸と1-オクタンスルホン酸ナトリウムを溶離液として用いるが、この溶離液中の不純物元素が ^{177}Lu 最終溶液中に混入して、 ^{177}Lu 標識抗体の標識を阻害したためであった。このため我々は、2-ヒドロキシイソ酪酸と1-オクタンスルホン酸ナトリウムを予め精製し、さらに、逆相シリカゲルカラム法で分離した ^{177}Lu 溶液を陰イオン交換法でさらに精製することにより、 ^{177}Lu 標識抗体の標識率を80%以上に向上させた。ただし、この改良した逆相シリカゲルカラム法は煩雑であるため、新規の

簡便な分離・精製法の開発が望まれる。

2. 研究の目的

上述のように、改良した逆相シリカゲルカラム法は煩雑であるため、新規の簡便な分離・精製法が望まれている。そこで、 ^{177}Lu とYbターゲットとの分離法として、イミノ二酢酸キレート樹脂に注目した。この樹脂の特徴は、溶離液がpH=3-6付近で金属元素を吸着し、pH=1では溶出する。このため、市販の超高純度グレードの酸を溶離液として用いることができるので、不純物元素の混入がない高純度 ^{177}Lu の製造が可能となる。これは、改良した逆相シリカゲルカラム法のような不純物元素の精製は不要なため、大変簡便な方法と考えられる。そこで、本研究課題では、イミノ二酢酸キレート樹脂を用いた ^{177}Lu の新規分離・精製法の開発を目指し、イミノ二酢酸キレート樹脂におけるLuとYbの分離の基礎的検討を行うこととした。

3. 研究の方法

(1) Ybターゲットおよび ^{177}Lu

本研究に必要な ^{177}Lu は、安定同位元素を含まず放射性同位元素だけの無担体 ^{177}Lu である。このためターゲット物質と生成核種が異なる $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}$ （半減期 1.91 時間） \rightarrow ^{177}Lu 反応を用いる必要がある。ただし、 ^{176}Yb の天然存在度は12.7%と低いため、 ^{177}Lu の生成放射エネルギーを上げるために濃縮度99%の ^{176}Yb 濃縮同位体を用いることとした。この $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ 濃縮ターゲットを日本原子力研究開発機構の原子力科学研究所（東海村）にあるJRR-3で照射をして ^{177}Lu を生成した。また、濃縮ターゲット中の ^{174}Yb による $^{174}\text{Yb}(n, \gamma)^{175}\text{Yb}$ 反応で生成する ^{175}Yb をYbのトレーサとして用いた。

(2) 試料溶液

照射後の $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ 濃縮ターゲットを塩酸で溶解し、乾固の後、希硝酸で溶解した。

(3) イミノ二酢酸キレート樹脂カラム

イミノ二酢酸キレート樹脂（粒径10 μm ）をPEEK製のカラム（4.6 mm ϕ x 150 mm）、または、ステンレス製カラム（4.6 mm ϕ x 250 mm）に充てんし、HPLC用カラムを作製した。

(4) HPLCによるYbとLuの分離

YbとLuの分離実験にはHPLCシステムを用いた。希硝酸系の試料溶液50 μL （50 μg のYbを含有）をイミノ二酢酸キレート樹脂カラムにチャージし、溶離液としては所定濃度の希硝酸を用い、流速1 mL/minで溶離した。 ^{177}Lu および ^{175}Yb の放射能の測定には、HPLC用放射能測定装置を用い、経時的な変化を調べて

溶離曲線を作成した。

この時、溶離液の硝酸濃度による Yb と Lu の違いを調べるために、硝酸濃度を 0.01 M、0.013 M 及び 0.026 M と変化させた。また、カラムの長さによる Yb と Lu の分離の度合いを調べるために、カラムを 1 本から 4 本まで直列につないだ場合についても検討した。

4. 研究成果

(1) 溶離液の濃度の検討

溶離液の硝酸濃度を 0.01 M、0.013 M 及び 0.026 M と変化させたときの結果を図 1、2 及び 3 に示した。この時カラムの条件については、PEEK 製のカラム (4.6 mm φ x 150 mm) を 1 本と固定した。結果として、0.01 M と 0.026 M では Yb と Lu を分離できないことが判明した。一方、この中間の濃度である 0.013 M を用いることにより、Yb と Lu との分離が可能であることが分かった。

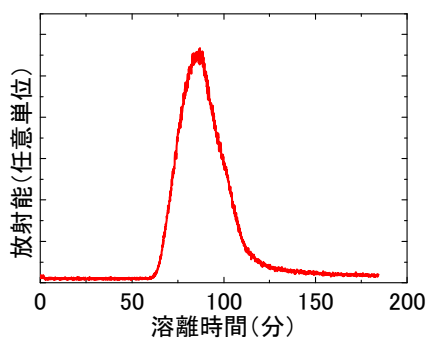


図 1 溶離液 0.01 M 硝酸、PEEK 製のカラム (4.6 mm φ x 150 mm) 1 本の時の溶離曲線

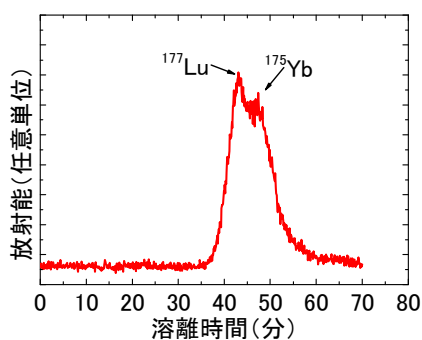


図 2 溶離液 0.013 M 硝酸、PEEK 製のカラム (4.6 mm φ x 150 mm) 1 本の時の溶離曲線

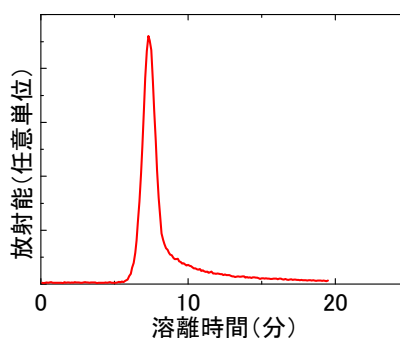


図 3 溶離液 0.026 M 硝酸、PEEK 製のカラム (4.6 mm φ x 150 mm) 1 本の時の溶離曲線

(2) カラムの長さの検討

上記の溶離液の濃度の検討結果から、溶離液を 0.013 M とした場合、Yb と Lu との分離が可能であることが分かった。そこで、次に、溶離液は 0.013 M に固定し、カラムの長さによる Yb と Lu の分離の度合いを調べた。図 4、5 及び 6 には、それぞれ、PEEK 製のカラム (4.6 mm φ x 150 mm) 2 本、3 本及び PEEK 製のカラム 3 本+ステンレス製カラム (4.6 mm φ x 250 mm) 1 本の合計 4 本の場合についての結果を示した。結果として、カラムが 1 本 (図 2)、2 本 (図 4)、3 本 (図 5) と長くなるに従い、Yb と Lu の分離が良くなることが分かった。ただし、4 本 (図 6) の場合は、¹⁷⁵Yb の放射エネルギーが少ないため比較が難しくなっているが、少なくとも 3 本 (図 5) と比較して分離の向上は見られない。長さについては、ある程度のところで限界があるのかもしれないが、これについては、今後検討する必要があると考える。

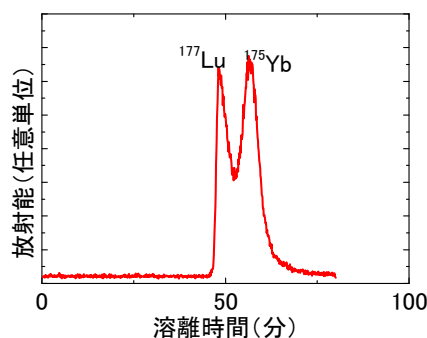


図 4 溶離液 0.013 M 硝酸、PEEK 製のカラム (4.6 mm φ x 150 mm) 2 本の時の溶離曲線

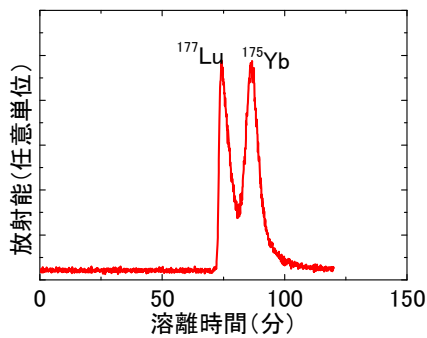


図5 溶離液 0.013 M 硝酸、PEEK 製のカラム (4.6 mm φ x 150 mm) 3 本の時の溶離曲線

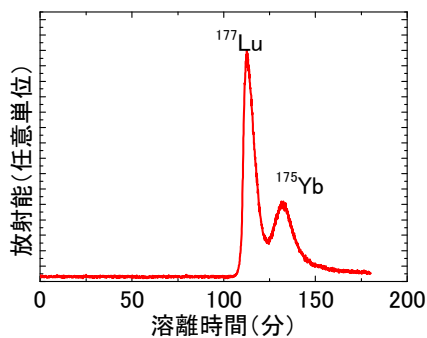


図6 溶離液 0.013 M 硝酸、PEEK 製のカラム (4.6 mm φ x 150 mm) 3 本+ステンレス製カラム (4.6 mm φ x 250 mm) 1 本の合計 4 本の時の溶離曲線

(3) まとめ

イミノ二酢酸キレート樹脂を用いた ^{177}Lu の分離・精製法の基礎的検討として、溶離液の濃度とカラムの長さについて検討した結果、0.013 M 硝酸を溶離液とし、カラムは PEEK 製のカラム (4.6 mm φ x 150 mm) を 3 本用いることにより、ある程度 Yb と Lu を分離できることが示された。Yb と Lu との分離をさらに良好にするためには、1 回目に分離した Lu のピーク部分を、再度カラムに通して Yb と Lu を分離するということが考えられる。この操作を繰り返すことにより、さらに分離の度合いは向上すると考えられる。また、Yb の分離量を増やすためには、カラムの断面積を大きくすることで達成できると考えられる。以上のことから、イミノ二酢酸キレート樹脂を用いることにより、 ^{177}Lu 標識抗体の標識が可能な無担体 ^{177}Lu を分離・精製することは原理的に可能と考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Sa. Watanabe, K. Hashimoto, Sh. Watanabe, Y. Iida, H. Hanaoka, K. Endo and N. S. Ishioka,

Production of Lu-177 capable of labeling antibodies.

JAEA-Review 2009-41, 109. 査読なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 智 (WATANABE SATOSHI)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・量子ビーム応用研究部門・研究副主幹

研究者番号：40354964

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし