

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02870

研究課題名（和文）放射性金属の分離精製・薬剤合成をワンスルーで行うLab-on-a-Chipの開発

研究課題名（英文）Lab-on-a-Chip for radio isotope purification and probe synthesis

研究代表者

大平 慎一（Ohira, Shin-Ichi）

熊本大学・大学院先端科学研究部（理）・教授

研究者番号：60547826

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：短寿命放射性同位体金属は、がんのPET診断のプローブをはじめ、様々な活用が期待されている。その有効的な活用を進める上で鍵となるのは、照射から使用までの時間をいかに短くするかである。本研究では、分離・精製のプロセスを分離機構から開発し、新たに全自動で分離を達成する3Dプリンタデバイスによるフローシステムを構築した。原料の溶解液から金属RIを15分から30分の短時間で90%以上の効率で精製可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんの早期診断法として有用な陽電子放出画像診断（PET診断）の次世代プローブに用いられる短寿命放射性同位体金属の新たな分離・精製法を構築した。開発した全自動プロセスは、現場のオペレーターの安全を確保しつつ迅速かつ高効率に分離を達成できる。次世代型PET診断の普及に貢献しうる成果である。また、3Dプリンタを用いた実用的なフローデバイス構築とその評価を行っており、今後、様々なフローシステム構築の基盤となる成果も得られた。

研究成果の概要（英文）：Short lives radio isotopes (RI) are widely used, especially positron emission tomography. The key of the effective application is the time for the RI preparations. Presently the separation is achieved with batch processes. In the present study, the 3D printed flow device was developed and applied to the separation of RI metals. The separation was achieved within 15 to 30 min with >90% of the recovery.

研究分野：分析化学

キーワード：短寿命放射性同位体金属 3Dプリンタ 分離・精製

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がん大国日本において、がんの早期発見は、健康で文化的な生活をおくる上で重要である。陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography, PET) による画像診断は、早期発見のための強力なツールである。現在、PET 診断では、 $^{18}\text{F}$ -フルオロデオキシグルコース ( $^{18}\text{F}$ -FDG) が用いられ、適用範囲も広がり、検査数が年間 60 万件を超えるなどますます盛んになっている。 $^{18}\text{F}$ -FDG による PET では、栄養素を多く必要とする腫瘍細胞への集積により、一度に全身のがんが探索される。しかし、 $^{18}\text{F}$ -FDG がもともと集積しやすい脳などの腫瘍は発見が難しい。近年、より高精度かつ選択的な診断のため、ポジトロンを放出する金属 RI で標識化した生理活性ペプチドや抗体をプローブとする新しい PET 画像診断が盛んに研究されている。これは、生理活性ペプチドや抗体の高い選択性を生かした手法で、すい臓がんや乳がんの小さな病巣の位置情報を正確に把握した例も報告され、早期発見・治療への貢献が期待される。被験者への放射線影響を最小限にしつつ、体内での集積時間を十分にとり、最大限の情報を得るには、適度な半減期 (6~24 時間) を持つ核種が適している。また、診断だけでなく、病巣へ局所的に金属 RI を届けて放射線照射する内用療法も検討されている。キレート部位の導入によりペプチドや抗体への標識が容易な金属 RI は、医療用小型サイクロトロンでも製造可能であり、核種の選択肢も多い。このような短寿命金属 RI の活用において、サイクロトロンでターゲットへの照射により製造してから、ターゲットとの分離・精製・薬剤合成を経て、被験者に投与するまでのプロセス時間をいかに短縮するかは、大きな課題である。しかしながら、現状のバッチによるプロセスでは、長い時間 (6~12 時間) を要する上、操作が煩雑である。また、ナノ ( $10^{-9}$ ) やピコ ( $10^{-12}$ ) の濃度レベルで微量な溶液を取り扱うには、スケールが大きく、短寿命であるが故の時間的ロスに加え、器具への吸着によるロスも懸念される。また、金属 RI の核種ごとに異なる精製プロセスを確立する必要がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、多様な核種の活用を進めていく上で、分離・精製・薬剤合成のプロセス時間短縮、核種によらない統一的な手法、マイクロスケールでロスのないハンドリングを実現する手法の開発を目的とした。

### 3. 研究の方法

金属 RI を用いた薬剤合成プロセスの第 1 歩である放射性同位体金属イオンとターゲットとの分離法について、本法では溶液内に高選択性配位子を導入し、ワンパスでターゲット金属イオンを除去する短時間かつ高効率な分離手法を考案し、フローシステムを構築した。また、分離のために導入した配位子を紫外線照射で分解し、目的とする金属 RI をフリーなイオンの形で回収した。一連のプロセスを 3D プリンタで作成したフローデバイスで、全自動で達成した。本システムにより、配位子や溶液条件をうまく制御することで、多様な核種に適用可能なユニバーサルな分離精製手法であることを、安定同位体試験並びに金属 RI による試験で実証した。さらに、容易に複製可能な 3D プリンタデバイスの特性を活かし、現場で使用可能なディスポーザブルなシステムを開発した。

### 4. 研究成果

#### ① 高選択性配位子による金属イオンのフロー分離

エチレンジアミン四酢酸が、金属 RI と原料であるターゲットのうち、金属 RI のみと結合して陰イオンとなる溶液条件をシミュレーションにより見いだした (図 1a,b)。ターゲットの溶解液から、金属 RI のみを陰イオンとし、陽イオン交換樹脂に通すことで、金属 RI のみを溶液中に回収することができる。金属 RI である  $^{67}\text{Ga}$  と原料である Zn について、シミュレーション結果から条件を検討したところ、pH 1.5、EDTA 1 mM において、100 mg/L  $\text{Zn}^{2+}$  を含む溶液から、50 fg/L  $^{67}\text{Ga}^{3+}$  を定量的に回収可能であった (図 1c)。この結果をもとに、フロー型の分離システムを構築した (図 2)。このシステムでは、ターゲット溶解液に EDTA を添加し pH を調整した Sample 溶液を導入すると、全自動で、Ga-EDTA 錯体回収液 (Adsorption) とその後、樹脂に高濃度の酸を導入することで、ターゲット回収液 (Desorption) が得られた。また、分離後の溶液に紫外線を照射して EDTA を分解し、金属 RI をフリーなイオンとして回収した。得られた溶液の  $\gamma$  線スペクトルを取得したところ、Adsorption では、 $^{67}\text{Ga}$  が定量的に、Desorption では Zn が回収された。このように、新しい分離系を構築し、全自動のフローシステムにより、迅速かつ効率的な分離を達成した。本成果は、特許出願し、*Analytical Chemistry* 誌に発表した。

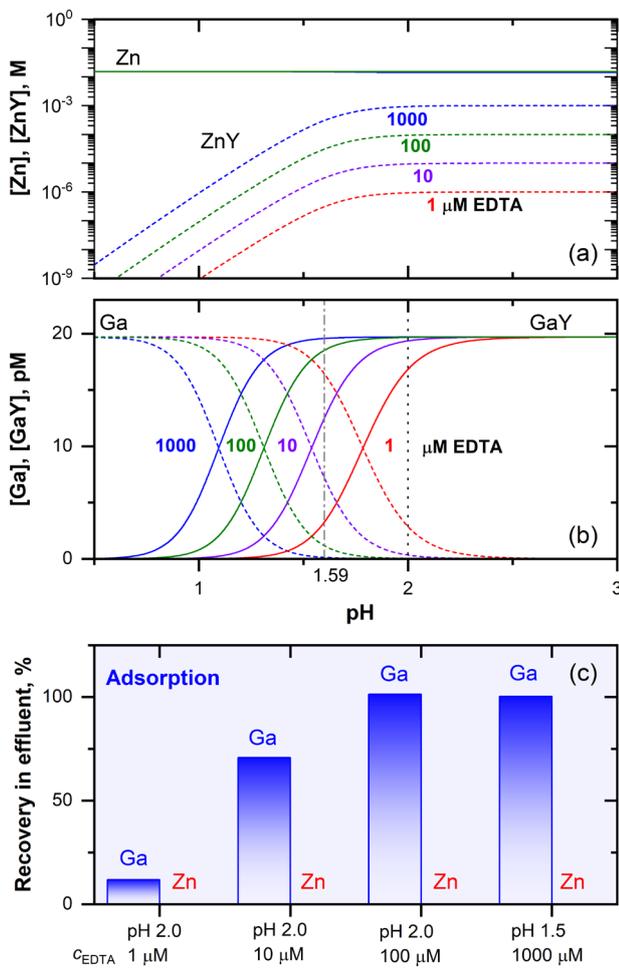


図 1 EDTA による選択的錯形成

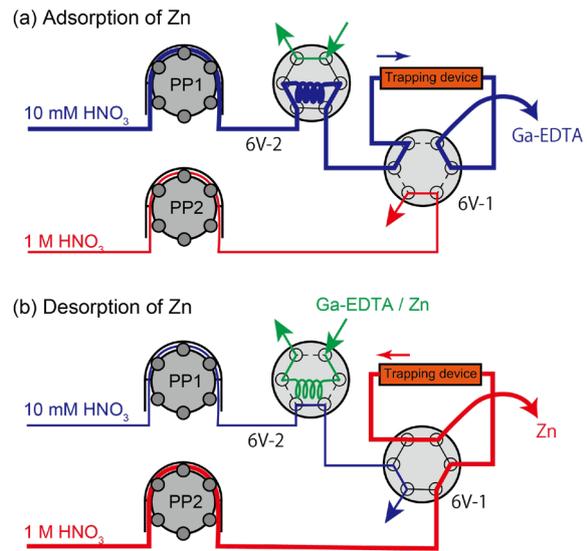


図 2 フロー型分離システム

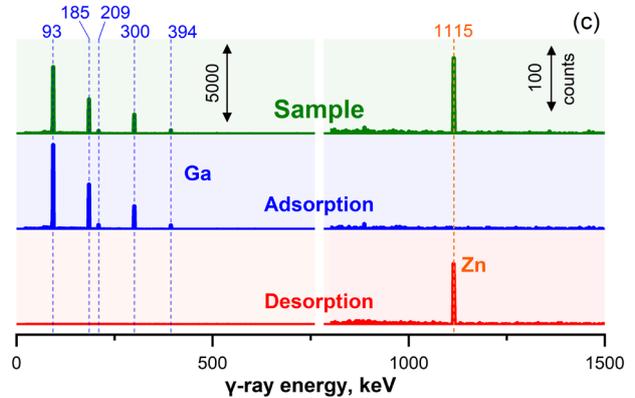


図 3 分離した溶液の  $\gamma$  スペクトル

② 3D プリンタデバイスによる分離システムと多様な核種への対応

高濃度に含まれるターゲットと極微量な金属 RI を分離する原理の創出と分離システムの構築に成功したので、紫外線照射まで一体化した 3D プリンタデバイスを構築した (図 4)。3D プリンタによるデバイス構築は、試作が容易なのはもちろん、そのまま量産化にも対応できる。まずは、このシステムでも、従来のフローシステムと同じ分離特性が得られることを確認した。107 pg <sup>67</sup>Ga/L と 100mg Zn/L の混合溶液から、93% の Ga を回収し、99.9% 以上の Zn を除去できた。また、UV 照射後の <sup>67</sup>Ga<sup>3+</sup> としての回収率は、82.7% であった。これらの分離は、全自動であり、ターゲット溶解液の導入から金属 RI の回収までの所要時間は、15 分であった。

次に、本法がユニバーサルに他の核種にも適用可能であることを Zr/Y の系で実証した。金属 RI である Zr とその原料である Y の分離のため、Zr のみと EDTA が錯形成する条件を検討したところ、pH 0.5 で Zr との選択的な錯形成が確認された。3.02 ng<sup>89</sup>Zr/L と 7.5 gY/L の混合溶液を本システムで分離したところ、Zr の回収率は、91% であった。

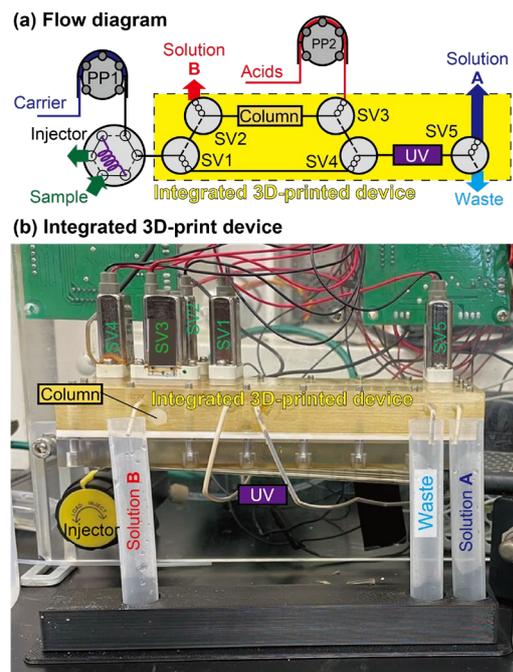


図 4 金属 RI 分離の 3D プリンタデバイス

Ga/Y のみならず、Zr/Y の系でも分離可能であることを実証できた。また、得られた Zr については、PET 診断の薬剤となる配位子を結合した抗体と反応させることができた。以上の成果については、*Analytical Sciences* 誌に発表した。

### ③ 3D プリンタデバイスのスケールアップと紫外線分解の効率化

金属 RI の分離について、全自動な 3D プリンタデバイスシステムを構築したが、現場で使用するために、(1) ディスポーザブル、(2) 10 mL の溶液を一括で短時間に処理可能な 2 つを満たす新しいシステムを開発した (図 5)。このシステムでも、10 mL のターゲット溶解液から 92% の効率で金属 RI を回収可能であった。また、新たにラジオ HPLC を構築し、紫外線照射による分解率を評価したところ、97% であった。このシステムでは、紫外線照射時間を容易にコントロールでき、導入から 30 分で金属 RI を回収可能となった。

紫外線照射による配位子の分解プロセスについては、さらなる効率化のため、光触媒  $\text{TiO}_2$  を用いた分解プロセスも検討している。反応溶液に酸素をマイルドに導入可能なフローデバイスを開発し、ガラスビーズに担持した  $\text{TiO}_2$  での高効率な分解に成功している。これらの成果については、近日中に論文として公表する。

本研究では、従来、バッチ操作により樹脂カラムによる分離を繰り返すことで精製されていた金属 RI を、新しい分離メカニズムを創成し、これを 3D プリンタにより作成したフローデバイスを用いて全自動可能とした。処理時間も従来のものより大幅に短縮できている。さらに、本法は、Ga/Zn、Zr/Y のような多様な系に対応可能なユニバーサルな手法であることも実証している。今後、国内でも金属 RI を用いた PET 診断の普及が見込まれ、本法による分離が現場でのプロセスに生かされることを期待する。

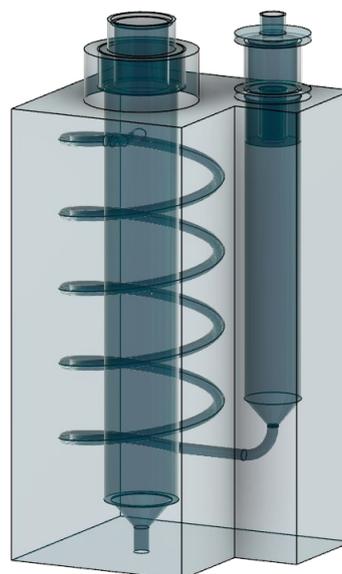


図 5 新型 3D プリンタデバイス

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Obata Syohei, Sugo Yumi, Manabe Hinako, Arima Yuto, Toda Kei, Ishioka Noriko S., Mori Masanobu, Ohira Shin-Ichi	4. 巻 39
2. 論文標題 Radioactive isotope separation with 3D-printed flow-based device	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 671 ~ 677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s44211-022-00254-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sugo Yumi, Ohira Shin-Ichi, Manabe Hinako, Maruyama Yo-hei, Yamazaki Naoaki, Miyachi Ryoma, Toda Kei, Ishioka Noriko S., Mori Masanobu	4. 巻 7
2. 論文標題 Highly Efficient Separation of Ultratrace Radioactive Copper Using a Flow Electrolysis Cell	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 15779 ~ 15785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.2c00828	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 大平慎一, 須郷由美, 森 勝伸	4. 巻 1
2. 論文標題 微量放射性金属イオンのインライン分離・精製・薬剤合成	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 月刊「化学工業」	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sugo Yumi, Miyachi Ryoma, Obata Syohei, Maruyama Yo-hei, Manabe Hinako, Mori Masanobu, Ishioka Noriko S., Toda Kei, Ohira Shin-Ichi	4. 巻 93
2. 論文標題 Rapid Flow-Based System for Separation of Radioactive Metals by Selective Complex Formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 17069 ~ 17075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.1c03866	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 真鍋 日那子、小畑 翔平、須郷 由美、大平 慎一、石岡 典子、戸田 敬、小崎 大輔、森 みかる、森 勝伸
2. 発表標題 フロー電解 - 電気透析イオン抽出法による銅-64の分離精製とその自動化
3. 学会等名 日本分析化学会第71年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平 慎一・小畑 翔平・香川 剛・宮地 凌摩・橘 知隆・真鍋 日那子・有馬 裕人・須郷 由美・森 勝伸・石岡 典子・戸田 敬
2. 発表標題 放射性同位体金属を分離・精製するための集積デバイス
3. 学会等名 日本分析化学会第71年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 真鍋 日那子、須郷 由美、大平 慎一、小畑 翔平、宮地 凌摩、丸山 洋平、石岡 典子、戸田 敬、小崎 大輔、森 勝伸
2. 発表標題 電気化学と流れ分析を組み合わせた医療用放射性銅-64の分離・液性置換
3. 学会等名 第59回アイソトープ・放射線研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平 慎一
2. 発表標題 溶存イオンのハンドリング～放射性金属イオンの精製・高純度イオン液体の合成～
3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shohei Obata, Ryoma Miyachi, Yumi Sugo, Hinako Manabe, Noriko S. Ishioka, Masanobu Mori, Kei Toda, Shin-Ichi Ohira
2. 発表標題 Rapid Separation 3D-printed Integrated Flow System of Radioactive Metals
3. 学会等名 RadTech2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大平 慎一、宮地 凌摩、小畑 翔平、丸山 洋平、真鍋 日那子、森 勝伸、須郷 由美、石岡 典子
2. 発表標題 放射性金属を同時に精製・濃縮・薬剤合成するフローデバイス
3. 学会等名 QST 高崎サイエンスフェスタ2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 真鍋日那子、丸山洋平、須郷 由美、大平慎一、小崎大輔、宮地凌摩、小畑翔平、岡部 恵、石岡典子、戸田 敬、森 勝伸
2. 発表標題 フロー電解セルを用いた銅-64とニッケル-64の分離
3. 学会等名 第81回分析化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大平慎一、宮地凌摩、小畑翔平、真鍋日那子、丸山洋平、須郷由美、石岡典子、森 勝伸、戸田 敬
2. 発表標題 放射性Gaイオンのターゲットからのインライン分離
3. 学会等名 日本分析化学会第70年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 真鍋日那子、丸山洋平、須郷由美、大平慎一、宮地凌摩、小畑翔平、戸田 敬、石岡典子、森 勝伸
2. 発表標題 流れ分析と電気化学を組み合わせた医療用放射性同位体元素の高速分離・液性置換
3. 学会等名 日本分析化学会第70年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須郷由美、宮地凌摩、丸山洋平、小畑翔平、真鍋日那子、大平慎一、森 勝伸、石岡典子
2. 発表標題 電気化学を利用した金属RIの新規分離精製法の開発
3. 学会等名 第4回日本核医学会分科会放射性薬品科学研究会・第20回放射性医薬品・画像診断薬研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 分離方法、分離精製方法及び放射性同位体の製造方法、並びに分離装置及び分離精製システム	発明者 大平慎一、戸田敬、 須郷由美、森勝伸	権利者 熊本大学、量子 科学技術研究開 発機構、高知大
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-28299	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	森 勝伸  (Mori Masanobu)  (70400786)	高知大学・教育研究部総合科学系複合領域科学部門・教授   (16401)	
研究 分担者	須郷 由美  (Sugo Yumi)  (90354836)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子技術基盤 研究部門・上席研究員   (82502)	

#### 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
---------	---------