

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23689056

研究課題名(和文) 遠隔地 R I 治療を目指した短半減期アルファ放射体  $^{211}\text{At}$  ジェネレータの製造と応用研究課題名(英文) Production and application of generator system of short-lived alpha emitter  $^{211}\text{At}$  for radionuclide therapy in a remote location

研究代表者

鷺山 幸信 (WASHIYAMA, Kohshin)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：80313675

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 8,000,000 円、(間接経費) 2,400,000 円

研究成果の概要(和文)：内用療法に利用可能な放射体の中で、半減期7.2時間の $^{211}\text{At}$ は最も臨床応用が期待されている。しかし半減期が短いためその利用は大型サイクロトン施設近辺に制限されている。本研究では、 $^{211}\text{At}$ の広範囲における国内実用化を目指し、有機溶媒抽出系を用いた $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータの製造を行った。核反応で製造した $^{211}\text{Rn}$ をターゲットから分離して有機溶媒中に捕集し、次に $^{211}\text{Rn}$ から成長する $^{211}\text{At}$ を水溶液およびメタノール中に回収した。標的に製造された $^{211}\text{Rn}$ は82%を有機相へ抽出することができ、また、 $^{211}\text{Rn}$ から生成した $^{211}\text{At}$ のメタノール溶媒への回収率は98%であった。

研究成果の概要(英文)：Although an alpha emitter astatine-211 is the most promising radionuclide for treatment of cancer, its short half-life limited the use of it only at nearby hospitals. Here we produced  $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$  generator using solvent extraction method, which enables to deliver  $^{211}\text{At}$  more distant site from product facilities.

$^{211}\text{Rn}$  was produced by  $^{209}\text{Bi}(7\text{Li}, 5n)^{211}\text{Rn}$  reaction at the JAEA-Tokai tandem accelerator. The irradiated target was dissolved in dilute nitric acid and  $^{211}\text{Rn}$  was extracted by solvent extraction using dodecane as an organic solvent. The dodecane was stand for 12 hours to generate  $^{211}\text{At}$ , then  $^{211}\text{At}$  was back extracted using methanol. It was found that extraction rate of  $^{211}\text{Rn}$  into dodecane was 82% while target material and other by-product radionuclides were hardly extracted. The recovery yield of  $^{211}\text{At}$  form dodecane to methanol was 98%.

These results showed that  $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$  generator using solvent extraction system is easy to handle and will be feasible product.

研究分野：放射性薬品学、放射化学

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：放射体 放射線 癌 薬学 内用療法 アスタチン-211 ジェネレータ

1. 研究開始当初の背景

癌細胞の発現する細胞膜抗原や受容体、核酸などの細胞構成要素に対して特異的に結合する分子を担体として放射性同位体 (RI) を標識し癌組織に集積させ組織内で放射線照射を行う方法 (内用放射療法) は化学療法と放射線治療の利点を生かした治療法として知られている。近年、国内外において線放出核種を標識した  $^{90}\text{Y}$  標識抗 CD20 抗体や  $^{131}\text{I}$  標識抗 CD20 抗体が認可され、B 細胞性悪性リンパ腫に対する治療法として利用されている。また  $^{131}\text{I}$  標識 MIBG が神経芽細胞腫の治療に用いられており、RI を用いた内用放射療法が癌治療法のひとつとして利用されつつある。この悪性腫瘍に対する内用療法を展開する際に、癌細胞が発現する細胞膜抗原や受容体、核酸などの細胞構成要素に対するアプローチのほかに、腫瘍細胞に対する線量増強に着目したアプローチがある。即ち、効果的なエネルギーを放出できる RI や放射線を選択するということであり、選択肢として線、オージェ電子、線等が挙げられる。内用放射療法に使われている主な放射線は線であり、放出核種としては  $^{90}\text{Y}$ 、 $^{131}\text{I}$  や  $^{89}\text{Sr}$  などが用いられているが線放出核種も線が持つ物理的特性から近年その有用性が注目されている。線およびその放出核種は以下の点で線のものとは異なる特徴を持つ。体内組織中の飛程 (約 50-100  $\mu\text{m}$ ) が線の飛程 (約 1-10mm) に比べて短いため、照射野が狭く腫瘍組織周辺の正常細胞を傷つけにくい。線エネルギー付与 (LET) が高い (約 100keV/ $\mu\text{m}$ ) ため同一線量の線照射 (0.2keV/ $\mu\text{m}$  など) よりも高い治療効果を得ることができる。現在線放出核種で内用放射療法への検討が行われているものは  $^{227}\text{Th}$ 、 $^{223}\text{Ra}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{211}\text{At}$  等である。

線放出核種を用いた内用療法に関する研究はアメリカのエネルギー省主催や EU 主催といった政府主導でのワークショップやシンポジウムが開催された 15 年くらい前から本格的に始まり、現在では  $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{223}\text{Ra}$  といった線放出核種を用いたヒトでの臨床試験が行われている。また複数の線を放出する *in vivo* generator を用いたマウスでの実験では通常の線治療で必要とされる放射能量 (MBq) をはるかに下回る量 (kBq) での治療効果を報告している。しかしこれらの核種を入手できる施設は世界的に限られていることから、臨床応用を目指した場合どのような供給体制を整えるかが課題となっている。また加速器や原子炉で恒常的に生産可能な新たなアルファ線放出核種の探索が進められている。

内用療法への応用が考えられる加速器製造のアルファ線放出放射性核種のなかでも、半減期 7.2 時間の  $^{211}\text{At}$  は、実用化されている線放出核種  $^{131}\text{I}$  と同じハロゲン元素であり、その化学反応特性から最も注目される研究対象である。世界では既に 2 つの疾患に対し

てヒト臨床試験の結果が報告されており、いずれにおいても高い治療効果を示している。この  $^{211}\text{At}$  は加速器を用いた  $^{209}\text{Bi}$  ( $^4\text{He}$ , 2n)  $^{211}\text{At}$  反応で製造されるが、 $^4\text{He}$  を 28-29MeV に加速利用可能な加速器は世界的にも限られており、その結果、この製造方法では、加速器近隣の医療施設にしか供給できない。世界的に見ても、線の内用療法先進国の米国では 3 施設、欧州においても 3 施設を数えるのみである。適切な治療効果を与える半減期の観点からも半減期 7.2 時間の  $^{211}\text{At}$  は優れているが、反面、その短い半減期によって臨床応用の可能な拠点が限られている。

そこで本研究では、有用な線放出核種  $^{211}\text{At}$  の広範囲での利用の実用化を目指し、 $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$  ジェネレータの製造および  $^{211}\text{Rn}$  から得られる  $^{211}\text{At}$  の有用性を検証した。本研究で提案する  $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$  ジェネレータとは、 $^{209}\text{Bi}$  ( $^7\text{Li}$ , 5n)  $^{211}\text{Rn}$  反応で生成した  $^{211}\text{Rn}$  親核種が 14.6 時間の半減期で壊変し、 $^{211}\text{At}$  (半減期 7.2 時間) になる過渡平衡状態を利用した放射壊変体系のことである。

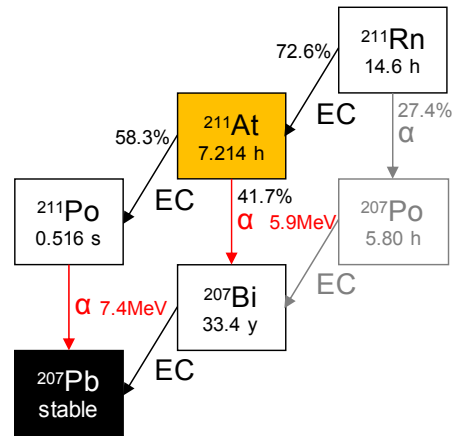


図1  $^{211}\text{At}$ とそれを生み出すRn/Atジェネレータ系

過渡平衡状態では、 $^{211}\text{At}$  は親核種の半減期で減衰するため、見かけ上約 2 倍の半減期で減衰することになる。したがってこれまで  $^{211}\text{At}$  が使用可能であった近隣施設では、より強い放射能の供給が可能になり、また複数回のミルクングでも高い比放射能をもつ  $^{211}\text{At}$  を得ることができる。次に、このジェネレータ開発によってこれまで放射能の減衰により利用が不可能であった広範囲の遠隔地医療施設に対して治療用 RI の供給が可能になる。さらに、治療で予想される放射能は診断に用いられる量に比べて十分に少ない量が見込めるため、高エネルギー線の遮蔽を必要となく、取扱いは  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  ジェネレータよりも簡単になると考えられる。

2. 研究の目的

臨床レベルの放射能の製造が現時点で可能かつ診断や治療で実績のあるハロゲン元素の技術的蓄積を応用可能な核種は、サイクロトロン製造核種の  $^{211}\text{At}$  のみである。そこで

もしこの  $^{211}\text{At}$  を加速器施設近隣以外の施設へ供給できることが可能になれば、国内に於いて 線を用いた治療が一般化するのではないかと発想し、ジェネレータの概念を利用することで  $^{211}\text{At}$  の放射能の減衰を抑制し遠隔地での核医学治療を行うことを着想した。

本研究では遠隔地での核医学治療を可能とする最も臨床応用しやすいハロゲンの核種である  $^{211}\text{At}$  をミルキング可能な  $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$  ジェネレータの開発を行い、製造拠点に依存しない短寿命 線内用療法一般化を目指す。

### 3. 研究の方法

#### $^{211}\text{Rn}$ の製造と分離抽出

$^{211}\text{Rn}$  の製造にはターゲットとして Bi 金属を用いた。照射実験は日本原子力研究開発機構東海タンデム加速器を用いて行った。60MeV の  $^7\text{Li}$  ビームをスタック毎に2-3時間、150-200nA のカレントで照射を行った。カレントについては1分ごとの電荷量を照射ライン末端のファラデーカップで確認した。

$^7\text{Li}$  ビーム照射後の Bi 標的を 20mL バイアル瓶の中へ入れ、18mL の有機溶媒ドデカンを加えた。次に 6M 硝酸を 2mL 加え、Bi 標的を溶解した後、残った Al 箔を取り除き、蒸留水を 2mL 加えてバイアル瓶中の気相を減らし、1分間の振とうを行い  $^{211}\text{Rn}$  をドデカン相へと抽出した。抽出後、ドデカン相から 15mL、硝酸相を 2mL 分取し、各々を Ge 検出器を用いて 線スペクトロメトリーを行い、核種の定性および定量分析を行った。

#### $^{211}\text{Rn}$ から生成する $^{211}\text{At}$ の回収

$^{211}\text{Rn}$  を標的から抽出する際の抽出剤にはドデカンと相を形成する有機溶媒としてメタノールを選択した。有機溶媒中に存在する  $^{211}\text{Rn}$  から壊変生成した  $^{211}\text{At}$  は、一般的に中性の電荷で存在していると考えられ、そのため  $^{211}\text{At}$  をより極性の高い相（メタノール相）へと逆抽出するには、逆抽出剤に対し酸化剤または還元剤を加えることが効果的ではないかと考えられる。したがって、本研究では、酸化剤として N-ハロスクシンイミド (NIS, NBS, NCS) を選択し、これらをメタノール中に添加して  $^{211}\text{At}$  の逆抽出に対する抽出効果を検討した。NCS, NBS, NIS は各々 27, 32, 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となるようにメタノール中に添加し、全て約  $1 \times 10^{17}$  個/mL となるように調整した。 $^{211}\text{Rn}$  を抽出した後のドデカン相 15mL を 15 時間以上静置し  $^{211}\text{At}$  の成長を待った後に、ドデカン相から 0.5mL を分取して液体シンチレーションカウンター及び Si 表面障壁型検出器による 線測定を行った。次に、残った 14.5mL のドデカン相に逆抽出剤 2mL を加え、1分間振とうを行い  $^{211}\text{At}$  を逆抽出した。逆抽出後、ドデカン相、メタノール相から各々 0.5mL ずつを分取して、逆抽出前と同じく液体シンチレーションカウンター及び Si 表面障壁型検出器による測定を行い、 $^{211}\text{At}$  の定性・定量を行い分配比を求めた。核種の定

性・定量には高純度 Ge 半導体検出器による 線測定及び、Si 表面障壁型検出器と液体シンチレーションカウンターによる 線測定を利用した

### 4. 研究成果

#### $^{211}\text{Rn}$ の製造と分離抽出

標的に製造された  $^{211}\text{Rn}$  のうち  $82 \pm 7\%$  を 18mL のドデカンへと回収することに成功した。またこの抽出分離操作は非常に簡易な操作であり、5 分程度の分離操作によって高い回収率を得ることが出来た。ドデカン相への抽出操作後、水相中の  $^{211}\text{Rn}$  についても定量を試みたが、Ge 検出器による 線測定の結果、 $^{211}\text{Rn}$  由来の 線は検出されなかった。これはドデカン相への抽出分離過程において、残りの  $^{211}\text{Rn}$  の多くが気相へ飛散した可能性を示しており、今後抽出系を密閉系にする等の工夫により回収率はより高度化出来るものと考えられる。また他の不純物核種についても

線測定を行い、標的支持剤のアルミニウムに由来する  $^{24}\text{Na}$  等の核種の全てが定量的に水相に保持されることが確認された。これは不純物核種 ( $^{24}\text{Na}$ ,  $^{28}\text{Mg}$ ,  $^{28}\text{Al}$ ) のほとんどが水溶液中でイオンとなりやすいため極性の低いドデカン相へは抽出されにくいと考えられる。しかしながら、高エネルギー側 (> 57MeV) の  $^7\text{Li}$  ビームを用いた場合、副反応生成核種  $^{210}\text{At}$  がドデカン相中に検出された。高エネルギー  $^7\text{Li}$  イオン照射では  $^{211}\text{Rn}$  の他に  $^{209}\text{Bi} (^7\text{Li}, 6n)^{210}\text{Rn}$  反応も起こりうる。そのため  $^{211}\text{Rn}$  抽出の際には生成した  $^{210}\text{Rn}$  も共にドデカン相へ抽出され、そこで  $^{210}\text{Rn}$  から壊変して生成した  $^{210}\text{At}$  が検出されたと考えられる。

以上の結果から、本実験による湿式分離操作により Bi 標的に製造された  $^{211}\text{Rn}$  を選択的にドデカン相へと抽出できることが分かった。その一方  $^{210}\text{Rn}$  の影響を減らすためには、照射後  $^{210}\text{Rn}$  の壊変を待った後に  $^{211}\text{Rn}$  の抽出操作を行うなど、今後検討していく必要がある。

#### $^{211}\text{Rn}$ から生成する $^{211}\text{At}$ の回収と標識

$^{211}\text{At}$  の逆抽出時における分配比は、メタノールに対して何も添加せずに逆抽出を行った場合に対し、NBS を用いた実験では  $55 \pm 8$  と高い値を示した。

一方、NCS と NIS を添加した場合の分配比はメタノールのみの場合と比較して大きな変化は見られなかった。N-ハロスクシンイミドではスクシンイミドの N 位へ結合しているハロゲン原子 (X) がフリーラジカルとして供給され、ドデカン中に壊変生成した  $\text{At}^0$  と会合して  $\text{At-X}$  となる。周期表のハロゲン族の中で At は他の元素に比べて最も重い反面、その電気陰性度は最も小さいと考えられる。したがって  $\text{At-X}$  の At 原子はより電氣的に陽性の性質を帯び、 $\text{At}^+$  のような極性を持つことが可能となるため、メタノール中に逆抽出されやすくなったと考えられる。しかし、一

連の N-ハロスクシンイミド(NIS, NBS, NCS)間のハロゲン元素の違いが及ぼす影響と今回の実験結果には矛盾があり、より詳しい反応機構を解明するため、引き続き実験を行っていく必要がある。

表1  $^{211}\text{At}$  のメタノール溶媒中への逆抽出分配比と酸化剤の効果

| 酸化剤 | 分配比       |
|-----|-----------|
| なし  | 2.5 ± 0.8 |
| NCS | 4.5 ± 0.3 |
| NBS | 55 ± 8    |
| NIS | 7 ± 2     |

#### 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 4件)

鷺山 幸信、線放出核種による放射免疫療法の可能性、癌の臨床、査読なし、59 巻、2 号、2013、161-168、<http://ci.nii.ac.jp/naid/40019701893>

鷺山 幸信、線を出すアイソトープを利用したがん治療、放射線と産業、査読なし、133 巻、2012、16-20、<http://ci.nii.ac.jp/naid/40019514320>

OGAWA Kazuma、WASHIYAMA Kohshin、Bone target radiotracers for palliative therapy of bone metastases、Current Medicinal Chemistry、査読有、19 巻、20 号、2012、3290-3300、<http://dx.doi.org/10.2174/092986712801215865>

WASHIYAMA Kohshin、SHIGA Hideaki、他 8 名、Biological Safety of Nasal Thallium-201 Administration: A Preclinical Study for Olfacto-scintigraphy、Journal of Radiation Research、査読有、52 巻、4 号、2011、450-455、<http://dx.doi.org/10.1269/jrr.10153>

[学会発表](計 12件)

MAEDA Eita、Extraction of astatine isotopes for development of radiopharmaceuticals、5<sup>th</sup> Asia-Pacific Symposium on Radiochemistry、2013 年 9 月 22 日-27 日、Kanazawa Bunka Hall (石川県)

NISHINAKA Ichiro、Production and utilization of radioactive astatine isotopes in the  $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Pb}$  reaction、5<sup>th</sup> Asia-Pacific Symposium on Radiochemistry、2013 年 9 月 22 日-27 日、Kanazawa Bunka Hall (石川県)

ALBERTSSON Per、Preclinical evaluation of [ $^{211}\text{At}$ ]-astatinated humanized MX35

for targeted alpha therapy: Comparison with murine MX35 in an s.c. ovarian tumor model、8<sup>th</sup> International Symposium on Targeted Alpha Therapy、2013 年 6 月 4 日-6 日、Oak Ridge、TN、(USA)

NISHINAKA Ichiro、Production and separation of radioactive astatine isotopes in the  $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Pb}$  reaction、8<sup>th</sup> International Symposium on Targeted Alpha Therapy、2013 年 6 月 4 日-6 日、Oak Ridge、TN、(USA)

鷺山幸信、放射性 At のマウス体内挙動、2012 年日本放射化学学会年会・第 56 回放射化学討論会、2012 年 10 月 3 日-5 日、東京工業大学 東工大蔵前ホール (東京都)

前田英太、核医学利用に向けた At 同位体の湿式分離と溶媒抽出、2012 年日本放射化学学会年会・第 56 回放射化学討論会、2012 年 10 月 3 日-5 日、東京工業大学 東工大蔵前ホール (東京都)

西中一郎、 $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Pb}$  反応での放射性 At 同位体の製造と利用に関する核・放射化学的研究- 放射性同位体による新しいがん治療を目指して-、2012 年日本放射化学学会年会・第 56 回放射化学討論会、2012 年 10 月 3 日-5 日、東京工業大学 東工大蔵前ホール (東京都)

NISHINAKA Ichiro、Nuclear and radiochemical study of production and utilization of radioactive astatine isotopes in the  $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Pb}$  reaction、8<sup>th</sup> International Conferences on Nuclear and Radiochemistry、2012 年 9 月 16 日-21 日、Grand Hotel di Como、(Italy)

鷺山幸信、放射体による治療とその国際的動向、第 51 回日本核医学会学術総会、2011 年 10 月 27 日-29 日、つくば国際会議場 (茨城県)

鷺山幸信、アルファ放射体の国内供給のための  $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$  ジェネレーターの開発、第 51 回日本核医学会学術総会、2011 年 10 月 27 日-29 日、つくば国際会議場 (茨城県)

WASHIYAMA Kohshin、Comparative study of biodistribution of alpha-emitting bone-seeking radiopharmaceuticals、The 5<sup>th</sup> Japan-Korea-China Conference on Nuclear Medicine、2011 年 10 月 27 日、Tsukuba International Congress Center (Japan)

WASHIYAMA Kohshin、Biodistribution of alpha-emitting bone-seeking radiopharmaceuticals、 $^{223}\text{Ra}$ -chloride、 $^{227}\text{Th}$ -EDTMP、and  $^{226}\text{Th}$ -EDTMP、7<sup>th</sup> Symposium on Targeted Alpha Therapy、2011 年 7 月 18 日-19 日、Palais am Festungsgraben (Germany)

〔図書〕(計 1件)

鷺山 幸信 他、篠原出版、チームで学ぶ乳癌の骨マネジメント、2011、186

6. 研究組織

(1)研究代表者

鷺山 幸信 (WASHIYAMA, Kohshin)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：80313675

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし