

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：82110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461861

研究課題名(和文) 先進的ながん治療を目指した高純度無担体ルテチウム-177の新規大量製造法の開発

研究課題名(英文) Development of large-scale production method for highly purified no-carrier-added lutetium-177 for advanced cancer therapy

研究代表者

渡辺 智(watanabe, satoshi)

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 量子ビーム応用研究センター・研究副主幹

研究者番号：40354964

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は今まで、逆相シリカゲルカラム法を用いた高純度無担体Lu-177の製造法の開発を行ってきた。本研究では、Lu-177の大量製造法の開発のために、逆相シリカゲルカラム法の前に粗分離法として組み込むためのHDEHP(リン酸ビス(2-エチルヘキシル))を用いた溶媒抽出分離法の検討を行った。結果として、塩酸濃度及びYb濃度が減少するにしたがい、また、HDEHP濃度が増加するに従い、Lu-177の抽出率は増加することが分かった。

研究成果の概要(英文)：We have already studied the production method of highly purified no-carrier-added Lu-177 using reversed-phase ion-pair liquid chromatography. In this study, for the development of the large-scale production of Lu-177, solvent extraction method with HDEHP (Bis(2-ethylhexyl) phosphate) for the rough separation of Yb which is incorporated before the reversed-phase ion-pair liquid chromatography was investigated. As a result, it was found that the extraction yield increased with an increase in HDEHP concentration, and that the yield increased with a decrease in HCl and Yb concentration.

研究分野：放射化学

キーワード：ルテチウム-177 イッテルビウム 抽出 塩酸 HDEHP

1. 研究開始当初の背景

¹⁷⁷Lu (半減期 6.73 日) は、がん治療に適した低エネルギーの線(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。我々は¹⁷⁷Luの製造の国産化を目指し、高純度無担体¹⁷⁷Luの製造法の開発を行ってきた。この国産化については、世界最大の⁹⁹Moの供給元であるカナダの原子炉が2009年に停止し、⁹⁹Moの供給不足が生じた際に、⁹⁹Moの国産化が検討されたことから、¹⁷⁷Luの国産化も検討しておく必要があると考えられるためである。

¹⁷⁷Luの製造法には、¹⁷⁶Lu(n, γ)¹⁷⁷Lu反応と¹⁷⁶Yb(n, γ)¹⁷⁷Yb(半減期 1.91 時間)¹⁷⁷Lu反応との2つの方法がある。欧米の高い中性子フラックス(2.5×10¹⁵ n·cm⁻²·s⁻¹)を持つ原子炉では、¹⁷⁶Lu(n, γ)¹⁷⁷Lu反応を用いても、抗体標識に用いることができる高比放射能(¹⁷⁷Lu (Bq)/ Lu (g))の¹⁷⁷Luを製造可能である。一方、国内の最大級の JAEA JRR-3 や JMTR では一桁小さい中性子フラックス(1×10¹⁴ n·cm⁻²·s⁻¹)であり、比放射能が低い¹⁷⁷Luしか製造できないため抗体標識に用いることは不可能である。

このため、我々は¹⁷⁶Yb(n, γ)¹⁷⁷Yb(半減期 1.91 時間)¹⁷⁷Lu反応を用い、抗体標識が可能な、安定同位元素を含まず放射性同位元素だけの無担体の¹⁷⁷Luの製造法、および逆相シリカゲルカラム法による Yb ターゲットからの¹⁷⁷Luの分離・精製法を開発した。また、逆相シリカゲルカラム法において、Fe等の金属元素の除去のための分離・精製法を開発し、抗体にキレート剤である DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid)を介して¹⁷⁷Luを標識させた¹⁷⁷Lu-DOTA-抗体の標識率を5%から80%に向上させた。さらに、Ybの粗分離としての固相抽出分離カラム法を逆相シリカゲルカラム法の前に組み込んだ大量製造技術の開発を行い、GBqレベルの¹⁷⁷Luの製造が可能な10 mgのYb₂O₃ターゲットからの高純度無担体¹⁷⁷Luの分離法の開発に成功した。

しかし、固相抽出分離カラム法の¹⁷⁷Lu最終溶液は6 M 塩酸 150 mLと膨大な液量であり、逆相シリカゲルカラム法へ適用するためには、この液量を乾固する必要があるため、分離操作が煩雑となっている。また、今後の大規模な動物実験の実施や前臨床試験などに対応するために、¹⁷⁷Luの製造量をさらに上げる必要があり、更なるターゲット量の増加に対応する全く新しい粗分離技術の検討が必要である。

2. 研究の目的

上述のように、固相抽出分離カラム法は煩雑であることから、新規の粗分離法の開発が望まれている。そこで、本研究では、十数 GBqの無担体¹⁷⁷Luを製造可能な量のターゲットから無担体¹⁷⁷Luを分離する技術の確立を目指し、粗分離法である固相抽出分離カラム法に代わって、HDEHP(りん酸ビス(2-エチルヘキシル))を用いる溶媒抽出分離法の検討を行うこととした。

3. 研究の方法

3.1 塩酸-HDEHP 抽出系について

Yb または Lu と HDEHP との錯体は、下記の(1)式のように、Yb または Lu の 1 個の原子と HDEHP の 2 量体 3 個により錯体を形成する。



これらの錯体の安定度定数は、Yb が 5.56 に対して Lu は 5.71 のため、Lu 錯体のほうが生成しやすい。この差を利用して、生成しやすい Lu 錯体を優先的にシクロヘキサン等の有機相に抽出して Yb と Lu の分離を行う。Lu 及び Yb の HDEHP による溶媒抽出挙動は明らかにされており、Lahiri ら(“Separation of Carrier Free Lutetium Produced in Proton Activated Ytterbium with HDEHP”, Appl. Radiat. Isot., 49, 911-913 (1998).)は、塩酸-HDEHP 抽出系における Yb 及び Lu の抽出率について調べ、相互分離が可能との報告をしている。そこで、本研究では、Lahiri らの塩酸-HDEHP 抽出系を採用することとし、粗分離法への適用について検討することとした。

3.2 分離に用いる Yb₂O₃ 量について

本研究では、十数 GBq の¹⁷⁷Luの製造を目的としている。99.7%の濃縮 Yb₂O₃ ターゲット 50 mg を JAEA JRR-3 で 14 日間照射すると十数 GBq(照射終了後、7 日経過)の¹⁷⁷Luが生成する。抽出分離およびその後の逆相シリカゲルカラム分離の回収率を考慮すると、出発時には 100 mg の Yb₂O₃ を対象とする必要がある。したがって、100 mg の Yb₂O₃ を想定して実験を行うことにする。

3.3 実験に用いる¹⁷⁷Lu トレーサーについて

¹⁷⁷Lu の抽出挙動を調べるためのトレーサーとして、パーキンエルマー社から購入した¹⁷⁷Luを用いた。

3.4 実験方法

本研究では、塩酸-HDEHP 抽出系において、¹⁷⁷Lu の抽出挙動に対する 塩酸濃度依存性、抽出試薬(HDEHP)濃度依存性、Yb 濃度依存性を調べることにする。塩酸濃度は 0.1 M、0.5 M、1 M、2 M、6 M、HDEHP 濃度は 1%、5%、10%、Yb 濃度は 0、0.2、1、

5、10 mg/ml と変化をさせて実験を行った。

下記に実際の実験手順を示す。

- ・あらかじめ調製した Yb 溶液 (Yb₂O₃ 100 mg/ml) 0-400 μl、8 M 塩酸 25 - 1500 μl、超純水 50-1925 μl 及び ¹⁷⁷Lu 溶液 50 μl を、それぞれの実験条件の Yb 濃度及び塩酸濃度となるように、ねじ口試験管に分注する (合計 2 ml)。
- ・次に、あらかじめ調整した 1, 5, 10% HDEHP 溶液 (シクロヘキサン) 2 ml をねじ口試験管に加えて密栓する。
- ・ねじ口試験管を振とう機に取り付け、15 分間振とうする。
- ・振とう終了後、しばらく (30 分程度) 放置し、水相及び有機相をそれぞれ 0.5 ml、測定用ガラスバイアル瓶に分取する。
- ・水相及び有機相中の ¹⁷⁷Lu の放射能を測定し、¹⁷⁷Lu の抽出率を求める。¹⁷⁷Lu の抽出率 (%) は、有機相中と水相中の ¹⁷⁷Lu の放射エネルギーの合計に対する有機相中の ¹⁷⁷Lu の放射エネルギーの割合とした。

4. 研究成果

4.1 実験結果

図 1 ~ 図 5 には、それぞれの濃度を変化させた時の ¹⁷⁷Lu の抽出率の結果を示した。図 1 は、横軸を塩酸濃度、縦軸を ¹⁷⁷Lu の抽出率とし、Yb₂O₃ が 0 mg/ml の場合であり、

印は、HDEHP の濃度がそれぞれ 1%、5%、10%の結果を示した。図 2 ~ 図 5 には Yb₂O₃ 濃度がそれぞれ 0.2 mg/ml、1 mg/ml、5 mg/ml、10 mg/ml の場合を示した。

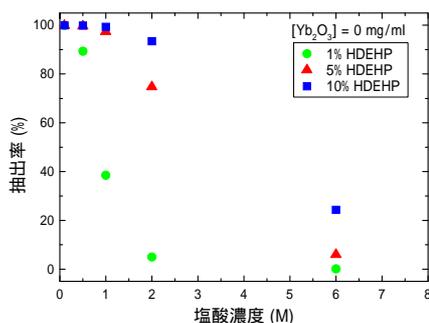


図 1 Yb₂O₃=0 mg/ml の時の塩酸濃度に対する ¹⁷⁷Lu の抽出率 (: 1% HDEHP、 : 5% HDEHP、 : 10% HDEHP)

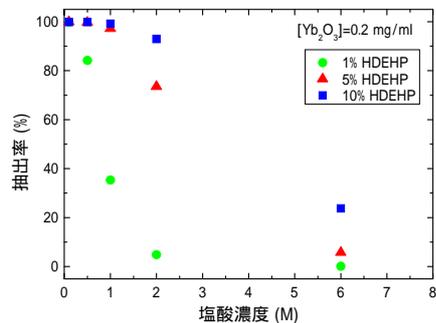


図 2 Yb₂O₃=0.2 mg/ml の時の塩酸濃度に対する ¹⁷⁷Lu の抽出率 (: 1% HDEHP、 : 5% HDEHP、 : 10% HDEHP)

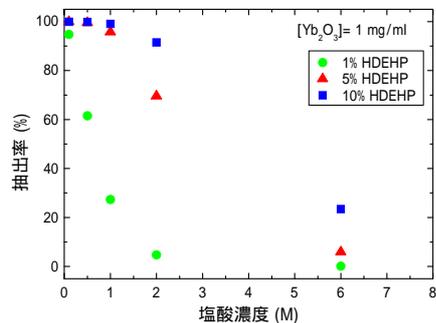


図 3 Yb₂O₃=1 mg/ml の時の塩酸濃度に対する ¹⁷⁷Lu の抽出率 (: 1% HDEHP、 : 5% HDEHP、 : 10% HDEHP)

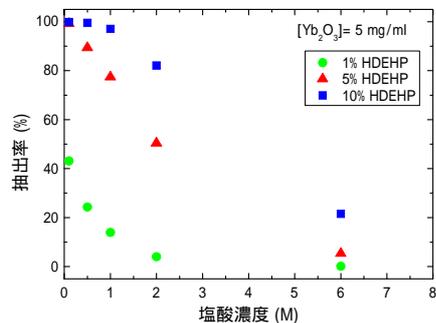


図 4 Yb₂O₃=5 mg/ml の時の塩酸濃度に対する ¹⁷⁷Lu の抽出率 (: 1% HDEHP、 : 5% HDEHP、 : 10% HDEHP)

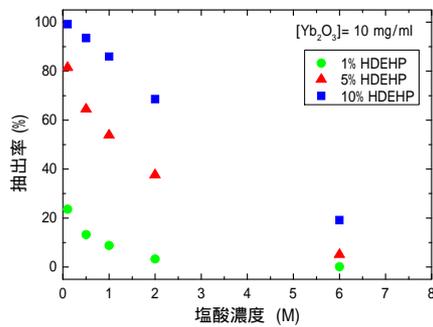


図5 Yb₂O₃=10 mg/ml の時の塩酸濃度に対する ¹⁷⁷Lu の抽出率(:1% HDEHP、 :5% HDEHP、 :10% HDEHP)

4.2 塩酸濃度依存性

図1の Yb₂O₃=0 mg/ml の場合では、HDEHP の濃度が 1%、5%、10% のすべてにわたって、塩酸濃度が増加するにつれて抽出率は減少している。図2～図5の Yb₂O₃=0.2、1、5、10 mg/ml の場合においても、図1の Yb₂O₃=0 mg/ml の場合と同様に、塩酸濃度が増加するにつれて抽出率は減少している。

4.3 抽出試薬 (HDEHP) 依存性

図1～図5のそれぞれの図において、 :1% HDEHP、 :5% HDEHP、 :10% HDEHP を比較すると、抽出試薬 (HDEHP) の濃度が増加するにつれて、抽出率は増加している。

4.4 Yb 濃度依存性

図1～図5を順に見ていくと、 :1% HDEHP、 :5% HDEHP、 :10% HDEHP のそれぞれにおいて、抽出率は徐々に減少していることから、Yb 濃度の増加に伴い、抽出率は減少することが分かる。

4.5 まとめ

塩酸-HDEHP 抽出系において、¹⁷⁷Lu の抽出挙動に対する 塩酸濃度依存性、抽出試薬 (HDEHP) 濃度依存性、Yb 濃度依存性を調べた。結果として、塩酸濃度が減少するにつれて、抽出試薬 (HDEHP) の濃度が増加するにつれて、Yb 濃度が減少するにつれて、¹⁷⁷Lu の抽出率は増加することが分かった。

今回の課題内では Yb 自身の塩酸濃度依存性等の抽出挙動は検討していないが、これらが明らかになることにより、¹⁷⁷Lu と Yb の相互分離のための抽出条件が決まる。これにより塩酸-HDEHP 抽出系を用いた ¹⁷⁷Lu の粗分離法が確立されると考えられる。

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2件)

(1) Sa. Watanabe, K. Hashimoto, Sh. Watanabe, Y. Iida, H. Hanaoka, K. Endo, N. S. Ishioka

Production of highly purified no-carrier-added ¹⁷⁷Lu for radioimmunotherapy

Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 査読有 303, 935-940 (2015).

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10967-014-3534-y>

(2) S. Watanabe, K. Hashimoto, N. S. Ishioka

Lutetium-177 complexation of DOTA and DTPA in the presence of competing metals

Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 査読有 303, 1519-1521 (2015).

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10967-014-3590-3>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 智 (WATANABE SATOSHI)

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・量子ビーム応用研究センター・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

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・量子ビーム応用研究センター・研究主幹

研究者番号: 80414530