

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05807

研究課題名(和文) アスタチン・ジェネレータシステム構築のための放射性ラドンの化学

研究課題名(英文) Chemistry of radioactive radon for developing an astatine -211 generator system

研究代表者

横山 明彦 (YOKOYAMA, AKIHIKO)

金沢大学・物質化学系・教授

研究者番号：80230655

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：薄層クロマトグラフィーを利用したアスタチン化学種同定を通して、抽出挙動と化学形との関連について知見が得られ、アスタチンの酸化状態の重要性について定量的な考察ができるようになった。またラドンガス回収法を開発し、それと組み合わせたイオン液体系のアスタチン抽出ではアルカリ溶液でアスタチンを回収することで、ラドンの混入が最小限に抑えられ、ラドンとアスタチンの分離係数の高いシステムを構築できた。また副生成物であるポロニウムの除去についても、有用な陽イオン交換樹脂系を見出せたので、この研究でジェネレータのプロトタイプ作成が可能になった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、がん細胞抑制に有効な「標的 線治療」に利用できるアスタチン-211核種の化学的な研究である。アスタチン-211は半減期が7.2時間と短く、また化学的な取扱いも方法もよく定まっていない。この研究では半減期の短さをアスタチン-211に壊変する別の核種であるラドン-211からミルキングという手法で得ることで緩和し、また一連の化学操作手順について構築することで、実際の利用に向けた道筋をつけるものである。とくに身近にあるにもかかわらず、化学的取扱いが難しいラドン元素の化学的な扱いにスポットを当てている。

研究成果の概要(英文)：Present study using a TLC chromatography enabled us to analyze At species and know its correlation to extraction behaviors. It underlines the importance of oxidation states of At based on a quantitative discussion. A radon-gas storage method was devised in this study to construct an isolation process between radon and astatine by using extraction into ion liquid with a high separation factor, that is, least contamination of radon. Removal of polonium, a by-product of radon was also made possible with a cation-exchange resin. The study enables one to construct a proto-type generator of astatine from its parent nuclide of radon.

研究分野：核・放射化学

キーワード：アスタチン ラドン ジェネレータ 溶媒抽出 イオン液体 ポロニウム

1. 研究開始当初の背景

ラドンジェネレータの重要性

がんの治療法として、放射性核種を標識した薬剤として人体に投与することで治療を行うアイソトープ治療がある。現在治療薬として実用化されている核種には ^{131}I や ^{90}Y といった β 線放出核種がほとんどであったが、最近になって日本でも α 線放出核種の利用が認可された。一般的な β 線の体内における飛程は数 mm (細胞 10-1000 個相当) であるため、腫瘍に対して均一な照射が期待できるが、その反面、腫瘍周辺の正常組織にも損傷を与えてしまう。一方、 α 線の体内における飛程は数十 μm (細胞数個程度) であるため、正常組織への損傷を最小にして治療を行うことが出来る。また α 線は β 線に比べて線エネルギー付与 (Linear Energy Transfer) が高く、同一線量の β 線照射に比べて高い治療効果が期待されている。このような α 粒子の特徴から、近年、 α 放射性核種のアイソトープ治療への利用拡大が期待されている。100 種以上存在する α 線放出核種の中でも、 ^{211}At (アスタチン - 211) (半減期 7.22h) は適度な半減期を持ち、すでに応用が進んでいる ^{131}I と同じくハロゲン元素で放射性標識が容易であるため、 α 放射性核種のアイソトープ治療への応用において最も注目されている。ただし 7.22 時間の半減期でも、RI 製造施設から離れた医療施設での利用が困難であるといった問題がある。そこで本研究では、親核種となる ^{211}Rn (半減期 14.6h) を $^{209}\text{Bi} + ^7\text{Li}$ 核反応によって製造し、その壊変生成物である ^{211}At をミルクキングすることで ^{211}At の遠隔地利用を可能とする、 ^{211}Rn - ^{211}At ジェネレータ技術の確立を目指す。(図 1 参照)

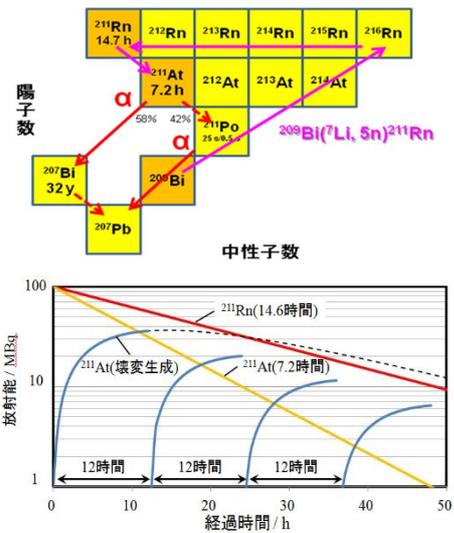
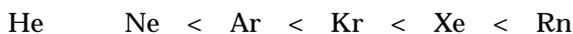


図 1 (上) ラドン製造反応と壊変に関わる核図表。(下) ^{211}Rn (100MBq) から壊変生成する ^{211}At を 12 時間ごとにミルクキングした場合の概念図
赤線が ^{211}Rn 、青線が壊変生成した ^{211}At の放射能を示している

ラドンの化学的性質について

ラドンは天然に存在する放射性元素で、周期表では 18 族に属している。単体では単原子分子として存在しており、特徴の一つは水に対するラドンの溶解度は他の希ガス元素と比較して大きく、次のような順番であり、ラドンの溶解度が一番大きい。



そのため、ニュートリノ測定で有名なカミオカンデ等でも除去する方法が開発され、液体シンチレータ測定でも同様の理由で溶液から除去される。このように特異な性質を持つラドンであるが、放射性であり、寿命も最大 4 日程度で巨視的な実験をするには短すぎるため、実験的な化学研究はあまり行われておらず、特に利用する観点での研究はほとんどない。しかし、最近になってラドン-アスタチンジェネレータ系の構築が医学利用の観点から注目されるようになり、にわかにはラドン利用の重要性が高まってきた。一方、ラドンは希ガスの性質から、化学的手法によるコントロールが困難であり散逸しやすい。以前の研究でもラドン抽出やアスタチンとの分離などの個々のプロセスは回収率がよくても全体としてはラドンの散逸を免れない。

2. 研究の目的

本研究では、ラドンについての基礎的な取り扱い(分離法、保持法、アスタチンとの化学的分離)の観点から化学的性質について検討し、ジェネレータ構築について重要な基礎データを得ると同時に、ジェネレータの設計を行って、医学利用可能なシステム構築を目指して、そのプロトタイプを設計し、その性能試験を行う。この一連の作業によって実際に利用可能なジェネレータを提案することを目標としている。

3. 研究の方法

日本原子力研究開発機構においてビスマス-209 ターゲットに対してリチウム-7 重イオンを照射してラドン-211 を製造し、ターゲットから取り出したラドンを一定時間閉じ込めてアスタチン-211 をミルキングするシステム(Rn-211/At-211 ジェネレータ)を構築することを最終目的とする。特に本研究ではラドンの化学的取り扱いに重点を置いた基礎データを取得して、それをもとに製造したラドンをを用いて、ジェネレータのプロトタイプを作成してアスタチン抽出実験を実施、その結果を踏まえてラドン-アスタチンジェネレータを設計・作成しその性能試験を行う。

1. ラドン-211 製造について

ビスマス-209 ターゲット+リチウム-7 反応系におけるラドン-211 の生成断面積等の測定についての成果を踏まえて右図のような照射装置が日本原子力研究開発機構タンデム加速器施設に設置してある。この照射装置によってビーム量を増やせるようになり、より大量の放射能の製造が可能(Li-7 イオン 60 MeV において 200 MBq/μA/h)となった。将来的にヒトに投与することを前提にし、ビーム量、照射時間、照射後の線量についてどこまで現状の装置で許容可能か検討する。

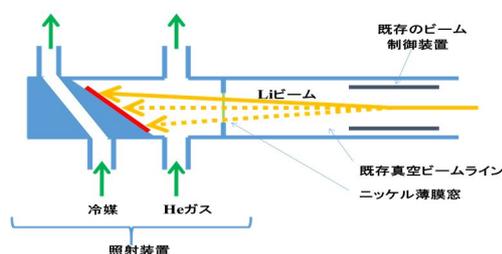


図2 照射装置の概念図

2. ラドンのターゲットからの回収条件の検討

ラドンの効率的および環境に配慮した回収法について検討する。回収法は、ターゲットを酸で溶解してラドンを取り出す方法(湿式法)と、ターゲットを加熱してラドンを放出させ、コールドトラップに物理吸着させて取り出す方法(乾式法)がある。前者は回収率が高いが酸の処理が必要になり、少ない廃棄物ですむ化学分離スキームの開発が必要である。後者は回収率は比較的低いが酸などは必要としない。また化学的処理の方法によってラドンの回収溶液が異なり、それによってその後の化学的処理が異なる。まず湿式法を主体に利用する酸や処理を変えて、回収率が高く環境に良い方法を捜す。うまくいかない場合は乾式法についても検討する。

3. プロトタイプジェネレータによるラドンの化学的取り扱いの検討

プロトタイプジェネレータとして密閉性を保ったまま溶媒抽出可能（右図参照）なシリンジを用いる系を作成する。ラドンは散逸し易いので、この装置での抽出操作の過程で、ラドンの漏出がないかラドン濃度を測定することで、ラドンの保持性を調べる。

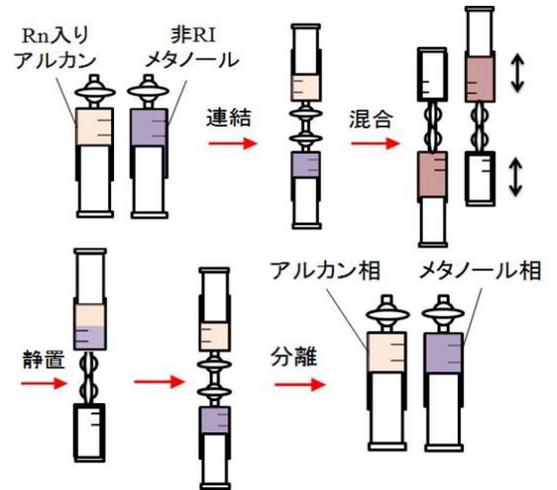


図3 シリンジ型プロタイプの案

4. ラドンとアスタチンの分離法の検討

ラドンが保持できることを確認したプロトタイプジェネレータの中でアスタチンを分離を実際に行う。抽出時間、アスタチンの化学形を変える酸化剤、攪拌方法について検討しアスタチンの回収率の最適化を図る。これまでの研究より、アスタチンに特異的に作用する N-プロモスクシンイミドの有効性が確認されているので、この酸化剤を中心に検討を進める。

4. 研究成果

N-プロモスクシンイミドを用いたアスタチン抽出機構の解明

これまでの研究で ^{211}Rn はドデカンに捕集することが可能で、ドデカン中で ^{211}Rn の壊変によって生成した ^{211}At は N-プロモスクシンイミド(NBS)を添加したアルコール溶液で効率よく逆抽出できることがわかった。しかし、NBS がどのような機構で ^{211}At の逆抽出率を向上させているのか解明されていない。本研究では、NBS から発生する臭素(Br_2)が At を酸化していると仮定しその検証を行った。NBS の代わりに臭素水や N-クロロスクシンイミド(NCS)、N-ヨードスクシンイミド(NIS)を添加した場合の At 逆抽出率を求めた。また、At は他のハロゲンよりも金属性が高く酸化されやすい性質を持つので、その

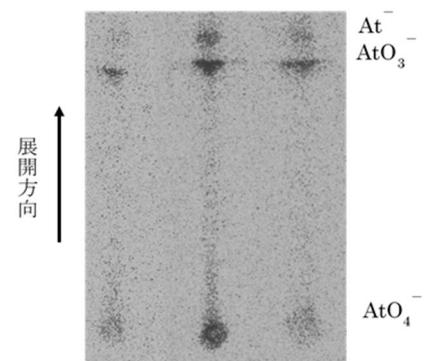


図4 NCS、NBS、NIS の比較

影響を調べるために逆抽出率について ^{131}I との比較や、薄層クロマトグラフィー(TLC)による At の化学形の調査を行った。NBS の代わりに臭素水を添加すると、NBS と同様に At 逆抽出率が上昇した。また、NBS は添加後の時間経過により逆抽出率が低下するが、臭素水でもよく似た傾向が見られ NBS は Br_2 を放出して臭素水と同じ酸化による効果を示すと考えられる。NCS、NBS、NIS を比較すると NBS、NCS、NIS の順に At 逆抽出に効果があり、添加濃度の影響はあまり見られずスクシンイミドに付与するハロゲンの種類によって異なる結果となった。酸化力の高い NCS よりも NBS の効果が高い理由については NCS では At を酸化しすぎるか、発生した塩素が溶液中で安定に存在できないためだと考えられる。 ^{211}At と ^{131}I を比較すると、臭素水の添加により At は逆抽出率が大きく上昇したが、I は変化しなかった。この結果は他のハロゲンよりも酸化されやすい At の性質によるものだと考えられる。 ^{211}At の TLC の結果を図4に示した。At は

少なくとも 3 つの化学形に分離された。これら 3 つの化学形は西中氏らによって非放射性ヨウ素 (NaI , NaIO_3 , NaIO_4) の TLC の結果と比較して移動距離の大きい順に At^- , AtO_3^- , AtO_4^- と同定された。また酸化剤、還元剤の添加により 3 つの成分の割合が変化することも報告されている。本実験においても 3 つの化学形の割合は無添加と比べて NBS 添加、臭素水添加の両方で高酸化数の AtO_3^- , AtO_4^- が増加し At が酸化されていることが確認でき、この化学形の変化が抽出率の変化に対応している。今回の実験結果から、NBS を用いた At 逆抽出では NBS から発生する臭素が、 At を逆抽出しやすい化学形に酸化していることが明らかになった。

イオン液体抽出を用いた気相回収ラドンからの At -211 ミルキング法の開発

本研究では、ジェネレータからのミルキングの一連の分離過程を完成させるため、従来の方法にはない、 Rn ガスをシリンジに回収して、シリンジ内で壊変した At を回収する気相回収法を開発し、回収液を色々変えてその回収率と Rn との化学分離係数の最適化を試みた。また、新たな抽出系の試みとして、従来の有機溶媒の代わりにイオン液体を用いる方法を検討した。その結果、回収液としては 1 M 水酸化ナトリウム溶液を At 回収液として用いる場合が、最も良好な分離係数を示した。また、イオン液体への抽出については、塩酸系、硝酸系のいずれの場合も高収率で At 抽出できることを見出し、また水酸化ナトリウム溶液で逆抽出できることもわかった。さらに以上の知見を基にして、回収した At 溶液を、適切な薬剤に標識するために必要な液性に変える調整をイオン液体によって行う方法を考案した。まず、気相回収法で 1 M 水酸化ナトリウム溶液に回収し、この溶液を酸性にしてイオン液体へ At 抽出し、0.1 M 水酸化ナトリウム溶液で逆抽出すれば、最初に製造された At の 50% 程度のアスタチンが回収できることを示した。

^{211}Rn / ^{211}At ジェネレーターシステムにおける Po の除染

この研究では、 ^{211}At は理研 AVF サイクロトロンでの ^{209}Bi (α , $2n$) 反応によって生成され、金沢大学に輸送された。照射した Bi ターゲットを 2 mL の 6 M HNO_3 に溶解し、10 mL の H_2O と混合して 1 M HNO_3 溶液を調製し、その 2 mL を使用して ^{211}At 核種を 18 mL のドデカン溶媒に抽出した。このドデカン溶液の一部を使って、様々な HCl 濃度のいくつかの溶液への逆抽出を行った。各溶液 2 mL を、事前に調整した、陽イオン交換樹脂、DGA 樹脂、または TEVA 樹脂のいずれかで充填した吸着クロマトグラフィーカラムに通した。同じ HCl 濃度の 2 mL 溶液で 2 回さらに洗浄し、最初のカラムからの溶出液と洗浄による溶出液を液体シンチレーションカウンター (LSC) 測定にかけ、 ^{211}At 放射能を測定した。吸着クロマトグラフィーカラムで精製した後の ^{211}At 放射能の測定結果は、DGA 樹脂と陽イオン交換樹脂の回収率が TEVA 樹脂よりも最大で 0.01 M HCl の時、約 50% だった。以上の結果は At 化学種が、カラムの吸着に影響を与えるさまざまな酸化状態を持っている可能性があることを示唆する。そこで、還元剤で酸化状態を変化させ、陽イオン交換樹脂による還元効果を確認する実験を行った。以上の実験と同様に、ドデカン溶液の一部を、0.01、0.1、および 1% アスコルビン酸で溶液に調整された 0.01 M HCl 溶液に逆抽出した。十分に前処理された陽イオン交換樹脂で満たされたカラムに HCl 溶液を通液した。カラムからの溶出液を回収し、上記と同様に LSC で測定した。アスコルビン酸を還元剤として使用した ^{211}At 放射能の回収率を、JAEA タンデム加速器で生成された Po 放射能で得られた Po 除去データと比較すると、 Po の除去が良い条件下でも ^{211}At の回収率は 80% に向上できることがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 N. Yamada, Y. Shin, K. Kawasak, A. Yokoyama, T. Ida	4. 巻 318
2. 論文標題 Dissolved state of radon with cluster molecules of solvent	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry	6. 最初と最後の頁 2303-2306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/s10967-018-6223-4	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 Y. Shin, K. Kawasaki, K. Aoi, K. Washiyama, A. Yokoyama, I. Nishinaka, S. Yanou, and H. Haba	4. 巻 52
2. 論文標題 Speciation analysis of oxidation states of astatine extracted into ethanol-water solutions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RIKEN accelerator progress report	6. 最初と最後の頁 204-204
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 鷲山幸信	4. 巻 35
2. 論文標題 標的アイソトープ治療 (TRT) に有用なアルファ放射体の現状	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 102-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.2745/dds.35.102	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 新 裕喜, 川崎 康平, 青井 景都, 横山 明彦, 鷲山 幸信, 西中 一朗, 矢納 慎也, 羽場 宏光
2. 発表標題 211Rn - 211At ジェネレータ開発のためのアスタチン溶媒抽出研究 131 Iとの抽出挙動の比較及び酸化剤効果の調査
3. 学会等名 2018日本放射化学会年会・放射化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎 康平, 新 裕喜, 青井 景都, 鷲山 幸信, 西中 一朗, 羽場 宏光, 矢納 慎也, 横山 明彦
2. 発表標題 ラドンガス密封シリンジを利用した Rn-Atジェネレーターシステムの開発
3. 学会等名 2018日本放射化学会年会・放射化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 N. Yamada, Y. Shin, K. Kawasak, A. Yokoyama, T. Ida
2. 発表標題 Dissolved state of radon with cluster molecules of solvent
3. 学会等名 the 18th Radiochemical conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新 裕喜, 川崎 康平, 山田 記大, 横山 明彦, 鷲山 幸信, 西中 一朗
2. 発表標題 211Rn - 211At ジェネレーター開発のためのアスタチン溶媒抽出の研究
3. 学会等名 2017日本放射化学会年会 第61回放射化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Y. Shin, S. Ooe, K. Murakami, T. Taniguchi, E. Maeda, N. Yamada, K. Washiyama, A. Yokoyama, I. Nishinaka
2. 発表標題 Wet chemistry of radon and astatine for the development of a 211Rn/211At generator
3. 学会等名 10th International Symposium on Targeted Alpha Therapy (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuki SHIN, Akihiko YOKOYAMA, Shuta OOE, Kento MURAKAMI, Takumi TANIGUCHI, Eita MAEDA, Norihiro YAMADA, Kohshin WASHIYAMA, Ichiro NISHINAKA
2. 発表標題 Development of a $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ Generator Using a Wet Chemistry Approach for Targeted Alpha Therapy Applications
3. 学会等名 6th Asia-Pacific Symposium on Radiochemistry (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青井 景都, 新 裕貴, 川崎 康平, 東 美里, 鷲山 幸信, 西中 一朗, 羽場 宏光, 森 大輝, Yang Wang, 横山 明彦
2. 発表標題 Rn-211/At-211 ジェネレータシステムに必要な ^{207}Po 除去法の検討
3. 学会等名 日本放射化学会第63回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎 康平, 新 裕貴, 青井 景都, 東 美里, 鷲山 幸信, 西中 一朗, 横山 明彦
2. 発表標題 ラドンの気相回収法とイオン液体抽出によるRn-At ジェネレーターシステムの開発
3. 学会等名 日本放射化学会第63回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鷲山幸信
2. 発表標題 アルファ放射体を用いた標的アイソトープ治療(TRT)
3. 学会等名 日本医学物理学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohshin Washiyama
2. 発表標題 An effort to diagnostic and therapeutic nuclear medicine at Fukushima Medical University using two medical cyclotrons
3. 学会等名 International Symposium on Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR-2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohshin Washiyama
2. 発表標題 An effort to diagnostic and therapeutic nuclear medicine at Fukushima Medical University towards the clinical trials
3. 学会等名 KIRAMS International Symposium on Theranostics: Radioisotopes and Clinical Practice (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohshin Washiyama
2. 発表標題 Development and challenges of alpha-emitting radiopharmaceuticals
3. 学会等名 Korean Society of Radiopharmaceutical and Molecular Probes 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鷺山幸信
2. 発表標題 アルファ放射体を用いた内用療法への取り組み
3. 学会等名 日本核医学会分科会放射性薬品科学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山峻平, 横山 明彦, 西中 一朗, 鷺山 幸信, 川崎 康平, 青井 景都, 東 美里
2. 発表標題 TLC, IPを用いた液体中でのアスタチンの化学種同定
3. 学会等名 日本化学会近畿支部北陸地区研究発表会
4. 発表年 2019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	鷺山 幸信 (Washiyama Kohshin) (80313675)	福島県立医科大学・先端臨床研究センター・准教授 (21601)	