

令和元年6月18日現在

機関番号：82110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K04744

研究課題名(和文) 高速中性子を利用したがん治療用放射性同位元素Y-90の合成・分離・精製研究

研究課題名(英文) Production and Purification of Medical Radioisotope Y-90 with accelerator neutrons by deuterons

研究代表者

塚田 和明 (Tsukada, Kazuaki)

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 原子力科学研究所 先端基礎研究センター・研究主席

研究者番号：30343916

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：核医学用放射性同位体(RI)は、診断や治療のために医療現場で多く利用されている。本研究では、治療用RIとして最近利用されているが全量輸入に頼っているY-90について、加速器で得られる高速中性子を用いた合成方法の検討、分離・精製法の確立、副生成物及び不純物の同定、標識実験などによる評価研究を行った。その結果、重陽子12～40MeVなどにおけるZr-90(n,p)反応で生成するY-90の合成量と副生成物について評価し、また、精製・分離手法の最適化を行うと共に、Nb(n,α)反応を利用した合成研究を実施した。この結果、加速器中性子により合成したY-90を国内に供給することが可能であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核医学用放射性同位体(RI)は、高感度の診断や治療のために医療の現場で非常に多く使用されている。本研究では、治療用RIとして最近利用されているが全量輸入に頼っているY-90について、加速器で得られる高速中性子を用いた効率的な合成方法の検討、分離・精製法の確立、副生成物及び不純物の同定、標識実験などによる評価研究を行い、市場に供給されているY-90と比較することで、本手法を利用して国内で代替可能であるか評価した。特に、合成研究においては、既存の計算コードによる生成量や副生成物の評価、また、大量の試料照射における試料内での中性子の吸収・散乱などの影響など、計算コードとの精度の向上が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The medical use radioisotopes (RI) for diagnostic imaging studies and therapeutic applications accounts for the majority of applications. The radioactive isotope yttrium-90, all of which Japan imports, is used in targeted therapy of various cancers. A new system has been proposed for the generation of radioisotopes with accelerator neutrons by deuterons, especially the production of Y-90, which has been used for the nuclear medicine. Enriched Zr-90 and Nb samples were irradiated with neutrons, which were obtained by the C(d,n) using 12-40 MeV deuterons. Y-90 was successfully produced via the Zr-90(n,p) and/or Nb(n,α) reactions, and separated from the Zr target in this study. Especially, the chemical procedure for Zr/Y system was done within 6 hours, and the chemical yields was about 80%. This results established an important finding for the possibility of the domestic production and purification of Y-90 using the accelerator neutrons by deuterons in Japan.

研究分野：核・放射化学

キーワード：医療用RI合成 Y-90 加速器中性子 高速中性子 分離・精製研究 国内供給

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

2008年に国内承認された<sup>90</sup>Y標識抗体（ゼヴァリン®）は悪性リンパ腫の治療に顕著な効果を示し、がん治療を目的とした<sup>90</sup>Y標識抗体の開発が大きく進展した。<sup>90</sup>Yは2.7日と適度に長い半減期を有し、また2.3 MeVの非常に強いβ線を放出するため（図1）、悪性リンパ腫の治療に対する寛解率（延命）は80%と非常に高い効果を示している。しかし、現在の供給は全て輸入に頼っており、一回の治療にかかる治療費は数百万円程度必要としている（保険適応で患者の負担は少ない）。この主な経費は輸入される<sup>90</sup>Yであり、輸入による経費の削減や半減期が短いことによる輸送中の強度減衰など、国内での安価な供給の確保が期待されている。また、現在市販されている<sup>90</sup>Yは、核分裂生成物の<sup>90</sup>Sr（半減期：28.8年）からミルキングされた製品で有り、分離の際の混入（混入率： $<2.5 \times 10^{-6}$ ）が憂慮されている骨に蓄積しやすい<sup>90</sup>Srについて議論があるなど、<sup>90</sup>Srを利用しない合成方法の開発が必要である。



図1 <sup>90</sup>Yと親核<sup>90</sup>Srの壊変図式

2. 研究の目的

核医学用放射性同位体(RI)は、高感度の診断（癌、脳神経疾患、心疾患等）や治療のために医療の現場で非常に多く使用されている。本研究では、治療用RIとして最近利用されてきた<sup>90</sup>Y（半減期：2.7日）を、加速器で得られる高速中性子（数MeV以上、参考文献①②）を用いて①効率的な合成方法の検討、②分離・精製法の確立、③副生成物及び不純物の同定、④標識実験などによる評価研究を行い、現在、全量輸入で供給されている<sup>90</sup>Yと比較し、実用レベル（約数百kBq~1GBq）の大量製造・分離技術の確立を目指すとともに、本手法を用いた合成・分離等によって国内で代替可能であるか評価する。

3. 研究の方法

医療用RIの製造及び合成には、これまで主に、原子炉中性子あるいは加速器による荷電粒子が用いられてきた。本研究では高速中性子を利用する事で、原子炉と同様に荷電粒子では利用できない100g単位の照射試料を用いた大量合成を目指す。また、10

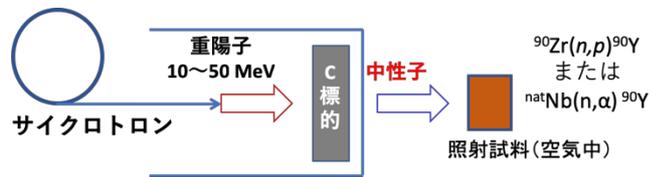


図2 照射の概略

MeVを超えるような高エネルギーの中性子は、(n, p)反応や(n, α)反応など多様な合成反応の利用が期待され、主に熱中性子を利用する原子炉では合成出来ない多様な反応を利用した放射性同位体の合成が可能である。最近、このような高速中性子による多様な反応に関して、計算コード等での予測精度が向上しているが、計算される副生成物の合成量などは、当然、計算に利用されるモデルに依存する。そのモデル精度を明らかにするためには、実際に合成し副生成物を含む様々な反応経路による多くの生成核種とその合成量を確認する必要がある。本研究では、JENDLなどの評価データを用いて、合成量を評価しつつその精度を実験的に検証する（参考文献③）。

具体的には、高速中性子の発生には、図2のように40 MeVの重陽子をグラファイトターゲット等に照射した際に発生する高速中性子を利用する。照射試料は空气中に配置し、中性子を利用するため、照射中の熱の発生が無いことなど、化学分離の際の発物質をそのまま照射出来る利点があり、化学分離にかかる時間の短縮が期待出来る。将来的には現在の加速器技術で製造可能なビーム量2 mAのサイクロトロン型加速器の利用を想定し研究を実施する（参考文献②）。この高速中性子を利用し、<sup>90</sup>Zr(n, p)反応および<sup>nat</sup>Nb(n, α)反応を利用し、想定可能な<sup>90</sup>Yの生成量の推定並びにそれぞれの合成手法に関して、最適な精製・分離手法の構築を目指す。最終的には100g程度の照射試料を有効に利用しつつ、医療用に利用可能な品質で、最大の合成量を得るための自動化を見据えた分離手法を開発し、将来的な実用レベル（数百~1GBq）の<sup>90</sup>Y製造に適用可能な製造システムを構築する。これにより、輸入に頼ってきた<sup>90</sup>Yの国産化はもとより、国際的にも原子炉の建設に比べ、安価な加速器を利用する<sup>90</sup>Yの利用可能性を示唆する基礎データを得る。

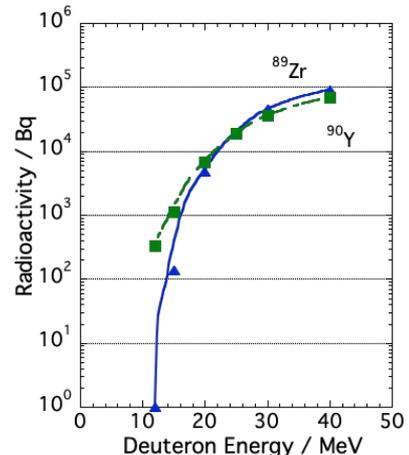


図2 <sup>90</sup>Yおよび<sup>89</sup>Zrの重陽子エネルギー依存性（重陽子200 nA, 0.2g試料, 5時間照射）

4. 研究成果

(1) <sup>90</sup>Zr(n, p)反応を用いた<sup>90</sup>Yの合成と分離手法開発

12~40MeVの重陽子をグラファイトターゲットに照射した際に発生する高速中性子を利用した<sup>90</sup>Zr(n, p)反応による<sup>90</sup>Yの合成を行った。合成研究は原子力機構タンデム加速器、量研機構TIARAサイクロトロン及び東北大学サイクロトロンを利用した。その結果、図2のように目的とする(n, p)反応による<sup>90</sup>Yの合成及び(n, 2n)

反応による  $^{89}\text{Zr}$  (半減期 78.4 時間) などの生成量並びにその励起関数を求めることが出来た。この結果から 40 MeV の重陽子を用いて、想定する最大の電流 (2 mA) において 10g 試料を 6 時間照射すると、最大 54 GBq (患者 1 人当たり 1 GBq が必要) を合成することが期待出来る。ただし、体積効果を加味するとその生成量は 1/5 程度となると考えられる (参考文献④)。本生成反応による副生成物としては、微量 ( $^{90}\text{Y}$  の約 1/1500) の  $^{88}\text{Y}$  (半減期 106.6 日) が認められた。これは寿命が長く放出する  $\gamma$  線エネルギーも高い (898 keV と 1836 keV) ため、実際に治療に使用する際には、既存の薬品における長半減期の  $^{90}\text{Sr}$  の影響と同様にその影響を考慮することが必要である。また、Be ターゲットを利用した合成研究では、高速中性子の発生が増加し (参考文献⑤)、グラファイトターゲットと比較して 1.8 倍の  $^{90}\text{Y}$  生成量を得ることが分かった。

次に、合成された  $^{90}\text{Y}$  をターゲット物質の  $^{90}\text{Zr}$  および副生成物の  $^{89}\text{Zr}$  から分離する化学分離システムの開発を行った。本手法開発においてで留意すべき点は、マクロ量のターゲット物質と主な副生成物である  $^{89}\text{Zr}$  の混入を、 $^{90}\text{Y}$  を薬剤として標識が可能なレベルまで減じることであり、更に採算性を考慮するため高価な濃縮  $^{90}\text{Zr}$  ターゲットの再利用が高い効率で可能であることである。そこで、分離手法の評価は、分離された  $^{90}\text{Y}$  試料が、市販薬として流通しているゼヴァリン®用  $^{90}\text{Y}$  に必要な放射化学的純度 (>95%) と化学的純度 (DTPA の標識率: 80%以上) で評価し、更に高い効率で  $^{90}\text{Y}$  及びターゲット物質の回収が可能であることとした。

その結果、陰・陽イオン交換手法を数段行う図 4 に示す手法が最も有効であり、この時の DTPA による標識率が 87% 以上、 $^{90}\text{Y}$  の回収率は 80% 以上、ターゲット物質の濃縮  $^{90}\text{Zr}$  の回収・再利用効率も 90% を得ることが出来た。また、本手法は、化学分離の出発物質そのまの化学形で空気中において照射可能なこと、最初に溶解してから溶液を追加する過程のみで分離工程が構成され、蒸発乾固などの時間を要する工程が無く自動化が容易であり、かつ作業時間の短縮につながるなど、6 時間程度での分離が可能であった。

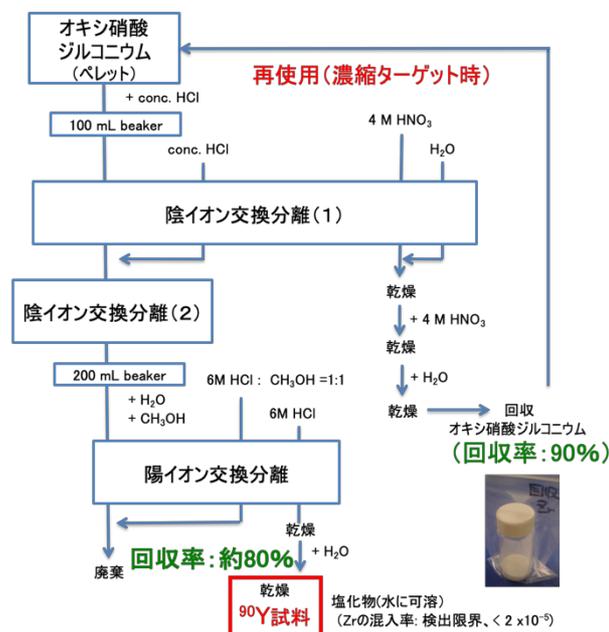
本研究では、最近、がん診断に利用されてきた PET の普及で、国内の病院に 100 以上設置されてきた小型ペビーサイクロトロン加速器による陽子ビーム (12~18 MeV、30~80  $\mu\text{A}$ ) を Be ターゲットに照射した際に発生する高速中性子による  $^{90}\text{Y}$  の合成量評価を行った。これにより、昼間に短半減期の PET 核種を合成すると想定した場合の夜間 10 時間を利用し、18 MeV 陽子を 70  $\mu\text{A}$  のビーム量で照射した際に発生する高速中性子を 10g の濃縮  $^{90}\text{Zr}$  の試料に照射した場合、約 1.0 GBq の  $^{90}\text{Y}$  が合成されると期待出来る事が明らかになった。この場合の、試料の体積効果を考慮すると生成量は約 1/2 になるが、夜間のみでも数日間照射することで、1 人の治療に必要な生成量に相当することから、 $^{90}\text{Y}$  を用いた治療に病院中に設置した小型サイクロトロンの利用も、将来的に可能であることが期待出来る。

## (2) $^{90}\text{Y}$ の合成

上記のような高速中性子を利用した合成では  $^{90}\text{Y}$  の合成に  $^{90}\text{Zr}$  の利用も有効である。この反応では天然の Nb ターゲットが利用出来るため、照射試料にコストが掛からないこと、更に Nb 試料の回収が不要なことが利点である。合成研究は上記と同様の加速器施設を利用して実施した。その結果、目的とする (n,  $\alpha$ ) 反応による  $^{90}\text{Y}$  の合成及び (n, 2n) 反応による  $^{92\text{m}}\text{Nb}$  (半減期 10.2 日) などの生成量並びにその励起関数を求めることが出来た。そして、40 MeV の重陽子を用い、上記と同様に想定する最大の電流 (2 mA) において 10g 試料を 6 時間照射することで、 $^{90}\text{Zr}$  (n, 2n) 反応とほぼ同様に、最大 45 GBq を合成することが期待出来る事が分かった。また、本生成反応による副生成物として影響がある  $^{88}\text{Y}$  が、 $^{90}\text{Zr}$  (n, 2n) 反応と比較して 10 倍量認められた。 $^{90}\text{Zr}$  (n, p) 反応より有利な点が多いが、精製・分離手法を検討した結果、Nb と Y の分離にフッ化水素酸を利用すること、化学的・放射化学的純度の問題など、現状では検討すべき点が多いことから、更なる研究開発が必要である。

## <引用文献>

- ① Nagai, et al., J. Phys. Soc. Jpn. 78, 113201 (2009).
- ② Nagai, et al., J. Phys. Soc. Jpn. 82, 064201 (2014).
- ③ Shibata, et al., J. Nucl. Sci. Technol. 48, 1 (2011).
- ④ Tsukada, et al., J. Phys. Soc. Jpn. 87, 043201 (2018).
- ⑤ Radivojevic et al., Nucl. Instrum. Meths. B183, 212 (2001).



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

- ① K. Tsukada, Y. Nagai, K. Hashimoto, M. Kawabata, F. Minato, H. Saeki, S. Motoishi, and M. Itoh, <sup>99</sup>Mo Yield Using Large Sample Mass of MoO<sub>3</sub> for Sustainable Production of <sup>99</sup>Mo, J. Phys. Soc. Jpn. 87, 043201-1-5 (2018). (査読有り)  
DOI: <https://doi.org/10.7566/JPSJ.87.043201>

〔学会発表〕 (計 5 件)

- ① 塚田和明 他、50MeV 重陽子照射で発生する高速中性子による医療用放射性核種の合成研究、2016 日本放射化学会年会、2016
- ② K. Tsukada 他、Medical use radioisotope production with accelerator neutrons by deuterons、第 9 回核・放射化学国際会議 (NRC9)、2016
- ③ K. Tsukada 他、Medical radioisotope production with accelerator neutrons by deuterons、環太平洋国際化学会議 (PACIFICHEM2015) (国際学会)、2015
- ④ 塚田和明 他、重陽子照射で発生する加速器中性子による医療用 <sup>90</sup>Y の合成・分離研究、2015 日本放射化学会年会、2015
- ⑤ 武田晋作、塚田和明 他 Be(p, n) 反応による高速中性子による医療用 <sup>90</sup>Y の合成研究、2015 日本放射化学会年会、2015

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。