

令和元年6月17日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10374

研究課題名(和文) がん治療を目指した重陽子照射で発生する高速中性子を用いたCu-67の新たな製造

研究課題名(英文) Novel production of Cu-67 for cancer therapy using fast neutrons generated by the irradiation of deuterons

研究代表者

橋本 和幸 (HASHIMOTO, Kazuyuki)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・高崎量子応用研究所 東海量子ビーム応用研究センター・上席研究員(定常)

研究者番号：80414530

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：Cu-67は、長年にわたりがん診断・治療用放射性核種として有望視されてきたが、その製造が難しく、利用は限定的であった。本課題では、加速器で発生させる高速中性子をZn-68に照射してCu-67を製造し、照射済み亜鉛からCu-67を分離・精製する方法として、熱分離法と3段階カラムクロマト分離法(陽イオン交換樹脂、キレート樹脂及び陰イオン交換樹脂)を組み合わせた手法を開発し、大量・迅速かつ高品質なCu-67の分離・精製システムの基盤技術を確立した。さらに、実用規模重陽子加速器(40 MeV, 2 mA重陽子)で製造するCu-67の比放射能は、陽子反応を利用した従来法に比べ数倍高いことを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果の学術的意義は、新しい放射性同位元素(RI)製造法である加速器中性子を利用した基礎研究の成果を踏まえ、量及び質、共に臨床応用に応えられる実用レベルのCu-67製造法システムの基盤技術を確立させた点にある。

Cu-67製造・分離システムの基盤技術の確立により、Cu-67の実用化及び国産化へ一歩近づいたと言える。今後、加速器の整備等を図ることにより研究に必要なCu-67の製造を可能にし、Cu-67を用いた放射性薬剤開発の速やかな進展に大きく寄与するとともに、医療用RI医薬品の多くが海外で開発されてきた中で、国産初の新規治療用放射性医薬品の開発に資する。

研究成果の概要(英文)：Copper-67 is an attractive radionuclide for cancer therapy, because of emissions of medium energy beta particle and gamma rays suitable for imaging. However, the use of Cu-67 in clinical research has been limited due to the difficulty in obtaining a sufficient amount of Cu-67. In this study, we have investigated the production of Cu-67 by the Zn-68(n,x)Cu-67 (x=n, p or d) reaction using fast neutrons from the nat-Be(d,n) or nat-C(d,n) reaction. The highly-purified Cu-67 was obtained from an irradiated Zn-68 oxide sample by the combination of dry thermochromatography and three wet column chromatography (cation exchange resin, chelate resin and anion exchange resin). Furthermore, it was estimated that the specific radioactivity of Cu-67 produced with an accelerator capable of 40 MeV, 2 mA deuteron beams is quite higher than that produced so far with a proton beams.

研究分野：放射性同位元素の製造及びその利用

キーワード：RI製造 加速器 中性子 がん治療 銅67 核医学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新たながん治療を可能にする ^{67}Cu

わが国において、がんは死因の第1位を占め、年間約30万人以上がなくなっている。こうしたことから、「がん対策基本法」にも、革新的ながんの予防、診断及び治療に関する研究の推進等が謳われており、効果的な治療法の開発は喫緊の課題である。

今回、着目している ^{67}Cu (銅) を使用したがん治療は、RI 内用療法と呼ばれ、臓器の機能や形態をそのまま温存した治療が行えるため患者の負担が少ない優しい治療法である。さらに、RI 内用療法では、投与する RI 薬剤が、自らががん細胞を目指して進み、細胞致死効果を持つ線のがん細胞に照射するため、がん細胞が全身の臓器・組織に転移・散在し、粒子線等を用いた外部放射線治療が困難な場合でも、有効な治療が行える。現在、わが国では、 ^{90}Y (イットリウム) が血液がん (悪性リンパ腫) の治療薬として実用化されており、優れた治療効果を示している。このように、RI 内用療法は新しい治療法としてその有用性が認められているものの、まだ特定のがんに限られており、新たな RI 薬剤の開発が必須であり、そのために有用な RI の製造・分離技術の開発が求められている。

^{67}Cu は、62 時間の半減期を有し、がん細胞を致死させるに適した β 線を放出すると共に、 ^{90}Y にはない画像化に適した γ 線を放出することから、その利用が可能になれば、画像診断を行いつつ、直径 1-5 mm 程度の微小がんの治療が可能となる。さらに、 ^{90}Y に比べて、 β 線のエネルギーが低いため、正常組織へのダメージを最小限に抑えながら、治療が可能と考えられる。

従来の ^{67}Cu 製造法と課題

^{67}Cu の製造には、亜鉛 (Zn) に、50~100 MeV の高エネルギー陽子を照射する反応がこれまでのところ最適であると考えられている (文献 1,2)。しかしながら、この方法には以下に示す二つの問題点がある。陽子は、試料中ですぐにエネルギーを失ってしまうので、試料を増やしても大量製造に結びつかない、高エネルギーガンマ線を放出し、 ^{67}Cu と分離できない ^{64}Cu (半減期: 12.7 時間) を副生成物として約 10 倍量生成 (文献 3) する。そのため、 ^{64}Cu を減衰させる必要があるが、 ^{67}Cu 強度も落ちてしまう。例えば、 ^{64}Cu を 1.0% 以下 (核医学診療時の副生成物混入量基準: 0.001~1.0% 以下) まで減衰させると、 ^{67}Cu の強度は生成直後の 17% 以下まで減ってしまう。

以上のように、従来の製造手法では、臨床応用に十分な量と質を満たされず、新しい製造法を開発することが「長年の課題」である。

[参考文献]

- 1) R. Schwarzbach *et al.*, Appl. Radiat. Isot., 46, 329 (1995).
- 2) D. G. Medvedev *et al.*, Appl. Radiat. Isot., 70, 423 (2012).
- 3) N. Sato *et al.*, J. Phys. Soc. Jpn. 83 (2014) 073201.

2. 研究の目的

加速器中性子を用いた RI 製造法の利点は、加速器中性子は透過力が強く、また試料の温度を上げないため、溶解を伴わずに大気中で大量の試料に照射できることから、実用化レベルの大量 RI の製造が可能であること、副生成 RI が少ないこと、である。そこで、本研究では、加速器中性子を利用して製造した ^{67}Cu の実用化を目指し、基礎研究で得られた高純度 ^{67}Cu 分離精製技術を発展させ、既存の加速器施設における照射試料 ZnO の最大化による製造限界量を明らかにすると共に、 ^{67}Cu 標識低分子化合物を用いた RI 内用療法の臨床的有用性を基礎的に評価し、 ^{67}Cu 製造システムの基盤技術を完成させることを目的とする。

3. 研究の方法

^{67}Cu 大量製造研究

基礎研究で分離手法を確立した 5 g ZnO 試料を既存の加速器施設の典型的なビーム条件 (重陽子 2 μA , 10 時間照射) で照射した場合、 ^{67}Cu の生成量は 20 MBq ほどであり、マウスを用

いた治療実験に必要な放射エネルギー (100 MBq 以上) には足りない。そこで、本研究課題では、まず、照射試料 ZnO の最大化として、既存の加速器施設において動物実験が可能な放射エネルギーの ^{67}Cu を製造するために必要な ZnO 試料量 (基礎研究時の 5 倍以上 (30 g)) に対応する分離法を確立するために、基礎研究で開発した基本分離法、Cu 分離専用を開発された新たな固相抽出剤を用いた分離法を比較検討する。

次に、照射試料 (ZnO) の更なる増量化 (~100 g) を図るため、熱分離法による ^{67}Cu 分離試験を実施し、上述した分離システムの組合せにより分離時間の短縮化を図り、 ^{67}Cu 大量製造システムの基盤技術を完成させる。

^{67}Cu の薬剤研究

^{67}Cu 標識薬剤を用いたがん治療についての基礎検討として、神経内分泌腫瘍を標的とする新規 somatostatin 誘導体 (ToDBTTATE) を設計、合成し、放射性 Cu 標識体を用いてその腫瘍集積性について検討する。

4. 研究成果

^{67}Cu 大量製造研究

まず、従来から検討してきたキレート樹脂カラム法及び陰イオン交換樹脂カラム法を組み合わせた基本分離法と Cu 分離専用を開発された固相抽出剤 (Cu Resin) を用いた分離法を比較検討した。その結果、両手法とも、放射性核種純度が高い分離が可能であることが認められたが、Cu Resin を用いた場合のモデル化合物 (DOTA) への標識率が基本分離法の結果より低く、DOTA 標識を阻害する不純物が多く存在していることが示唆された。そのため、キレート樹脂カラム法及び陰イオン交換樹脂カラム法を組み合わせた分離法を採用することとした。

実用化を目指す次のステップとして、副生成 RI (^{65}Ni , ^{67}Ga 等) を新たに分離する高純度化手法及び大量製造化のための ZnO 試料増量 (基本分離法の 5 倍以上) に対応した分離・精製法を検討した。基本分離法において、陰イオン交換樹脂カラムのサイズアップを図ることにより ^{65}Ni の分離を、陽イオン交換樹脂カラムを追加することにより ^{67}Ga を分離できることを確認した。さらに、33 g ZnO 試料を用いた分離挙動を調べた結果、上記改良分離法により、Cu と Zn の分離は良好であった。また、DOTA 標識実験においても高い標識率を得ることができ、標識を阻害する新たな不純物の混入も認められず、より高純度の ^{67}Cu を製造する方法を確立した。得られた加速器中性子製 ^{67}Cu を用いて、 ^{67}Cu そのものの担癌マウス分布実験を実施し、Cu イオンが大腸がんへ集積することを明らかにした。

次に、有用性が認められた 3 段階カラムクロマト分離法によって得られた ^{67}Cu 溶液中の Cu の全化学量を Cu との反応性に富む DOTA 標識法により求め、応用面で重要な指標となる ^{67}Cu の比放射能 (Cu の全化学量に対する ^{67}Cu の放射エネルギー) を評価した。その結果、実用規模重陽子加速器 (40 MeV, 2 mA) で製造する ^{67}Cu の比放射能は、陽子反応を利用した従来法で製造された ^{67}Cu に比べて数倍高いことが認められた。また、今後取扱う放射エネルギーが増大した場合、分離装置の遠隔操作が必要となるため、装置内の流路切り替えに使用している手動式コックを電磁弁に変更するための装置を試作し、電磁弁を利用した場合の溶液の流れなど、基本的な動作を確認した。

さらに、大量ターゲットの分離可能性を有する Cu-Zn 熱分離法の検討を開始した。石英製真空容器、管状電気炉、冷却塔、ポンプからなる熱分離装置を製作し、Zn の昇華に必要な熱分離条件 (加熱温度、時間) を決定した。その結果、99% 以上の Zn 金属は、90 分以下の加熱で昇華されたが、90% 以上の ^{67}Cu は昇華されず試験管内に残り、粗分離法としての Zn-Cu 熱分離法の有用性を確認できた。次に、試験管内に残った少量の Zn と ^{67}Cu を塩酸で回収し、小スケールのキレート樹脂カラム及び陰イオン交換樹脂カラムを使用して、高純度 ^{67}Cu を分離回収した結果、 ^{67}Cu の全回収率は 80% 以上であった。さらに、得られた ^{67}Cu 溶液中を使用して DOTA 標識を行った結果、純度も高いことを確認した。以上の結果、熱分離法とカラムクロマト分離法を組み合わせた本 Zn-Cu 分離法は、大量・迅速かつ高純度 ^{67}Cu 分離精製法として有

用であることを明らかにし、加速器中性子による ^{67}Cu 製造システムの基盤技術として確立した。

^{67}Cu 標識研究

本研究では、 ^{90}Y に比べ大量投与が可能な ^{67}Cu に着目し、その臨床的有用性の評価を目的として、 ^{67}Cu 標識薬剤を用いたがん治療についての基礎検討を計画した。今回、神経内分泌腫瘍を標的とする新規 somatostatin 誘導体 (ToDBTTATE) を設計、合成した。まず、非放射性 Cu を配位させた複合体による物性評価では、脂溶性、タンパク結合率ともに良好な結果を示した。次に、放射性 Cu 標識体を用いてその腫瘍集積性について検討した。ラット膵外分泌腺癌 AR42J 細胞を移入した担がんモデルマウスに、PET 核種である ^{64}Cu で標識した ^{64}Cu -ToDBTTATE を投与し、臓器摘出法および PET 撮像法により体内動態を評価した。その結果、 ^{64}Cu -ToDBTTATE は投与初期から時間経過とともに腫瘍に集積し、投与 20 時間後には AR42J 腫瘍の明瞭な画像を得ることができた。以上の結果を基に、今後 ^{67}Cu 標識体を合成し、動物実験等でのがん治療薬としての有効性を基礎的に検討していく。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

Yumi Sugo, Kazuyuki Hashimoto, Masako Kawabata, Hideya Saeki, Shunichi Sato, Kazuaki Tsukada, Yasuki Nagai, “Application of ^{67}Cu Produced by $^{68}\text{Zn}(n,np+d)^{67}\text{Cu}$ to Biodistribution Study in Tumor-Bearing Mice”, J. Phys. Soc. Jpn. 86, 023201-1 (2017). (査読 : 有) DOI: <https://doi.org/10.7566/JPSJ.86.023201>

[学会発表] (計 8 件)

太田 朗生、川端 方子、本石 章司、佐伯 秀也、橋本 和幸、塚田 和明、初川 雄一、永井 泰樹、「熱分離法を用いたがん治療用 ^{67}Cu 製造分離法の開発」、2018 日本放射化学会年会・第 62 回放射化学討論会 (2018)

Yasuki Nagai, Kazuyuki Hashimoto, Masako Kawabata, Kazuaki Tsukada, Yuichi Hatsukawa, Yumi Sugo, Yuto Nakahara, Hideya Saeki, Shoji Motoishi, “Quality control tests of ^{99m}Tc -radiopharmaceuticals, biodistribution of $^{67}\text{CuCl}_2$ in mice, and accelerator neutrons”, Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI 2018).

Yasuki Nagai, Kazuyuki Hashimoto, Masako Kawabata, Kazuaki Tsukada, Yuichi Hatsukawa, Yumi Sugo, Hideya Saeki, Shoji Motoishi, Futoshi Minato, “Productions of ^{99}Mo and ^{67}Cu using accelerator neutrons for domestic use”, Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM 2018).

橋本 和幸、川端 方子、佐伯 秀也、佐藤 俊一、塚田 和明、須郷 由美、永井 泰樹、初川 雄一、石岡 典子、「重陽子照射で発生する加速器中性子によって製造するがん治療用 ^{67}Cu の比放射能評価」、2017 日本放射化学会年会・第 61 回放射化学討論会 (2017)

藤澤 豊、飯田 靖彦、「神経内分泌腫瘍診断 / 治療薬開発における新規非天然アミノ酸 ATSMaa を用いた somatostatin 誘導体の物性最適化」、日本薬学会第 138 年会 (2018)

橋本 和幸、川端 方子、佐伯 秀也、佐藤 俊一、塚田 和明、須郷 由美、永井 泰樹、初川 雄一、渡辺 智、石岡 典子、「重陽子照射で発生する加速器中性子によって製造するがん治療用 ^{67}Cu の高純度化に関する検討」、2016 日本放射化学会年会・第 60 回放射化学討論会 (2016)

塚田 和明、橋本 和幸、初川 雄一、川端 方子、佐伯 秀也、湊 太志、岩本 信之、永井 泰樹、須郷 由美、渡辺 智、石岡 典子、「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・第 60 回放射化学討論会 (2016)

Kazuaki Tsukada, Satoshi Watanabe, Noriko Ishioka, Yuichi Hatsukawa, Kazuyuki

Hashimoto, Yumi Sugo, Nozomi Sato, Tadahiro Kin, Masako Kawabata, Hideya Saeki, Yasuki. Nagai, "Medical use radioisotope production with accelerator neutrons by deuterons", The 9th International Conference on Nuclear and Radiochemistry (NRC9) (2016).

〔その他〕

プレス発表

がん診断と治療の両方に適した放射性銅 67 の大量・高品質製造法の開発に成功
- 加速器で作る中性子が新たな診断・治療薬開発に道を拓く -
量研機構プレスリリース 2016 年 12 月 28 日

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：飯田 靖彦
ローマ字氏名：IIDA Yasuhiko
所属研究機関名：鈴鹿医療科学大学
部局名：薬学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：6025245

(2)研究協力者

研究協力者氏名：永井 泰樹
ローマ字氏名：NAGAI Yasuki
研究協力者氏名：塚田 和明
ローマ字氏名：TSUKADA Kazuaki
研究協力者氏名：須郷 由美
ローマ字氏名：SUGO Yumi
研究協力者氏名：川端 方子
ローマ字氏名：KAWABATA Masako
研究協力者氏名：佐伯 秀也
ローマ字氏名：SAEKI Hideya
研究協力者氏名：太田 朗生
ローマ字氏名：OHTA Akio
研究協力者氏名：本石 章司
ローマ字氏名：MOTOISHI Shoji
研究協力者氏名：佐藤 俊一
ローマ字氏名：SATO Shunichi
研究協力者氏名：藤澤 豊
ローマ字氏名：FUJISAWA Yutaka