

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10384

研究課題名(和文) 内照射治療研究に資する放射性金属核種の遠隔製造

研究課題名(英文) Remote production of metallic radionuclides for internal radiotherapy

研究代表者

永津 弘太郎 (Nagatsu, Kotaro)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 先進核医学基盤研究部・研究統括(定常)

研究者番号：30531529

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)：Ra-226をターゲット物質として利用し、アルファ線治療薬原料となるAc-225の製造を試みた。Raを炭酸塩として沈殿させる方法、並びにRaイオンを電着によって固定化・ターゲット化する両方法の開発を行い、いずれの方法でもRaの照射を可能とし、Ac-225を得ることが出来た。特に後者の方法は、照射野に限定して遠隔的にRaの固定化が可能になるため、将来的なAc-225の遠隔製造に適した手法と考えられ、例えば400 $\mu$ g ( $\mu$ Ci) のRa-226を陽子18 MeV, 20 $\mu$ A, 3時間照射を行うとき、照射終了時換算で12 $\mu$ CiのAc-225を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Ac-225は放射線治療薬として高い治療効果を望むことが可能なアルファ線源として世界的に注目され、利用要望が高まっている。一方で、その供給体制は現在、Th-229の減衰による天然製法に限られており、需要が供給を上回っている。本研究では加速器を利用して、人工的にAc-225を製造する手法を開発したことから、今後のAc-225供給、及び関連するアルファ線源標識放射線治療薬の開発を加速させる期待が持たれる。また、本研究で原料として利用したRa-226はいわゆる長寿命廃棄線源に該当し、産業的・社会的な利用方法が無かった。本研究成果を通じて、当該廃棄線源を社会的に有用な形で還元出来るものと考えている。

研究成果の概要(英文)：A feasibility study on the production of Ac-225 from a Ra-226 target was performed. In this study, two methods for the target preparation, i.e., (1) sedimentation of RaCO<sub>3</sub> with carrier, and (2) electro-deposition of Ra onto the surface of target chamber, were developed. Both methods showed successful results in activation of Ra target; the later method, which can solidify the Ra at the limited area of beam-striking spot, seems to be favorable for assembling a remote system, in particular. For example, decay corrected activity of 12 $\mu$ Ci of Ac-225 was obtained by activation of 400 $\mu$ g ( $\mu$ Ci) of Ra-226 by 18 MeV protons at 20 $\mu$ A for 3 h.

研究分野：放射性核種の製造と利用

キーワード：核医学治療 アルファ線標的アイソトープ治療 アクチニウム225 ラジウム226 ターゲット 核反応  
放射性医薬品 放射線治療薬

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

古くは I-131 ヨードカプセル、近年では Y-90 標識抗体や Lu-177 標識ペプチド等に代表される放射性治療薬剤に関する研究開発気運が高まりを見せている。細胞障害性、即ち、治療効果は標識薬剤から放出される放射線によってもたらされるが、生物学的効果比 (Relative biological effectiveness, RBE) の高さから、昨今ではアルファ線の利用について精力的に検討が行われている。壊変によって放出される概ね 5-8 MeV のエネルギーを持ったアルファ線は、数 10  $\mu\text{m}$  と極めて短い組織内飛程を持つため、目的組織へ特異的に薬物送達が出来れば、エネルギーの効果的な付与によって集中的にがん組織の焼灼を期待出来る。同目的で利用されるベータ線放出核種の例と比較すると、その飛程 (およそ 1-10 mm) は目的外の周辺正常組織にも到達しやすく、望まない照射に起因する副次的影響を抑える検討を要することも少なくない。ベータ線治療薬は現在の内照射治療薬を意味することとほぼ同義であり、今後も主役としての働きを担うことに疑いは無いが、上述の通り、アルファ線による理想的・魅力的な治療効果が期待される以上、当該前臨床・臨床研究がこれから積極的に推進されることは容易に想像出来る。実際、アルファ線放出核種は、従前の診断・治療核種 ( $\text{EC}/\beta^+$ ,  $\beta^-$ ) とは異なる取扱いや品質評価等が求められるものの、2016年6月に骨転移治療を目的とするラジウム Ra-223 ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ) が保険収載される等、アルファ線治療薬の実用化は着々と進行している。

上述する医学的側面とは別に、申請者がアルファ線放出核種を治療主体として選択する理由の一つに、いくつかの当該核種は加速器 (荷電粒子) を利用して製造出来ることが挙げられる。加速器による核種製造では診断用途の中性子欠損核 ( $\text{EC}/\beta^+$  崩壊核) が主生成物となりやすく、治療核種として一般的なベータ線放出核種 (中性子過剰核) の製造は極めて非効率な試みと表現できる。特に治療目的では大量の放射能 (ベータ線源 1 投与あたり 50 mCi 等) が要求されるため、いわゆる実用量を定常的に得るためには、解決すべき物理的・工学的課題が非常に多い。一方のアルファ線放出核種は、RBE の高さが示すとおり、単位放射能あたりの治療効果がベータ線のそれよりも高く、例えば Ac-225 の投与例として、ヒト単回 200  $\mu\text{Ci}$  等がプロトコルとして提示されている。従って、アルファ線源を治療の主体においた場合、多少の製造効率の低さを補償できる期待が持たれる。

これら医学・物理的視点から、申請者はまず  $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)$  反応を利用したアスタチン At-211 ( $\text{EC}+\alpha$ ,  $T_{1/2}=7.2$  h) の効率的な製造法を確立した (Nagatsu K. *et al. Appl. Radiat. Isot.* 94(2014))。本成果及びヨード類似のハロゲン標識法の応用によって現在、アルファ線放出標識化合物の創生及び前臨床研究が可能となっている。これに呼応する形で、抗体やペプチド等の高分子標識に汎用される治療用金属核種の製造と応用を考えた場合、本申請で検討するアクチニウム Ac-225 が候補核種の一つとなる。Ac-225 は小型加速器 ( $E_p \leq 20$  MeV) を用いて、 $^{226}\text{Ra}(p, 2n)$  反応で製造出来ることが報告されている (Apostolidis *et al. Appl. Radiat. Isot.* 62 (2005))。即ち、アルファ粒子を加速するために大型加速器を要する At-211 製造と比較すると、本研究・製造対象である Ac-225 は、施設設備費に相当するコストを大幅に軽減できる利点がある。また、Ac-225 の配位子には、核医学で汎用される DOTA 等を利用出来ることのほか、既に優れた治療効果が確認されていること (Kratochwil *et al. J Nucl Med.* (2016) DOI 10.2967/jnumed.116.178673) などから、Ac-225 には多くの魅力があることを理解できる。しかし、応用面での期待感とは裏腹に、現在市場に流通する Ac-225 の製造拠点は世界に 3 施設しかなく、約 2 g (450 mCi) のトリウム Th-229 ( $\alpha$ ,  $T_{1/2}=7340$  y) に由来する子孫核種 (Th-229  $\rightarrow$  Ra-225 (14.9 d)  $\rightarrow$  Ac-225) が全供給源と言われている (Idaho National Laboratory (2006), <http://www4vip.inl.gov/factsheets/docs/matt.pdf>)。計算上、Th-229 の崩壊によって得られる Ac-225 は約 1 ヶ月で 50% の飽和率に値することから、1 ヶ月当たりの Ac-225 総供給量は 200 mCi 程度と見積もることが出来る。前述の通り、世界的に Ac-225 を利用した研究が推進される状況において、本供給量では需給バランスに不均衡を生じる恐れがあると共に、限られた供給源からの出荷は、いわゆる Mo-99/Tc-99m クライシス同様の供給危機を起こす原因にもなりうる懸念される。さらに Th は核燃料 (原料) 物質としての規制を受けるため、我が国が Th/Ac ジェネレータを保有・活用する計画は現実的と言えない。従って、加速器を利用した Ac-225 の代替製法とその供給は、At-211 と同等、あるいはそれ以上に、内照射療法研究を推進する研究基盤になりうるものと考え、本申請に至った。我が国の核医学が独立して安定した発展を遂げるためにも、利用価値の高い核種を自国で製造出来る体制を整える必要性は明らかであり、本申請課題は核医学の医療保障体制構築に資するものと確信する。

### 2. 研究の目的

$^{226}\text{Ra}(p, 2n)^{225}\text{Ac}$  反応によって得られる Ac-225 の収率及び核種純度等の一次的な製造結果を評価すると共に、前臨床・臨床用途に供するための実践的な Ac-225 精製法を確立する。具体的な一連の開発・評価項目、即ち (1) ターゲット Ra-226 の準備、(2) 照射、(3) 回収、(4) 分離精製、(5) 品質評価のうち、(1)-(4) について可能な限り遠隔化された製造系の構築を目標とする。

本研究課題は、Ra-226 をターゲット物質に選択し、医学利用可能な高品位 Ac-225 製造法を確立する点に特徴がある。特にターゲット物質の Ra-226、その娘核種であるラドン Rn-222 に起因する汚染や被ばくのリスクを低減させる閉鎖・遠隔系での実践的な製造法は報告されておらず、申請者が独自に開発を行ってきた垂直照射法 (Nagatsu K. *et al. Appl. Radiat. Isot.* 69 (2011)) と組み合わせることで従来には無い理想的な核種製造システムを構築できるものと考えている。

また、現在の我が国の核種供給基盤の脆弱性、即ち、治療用核種の全量を輸入に依存する体制に鑑みれば、加速器によるアルファ核種製造への投資は今後の我が国の核医学、特に内照射療法研究を支える基盤技術の形成に大いに役立つものと考えらる。

さらに本申請課題で利用する Ra-226 は、いわゆる湧き出し線源の対象となった例がある通り、利用価値を提示されずに廃棄同等の長期保管がなされる等、社会的にも面倒なものとして扱われている。本 Ra-226 の価値・再利用法を、本研究によって提供することが出来れば、ネガティブな印象を与えやすい放射能・放射線に対する一般の理解を改められる、そのような期待も持ちたい。放射線科学に関して、社会に少しでも受け入れられる側面を提示することも本研究の一つの目的である。

### 3. 研究の方法

上記目的(1)及び(2)と並び、Ra-226 から Ac-225 を製造する可能性の評価を行うため、最も単純な試行が可能な方法、即ち、粉末状の Ra を照射可能な垂直照射法を採用した。具体的には、Ra-226 溶液に炭酸塩及び沈殿促進のためのキャリア ( $^{40}\text{CaCO}_3$ ) を添加し、析出する  $\text{RaCO}_3$  を多孔質セラミック SiC 上に堆積させた【図 1, 2】。本 SiC ディスクは耐熱性・耐ビーム性に優れるため、堆積させた Ra 試料をそのまま照射に供することが可能な利便性を有する【図 3】。

陽子ビーム 18 MeV, 3  $\mu\text{A}$ , 3 時間の照射後【図 4】、 $\text{RaCO}_3$  を 1 M 塩酸に溶解し、粗製 Ac/Ra 溶液を得た。当該溶液に濃アンモニア水を添加し、pH 9-10 に調製後、市販される 0.22  $\mu\text{m}$  の滅菌フィルタへ通過させ、 $^{225}\text{Ac}$  コロイドをフィルタ上に捕集した。このとき、大部分の  $\text{Ra}^{++}$  はフィルタとの相互作用を示さず、次回利用のための Ra 回収槽へ回収した。続いて、フィルタに捕集した Ac を 4 M 硝酸で溶出すると共に、Ac に対して選択性を有する機能性樹脂 (DGA レジン) に、当該溶出液を導いた。ここで、僅かに混入する Ra を除くために樹脂を硝酸で洗浄後、希薄硝酸で Ac を溶出した。得られた Ac 溶液を Cl-型陰イオン交換樹脂へ通過させ、イオン変換を行った後、蒸散・再溶解させることで最終製品  $\text{AcCl}_3$  溶液を得た。

上述した方法のうち、Ra ターゲットの調製及び照射容器については、Ac 製造可能性の評価を主目的としており、遠隔化や自動化について考慮されていない。実際、析出物・固形物は、遠隔機器の機能主体であるバルブ類に対する第一の故障要因であり、本方式に基づいた遠隔化は安定稼働に大きな不安を残す。従って、本研究計画について発展的な見直しを行い、試料の流動性を保ったまま目的箇所 (照射野) で Ra を固定化することを目標に定め、電着による Ra ターゲットの調製が可能となるセットアップの設計と実評価を行った。

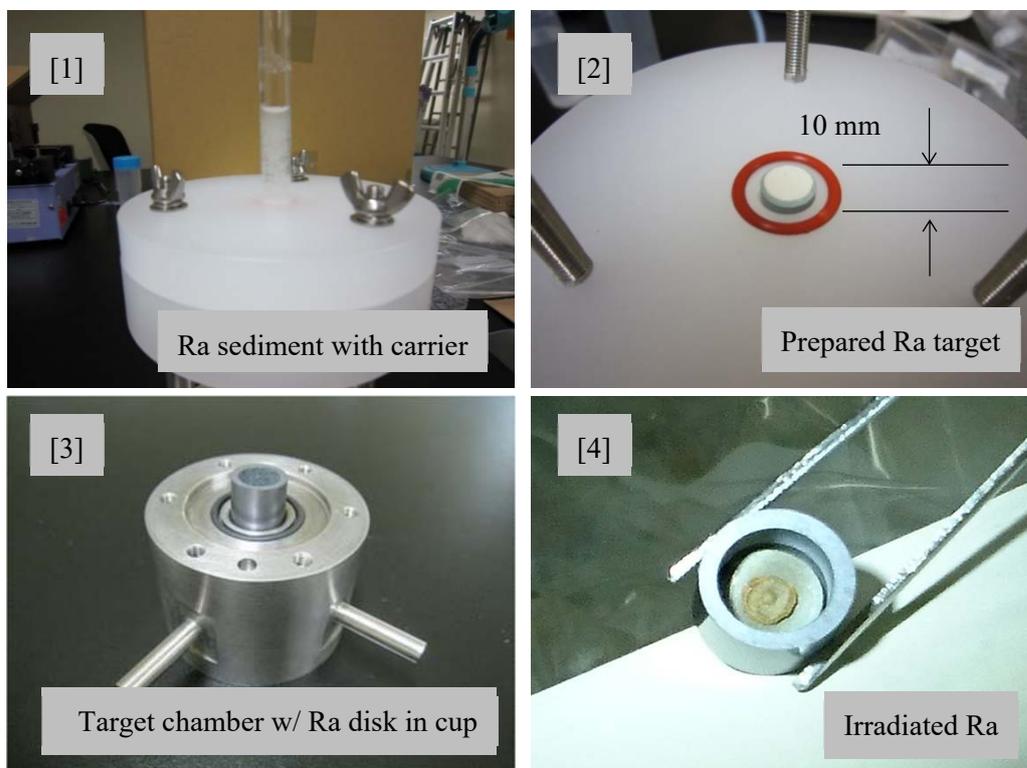


図 1 Ra-226 炭酸塩沈殿形成装置 / 図 2 調製した  $^{226}\text{RaCO}_3$  堆積ターゲット  
図 3 ターゲット容器 (カップ内に Ra ディスクが入る) / 図 4 照射後の Ra ターゲット

Ra を含む電解液として酢酸アンモニウム緩衝液を利用することで、電解液の配管移送、並びに Ra 正塩である  $\text{RaCl}_2$  を利用した電着が可能となった【図 5, 6】。酸・アルカリに対する耐腐食性と高冷却効率を両立させたターゲット容器は、可能な限り安価な製作コストで実現させる

べく Ag を主材に選び、試料接触面に限り Au を熱間等方圧加圧法にて Ag と融和させる工法で製作した。本法で Ra を固定化する場合、沈殿法で必要となるキャリア Ca の添加が不要になることから、いわゆる副生成物の発生問題も同時に解決出来る期待がある。また、照射後の Ac/Ra 分離精製は、従来法を応用できるため、ターゲット製法の変更起因する品質等への影響は無視出来た。

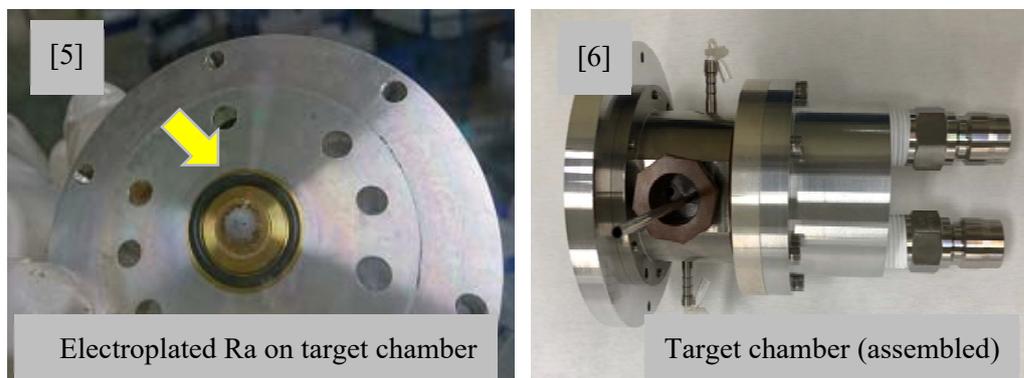


図5 電着・固定化した  $^{226}\text{Ra}$  (このまま照射に供する) / 図6 ターゲット容器全体像

#### 4. 研究成果

##### (1) 沈殿法による Ra ターゲットの調製及び Ac-225 の製造

およそ  $500 \mu\text{Ci}$  (=  $500 \mu\text{g}$ ) に相当する Ra-226 を含む炭酸塩 (キャリア  $^{40}\text{Ca}$  を約  $10 \text{ mg}$  含む) を照射することにより、およそ  $5 \mu\text{Ci}$  の Ac-225 を得ることに成功した。本研究では、放射性物質かつ堆積物をターゲットとして利用しているため、ビームエネルギーの減弱を評価出来るような厚みの管理が出来なかった。従って、励起関数測定に準ずる、各生成物の断面積や厳密な生成率等を導くことは出来なかったものの、Ra-226 の準備量 (放射能) に対し、 $3 \mu\text{A}$ ,  $3 \text{ h}$  の照射条件で、およそ  $1/100$  の放射能 (照射終了時) に相当する Ac-225 が得られることを確認した。また、Ac-225 と共に、Ac-226 ( $^{226}\text{Ra}(\text{p},\text{n})^{226}\text{Ac}$ ,  $E_{\text{TH}} = 1.43 \text{ MeV}$ ,  $T_{1/2} = 29.4 \text{ h}$ ) と Ac-224 ( $^{226}\text{Ra}(\text{p},3\text{n})^{224}\text{Ac}$ ,  $E_{\text{TH}} = 13.55 \text{ MeV}$ ,  $T_{1/2} = 2.8 \text{ h}$ ) 等の生成を認めた【図7】。いずれも本照射条件下では生成が予測されるものであった。半減期の違いから、試料を冷却することによって Ac-225 ( $T_{1/2} = 10 \text{ d}$ ) の放射核種純度を高めることが可能であった。また、La-135 (EC,  $T_{1/2} = 19.5 \text{ h}$ ) に由来するガンマ線を認めたことから、入手した Ra-226 (いわゆる廃線源) にキャリア Ba が含まれていたことが示唆された。La-135 の半減期は比較的短時間であることから、副生成 Ac 同様、冷却によってその混入の影響を減弱出来る。一方で、故意に添加した濃縮同位体  $^{40}\text{Ca}$  に由来すると考えられる放射性 Sc の存在は認められなかった。質量数 40 前後の Sc は全て、秒単位の半減期を有するため、本製造系におけるキャリアとして利便性に優れる選択であることを確認した。

##### (2) 電着法による Ra ターゲットの調製及び Ac-225 の製造

電着による Ra の固定化は、いわゆる環境試料 (土壌、海水等) の Ra を濃縮する際に有効な手法として、古くから検討がなされている。多くの手法で定量的な Ra 濃縮・固定化が可能と報告されているが、当該環境試料中の Ra は微量であり、一般的には  $\text{ng}$  ( $\text{nCi}$ ) や  $\text{pg}$  ( $\text{pCi}$ ) オーダーである。一方、本研究では Ra をターゲット物質として利用するため、数百  $\mu\text{g}$  ( $\mu\text{Ci}$ ) から数  $\text{mg}$  ( $\text{mCi}$ ) オーダーの準備量が求められる。従って、定量的な電着効率よりも、一定以上の効率を短時間で実現出来ることが、より重要かつ実践的と考えた。また、Ra は入手と取扱い総量に厳しい制限があるため、単純な化学形を維持し、リサイクルモードを循環しやすい系の構築を目指した。この結果、Ra 正塩 ( $\text{RaCl}_2$ ) を酢酸アンモニウム緩衝液に溶解し、 $10 \text{ Hz}$  のパルス直流  $0.1 \text{ A}$  を 3 時間印加することで、定常的に 8 割以上の効率で Ra をカソード (陰極) 表層へ固定化することに成功した【図5】。

本カソードはターゲット容器の一部を構成するものであり、電着した Ra をそのまま照射に供すること、また、ビーム供給上流側に向かって凸となるコーン形状にて設計した。自ずと先端部とアノード (陽極, Pt 棒) 間の距離が最短となるため、コーン先端付近、即ち、ビーム粒子が相対的に密な中心領域へ効率よく Ra を固定化することが可能になった。またコーン表面は入射ビームに対して傾斜しているため、照射時のターゲット物質の有効厚みを傾斜に応じて増加させることが可能になる。本設計ではコーン角度を  $90$  度にしたため、ターゲットの有効厚みとして最大  $1.4$  倍になることが期待される。これら設計上の特徴を組合せることにより、Ra 使用量を抑えつつ、製造量の増加を望むことが可能となった。さらに、カソードを兼ねるビーム照射面を

Au-Ag 接合によって製作したことにより、熱障壁をほぼ無視出来る効果的な冷却が期待され、ビーム強度の増加にも対応出来た。一例として、約 400  $\mu\text{g}$  ( $\mu\text{Ci}$ ) の  $^{226}\text{Ra}$  電着ターゲットを 15–20  $\mu\text{A}$ , 3 時間照射することで 12  $\mu\text{Ci}$  (照射終了時) の Ac-225 が得られることを確認した。

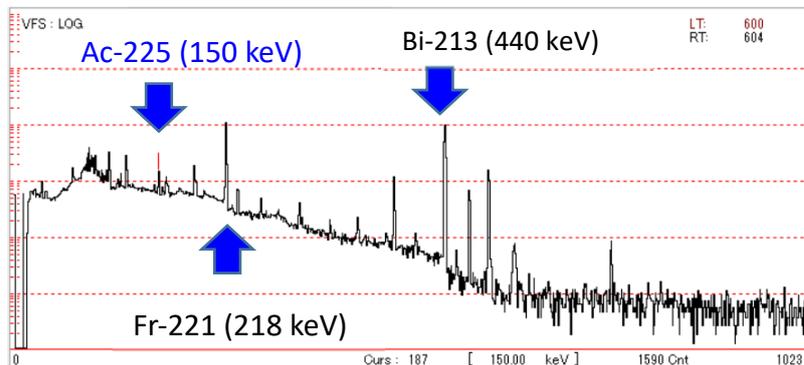


図 7 Ac-225 製品の波高分析例 (ガンマ線)

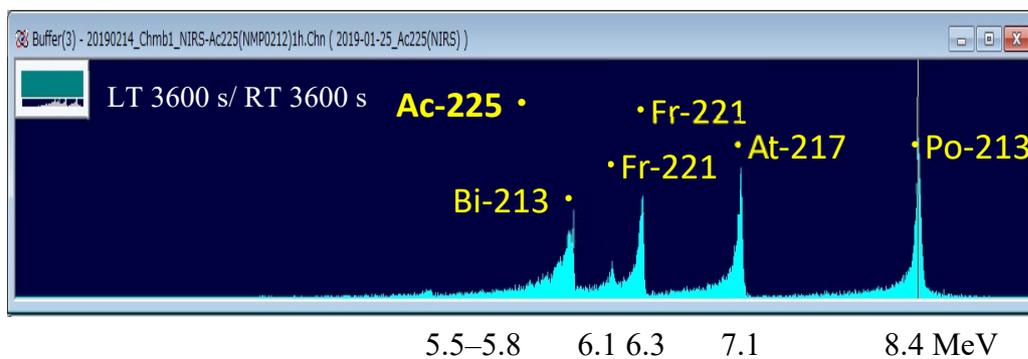


図 8 Ac-225 製品の波高分析例 (アルファ線)

### (3) 今後の展開——遠隔化に向けて

上述する一連の試験は、いわゆる可能性評価試験に相当し、全て手作業(グローブボックス内、鉛ガラス遮蔽体越し)にて行った。およそ 1 mg (1 mCi) の  $^{226}\text{Ra}$  を 8 時間、週に 2–3 日、2–3 回 / 月の頻度で扱うとき、作業者が受ける被ばく線量が 0.4–0.6 mSv/月になることを確認した。短期的には許容される線量とみなせるが、将来的に高頻度かつ大量製造が求められるような定常的生産を考える場合、この被ばく線量は受け入れがたい数値と判断される。我々の使用環境から、被ばく線量増加に強い影響を与えるものは、 $^{226}\text{Ra}$  の壊変によって自然に増加する  $^{214}\text{Bi}$  及び  $^{214}\text{Pb}$  から放出される多くの高エネルギーガンマ線と考えられた。特に 1–2 MeV のガンマ線を減弱させるためには遮蔽体の厚みを増加させる必要があり、実践的な対処には空間及びコスト的な制限が多い。従って、線源からの距離を取ることが事実上、唯一の解決策と考えられ、Ra 及び Ac の遠隔的な取扱いが可能となる機械化は、Ac-225 の実用的な利用、並びに社会的成功を求めるにあたり、必須な達成項目と言える。

電着による Ra ターゲットの固定化は、緻密な作業を不要とし、再現性も高いことから、被ばく低減に対し極めて有効な方法と考えられる。また、照射後の Ra は、ターゲット容器内へ酸を導入することで遠隔的に回収出来るため、作業者を線源から遠ざけることを可能にした。全体的なセットアップの構築、及びその検討・評価は次年度以降の課題として残るものの、当該工程等の基礎的な条件については評価を終えることが出来たため、当該条件を機械へ落とし込む研究について、引き続き検討することで、本研究期間に定めた目的を達成したものとし、本研究を完了とする。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件）

1 . 発表者名 Nagatsu K, Suzuki H, Tsuji A, Minegishi K, Matsumoto M, Ishizu H, Shiina T, Arai K, Akabori S, Higashi T, Zhang MR
2 . 発表標題 Feasibility study for the production of Ac-225 from Ra-226 target
3 . 学会等名 The 58th Annual Meeting of the Japanese Society of Nuclear Medicine
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Nagatsu K
2 . 発表標題 Ac-225 production status and future in Japan
3 . 学会等名 The 57th Annual Meeting of Korean Society of Nuclear Medicine (招待講演)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Nagatsu K
2 . 発表標題 A feasibility study on Ac-225 production and Current state of the Targeted alpha-therapy in Japan
3 . 学会等名 Korean Institute of Radiological and Medical Sciences (招待講演)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Nagatsu K, Suzuki H, Matsumoto M, Fukada M, Minegishi K, Tsuji A, Higashi T, Zhang MR
2 . 発表標題 A production challenge of Ac-225 from 226RaC03 target activated by vertical beam
3 . 学会等名 The 11th International Symposium on Targeted Alpha Therapy (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagatsu K
2. 発表標題 Practical challenges of Therapeutic radionuclides production for the TRT studies
3. 学会等名 The 117th Scientific Meeting on the Japan Society of Medical Physics (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagatsu K
2. 発表標題 Roles of Reactor and Accelerator for Medical radioisotope production
3. 学会等名 French Embassy, Tokyo (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永津弘太郎
2. 発表標題 医用RIの国際的動向並びに量研機構での放射性薬剤開発について
3. 学会等名 第22回原子力委員会定例会議 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永津弘太郎
2. 発表標題 医用RIの国際的動向並びに量研機構での放射性薬剤開発について
3. 学会等名 日本アイソトープ協会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永津弘太郎
2. 発表標題 核種製造マニアの研究者とながめる元素周期表
3. 学会等名 千葉市科学フェスタ2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 放射性核種を遠隔自動的に製造する方法およびターゲット容器	発明者 永津弘太郎, 鈴木寿, 石津秀武, 松本幹雄	権利者 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-060672	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----