

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10386

研究課題名(和文) 治療用放射性111Ag核種の探索

研究課題名(英文) The separation study of the radioisotopes in group 11 for radiotherapy

研究代表者

大矢 智幸 (Ohya, Tomoyuki)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・研究員

研究者番号：80531532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：内照射療法用核種として期待度が高い⁶⁷Cuを大量製造するため、現在、複数の製造法が提示されているが、いずれも大量(～数10g)の亜鉛をターゲットとし、分離には複数のイオン交換樹脂を使用する煩雑なものである。今回、研究では、銀を共沈剤とすることで樹脂を用いない簡便な⁶⁷Cuの分離精製法の開発に成功した。これにより従来の1/3程度の時間で、同等品質の⁶⁷Cuの分離が可能となった。また、⁶⁷Cuの代替治療核種として注目した¹¹¹Agについては、陰イオン交換樹脂を用いることで放射性Rh, Pd, Agを効率よく分離できる最適パラメータを割り出した。また、ターゲットであるパラジウムの再利用方法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

⁶⁷Cuは治療に特化した核種として古くから注目されてきた。しかし、製造過程で大量の亜鉛を使用するため、そこからの⁶⁷Cuの分離精製は多量の無機酸やイオン交換樹脂を必要とし、操作も終日を要する煩雑なものであった。しかし、本研究で開発した方法では、イオン交換樹脂を用いないため、無機酸の使用量を大幅削減や、作業時間の短縮にもつながった。これは近年、グリーンケミカルとして重要視され始めた環境負荷が低い手法でもある。また、同時に注目した¹¹¹Agに関して開発した分離精製法は、ターゲットのリサイクルを含め、原子炉を用いた大量製造(¹¹⁰Pdを使用)にも適用できる手法であり、その応用範囲は広い。

研究成果の概要(英文)：Copper-67 ($T_{1/2} = 61.9$ h, β^-) is a most feasible radionuclide for radiotherapy. However, the routes for large scale production use a bulk zinc as a target, and as a result, the separation process of ⁶⁷Cu from a zinc target become troublesome. In this study, we developed the separation method of ⁶⁷Cu using double co-precipitation with silver nitrate. The quality and the yield of the ⁶⁷Cu product by the new method were equal to that by the conventional method, though the total operation time was drastically reduced from a whole day to 3 hours. Moreover, the production route of silver-111($T_{1/2} = 7.45$ d, β^-), which is a candidate of alternative radionuclide of ⁶⁷Cu, was also studied. The separation using anion-exchange resin was successful with high yield (98%), radio-rhodium, silver and palladium was eluted in turn with the increase of the concentration of hydrochloric acid in the eluate. In addition, the most of the target was recycled (96%).

研究分野：核種製造、薬物動態解析

キーワード：内照射療法 ⁶⁷Cu グリーンケミカル 共沈法 ¹¹¹Ag イオン交換樹脂 ターゲットリサイクル

1. 研究開始当初の背景

近年、これまで行われてきた体外照射や密封線源治療に加え、患部に特異的に集積する薬剤に放射性物質を標識して体内に送り込み患部の直接治療を行う内照射療法と呼ばれる手法が我が国でも注目を集めるようになってきた。この治療法は治療行為の簡便性による低侵襲性に加え、また外科的切除が困難な広範囲の転移がんにも有効と考えられている。内照射療法において輸送薬剤のデザインが重要であることは言をまたないが、標識させる放射性物質も、治療の成否を決める上で重要な要素になっている。そして、治療用核種には、崩壊形式、放射線のエネルギー、半減期といった物理的性質が前提条件として求められるが、他にも核種純度、化学純度(製品に含まれる不純物濃度)、製造放射能量といった核種製品としての品質もカギとなっている。内用療法核種としては、近年、線放出性核種に加え、線放出核種の利用も始まったが、体内飛程が極端に短いことや生物学的効果比が非常に高い(細胞に対して侵襲が大きい)ことが長所・短所となり、その使用は限定的であり、依然として内用療法における線放出核種の重要性は変わりないように思われる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、二つある。一つ目は治療用放射核種として期待されている線放出性核種 ^{67}Cu を大量製造するための基盤技術を開発することにある。 ^{67}Cu を加速器で大量に製造するためにはターゲットとして大量のZnが必要とされる。これは、 ^{67}Cu の反応断面積が低いため、広いエネルギー範囲のプロトンビームを製造に利用せねばならず、その結果、ビームを受け止めるターゲット厚を大きくするためである。大量のZnからトレーサー量の ^{67}Cu の分離精製作業は煩雑(2種のイオン交換樹脂+キレート樹脂を使用し、作業は終日必要)であり、これが ^{67}Cu の入手難易度を上げている要因の一つになっている。二つ目は、先述したように、 ^{67}Cu は基本的に加速器製造が困難な核種であるため、 ^{67}Cu に代わり得る核種を探ることにある。本研究では同族のAg(具体的には ^{111}Ag)に注目しており、そのための製造・分離技術の構築を目指した。

3. 研究の方法

^{67}Cu の分離精製法として、共沈を利用する方法を試験した。具体的には、ターゲットを酸で溶解後、Cuを硫化水素ガスにより硫化物に変え、それを共沈剤を用いて沈殿させた。共沈剤にはAgを採用した。なお、一回の共沈ろ過精製では目的純度(許容不純物濃度)が達成できなかったため、共沈ろ過操作を行った試料に、再び同様の操作を行った。そして最後に、共沈剤として加えたAgをろ過で取り除いて製品とした。

Agの放射性核種製造に際しては、ターゲットとしてPdを採用した。PdからAg核種を製造する方法はいくつか提案されているが、その中で、最もシンプルと思われる陰イオン交換樹脂(Dowex1 x-8)を用いた方法を採用し、その分離のための最適パラメータを調べた。また、実際の ^{111}Ag 製造では濃縮放射性同位体 ^{110}Pd が使用されるため、ターゲットのリサイクルが不可欠となる。そこで、還元剤(NaBH_4)を用いたリサイクル方法についても検討した。

4. 研究成果

[^{67}Cu の分離精製] 共沈を連続して行うことで、目的とする品質(高放射化学純度・低金属含有率)を得ることができた。以下に、今回、新規開発した方法(Double coprecipitation)と、従来法(Conventional)との品質比較を行った結果を示す(表1・表2)。副生成物である ^{67}Ga 、 ^{58}Co 、 ^{65}Zn の放射性物質は従来法よりも低く、製品の収率はほぼ同程度(~80%)であった。また、製品に含まれる不純物金属の量も同程度であった。一方で、新規の方法は、分離にイオン交換樹脂を使用しないため、従来の分離ではほぼ一日がかりであった分離作業を3時間以下に短縮することができた。

表1 二回共沈法、従来法で精製した ^{67}Cu 製品内の核種不純物

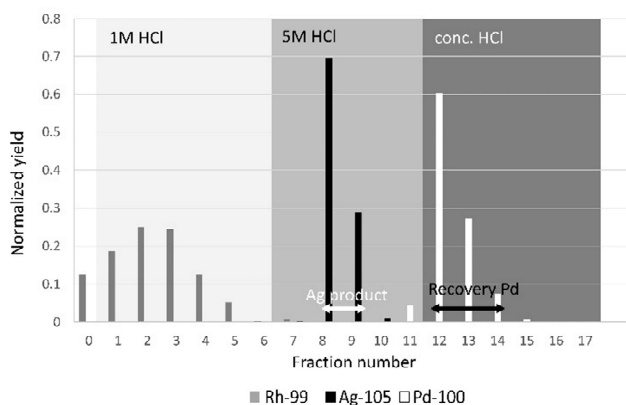
Separation method	^{67}Ga	^{58}Co	$^{65}\text{Zn}, ^{57}\text{Ni}$	^{105}Ag	Total recovery rate (%)
Double coprecipitation	N.D.	N.D.	N.D.	$<5 \times 10^{-3}$	81±6
Conventional	8.7×10^{-5} $\pm 3.0 \times 10^{-5}$	4.2×10^{-3} $\pm 1.5 \times 10^{-3}$	N.D.	-	79±5

表2 二回共沈法、従来法で精製した ^{67}Cu 製品内の不純物金属

Separation method	Cu^{2+} (μg)	Zn^{2+} (μg)	Fe^{3+} (μg)	Ni^{2+} (μg)
Double coprecipitation (N=3)	0.21±0.13	1.4±0.78	0.054±0.061	0.070±0.049
Conventional (N=3)	0.18±0.092	1.2±0.60	N.D.	0.013±0.022

[Ag核種の製造] 陰イオン交換樹脂にPdを塩化錯体の形で保持させ、漏出の塩酸溶液濃度を変えることにより、副生成物である、Rh, Pdの各放射性物質(Pdは主としてcold体)と目的核種Agとを効率よく分離することができた(図1)。放射性Agの収率は98%であった。

図1 溶出液の塩酸濃度に応じて漏出される各金属イオン



Pdの漏出液から還元剤を用いることでPdパウダーとしてターゲットを再回収することができた。再回収率は96%であった。なお、リサイクルしたPdから購入品のPdを使用したときと同等の製品が作れることは実験から確認している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tomoyuki Ohya, Kotaro Nagatsu, Masayuki Hanyu, Katsuyuki Minegishi, Ming-Rong Zhang	4. 巻 108(8)
2. 論文標題 Separation of radiosilver from a cyclotron-irradiated palladium target	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiochimica Acta	6. 最初と最後の頁 641 ~ 648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/ract-2019-3211	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 Tomoyuki Ohya, Kotaro Nagatsu, Masayuki Hanyu, Katsuyuki Minegishi, Ming-Rong Zhang	4. 巻 108(6)
2. 論文標題 Simple separation of ^{67}Cu from bulk zinc by coprecipitation using hydrogen sulfide gas and silver nitrate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiochimica Acta	6. 最初と最後の頁 469 ~ 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/ract-2019-3168	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 Ohya Tomoyuki, Minegishi Katsuyuki, Suzuki Hisashi, Nagatsu Kotaro, Fukada Masami, Hanyu Masayuki, Zhang Ming-Rong	4. 巻 146
2. 論文標題 Development of a remote purification apparatus with disposable evaporator for the routine production of high-quality ^{64}Cu for clinical use	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applied Radiation and Isotopes	6. 最初と最後の頁 127 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apradiso.2019.01.024	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 Ohya Tomoyuki, Nagatsu Kotaro, Suzuki Hisashi, Fukada Masami, Minegishi Katsuyuki, Hanyu Masayuki, Zhang Ming-Rong	4. 巻 59
2. 論文標題 Small-scale production of ^{67}Cu for a preclinical study via the $^{64}\text{Ni}(\alpha, p)^{67}\text{Cu}$ channel	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 56 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nucmedbio.2018.01.002	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 大矢 智幸, 永津 弘太郎, 破入 正行, 峯岸 克行, 張 明栄
2. 発表標題 共沈を用いたバルクZnターゲットからの ⁶⁷ Cu分離精製法
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会, 日本核医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoyuki Ohya, Kotaro Nagatsu, Masayuki Hanyu, Katsuyuki Minegishi, Ming-Rong Zhang
2. 発表標題 Separation study of silver radionuclides from a palladium target irradiated by cyclotron
3. 学会等名 ISRS2019, Society of Radiopharmaceutical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大矢 智幸, 永津 弘太郎, 峯岸 克行, 破入 正行, 鈴木 寿, 深田 正美, 張 明栄
2. 発表標題 Pdをターゲットとした放射性Agの分離精製に関する検討
3. 学会等名 第58回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木 寿, 大矢 智幸, 永津 弘太郎, 深田 正美, 武井 誠, 峯岸 克行, 張 明栄
2. 発表標題 Development of a novel evaporator for radiopharmaceuticals preparation
3. 学会等名 第58回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomoyuki Ohya , Hisashi Suzuki , Masami Fukada , Kotaro Nagatsu , Katsuyuki Minegishi , Masayuki Hanyu , Ming-Rong Zhang
2. 発表標題 Co-precipitation method to separate 67Cu from a large amount of Zn target
3. 学会等名 22nd International symposium on radiopharmaceutical science (ISRS) (国際学会)
4. 発表年 2017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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関