

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：82502

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K18771

研究課題名（和文）液体合金標的で拓く有用RIの2核種同時製造・標識法の開発

研究課題名（英文）Development of liquid alloy target system for simultaneous radioisotopes production and labeling

研究代表者

石岡 典子 (ishioka, noriko)

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 量子バイオ基盤研究部・部長

研究者番号：30354963

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：次世代のがん治療薬として期待されている 核種、アスタチン-211を大量に製造するために考案した液体Bi標的技術を、当該分野においてさらに発展すべく、液体金属標的技術が秘めているすべての可能性を探る。本研究では、液体合金標的技術及び異種混合有用RIの同一分子標識技術の開発を目的とした。結果として、当該技術の適用可能な金属標的と有用RIとの組み合わせを見出すと共に、モデルケースとして Bi-Sb合金標的を用いたアスタチン-211とヨウ素-123の同時製造及び同一分子標識の可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有用ラジオアイソトープ製造技術に、液体金属/合金標的という新たな概念を生み出した。この概念により、融点の低い金属元素の標的化、多元合金による有用ラジオアイソトープの同時生成が可能になり、ラジオアイソトープを利用した基礎研究や臨床における効率化が期待できる。さらに、同一分子へ複数のラジオアイソトープを標識できる可能性を見出したことにより、単一ラジオアイソトープでは達成困難であった効能を放射性薬剤に付与することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Alpha emitting radionuclide At-211 has great potential as next-generation cancer drug. We have developed a liquid Bi target system for mass production of At-211. For further development of the Bi target system, we are challenging to explore all possibility of the system. In this study, we tried to develop a liquid alloy target system and simultaneous labeling of different radionuclides in one molecular. We have found combinations of metal targets and useful radionuclides applicable to the liquid alloy target system. Simultaneous production of At-211 and I-123 by using Bi-Sb alloy target as well as simultaneous labeling of the abovementioned radionuclides into one molecular were demonstrated as a model case. The results show great potential of both the liquid alloy target system and the simultaneous labeling.

研究分野：放射化学、放射性薬品学

キーワード：アスタチン、ビスマス、アルファビーム、がん治療、セラノスティクス、液体金属、ラジオアイソトープ、原子核反応

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

挑戦的萌芽「がん治療用アスタチン-211 の大量製造を可能にする循環式液体ビスマス標的の開発」(H28～29)で、液体 Bi 標的の概念設計を実施し、方法論を確立した(特許出願)。本発明は、医療用 RI 製造分野における金属標的 = 固体状態を担保する、という従来の考え方を覆し、敢えて溶融させた標的 (= 液体 Bi) を用いることにより、高電流照射を可能にした世界初の技術である。この研究を進める中で、Bi に様々な金属元素を組み合わせれば、 ^{211}At 以外にも有用な RI を同時に生成でき、これらの RI を連続的に分離回収できれば、ビームが続く限りいつでも好きな時に有用 RI が取り出せるという着想を得た。これをきっかけに、治療効果のある RI と診断効果のある RI を同時生成させ、これらを取り出して一つの分子に標識できれば、核的性質に囚われない用途万能な究極の RI 薬剤を作り出せる、と着想し、本研究構想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、この液体 Bi 標的技術を、当該分野においてさらに発展すべく、液体金属標的技術が秘めているすべての可能性を探る。具体的には、先行研究では目的アイソトープ(RI)を得る手段として純金属標的を用いていたが、これを合金標的へと広く展開し、数種類の医学的に有用な RI の同時生成と即座弁別取出し法を開発し、原理実証する。さらに、液体合金標的の利点である RI の同時生成で得られた異種混合有用 RI の同一分子標識(キメラ RI 分子の合成)に挑戦し、化学的に超微量(ピコモル程度)にしか存在しないが、世の中で最も感度の高い RI を用いて、究極のピコスケール合成の限界に迫る。

3. 研究の方法

液体金属標的技術が秘める可能性を探るため、以下の項目を設定した。

(1) 有用 RI の同時生成と即座弁別取出し法の開発

液体合金標的として利用可能な金属元素の組合せをすべて求め、当該技術の適用範囲を見極める。具体的には、金属元素から生成される有用 RI を網羅的に調査し、最も効率良く RI を生成し、尚且つ、液体合金標的として成立するすべての組合せと比率を見出す。有用 RI としての定義は、医療における診断や治療に用いることができる他に、例えば、農作物における土壌からの物質の移動といった植物の状態を観察するトレーサとしての役割や、工業製品の表面処理の状態を確認するための試薬としての役割等、農作物や工業製品の品質管理といった医療目的以外の各種用途にも利用可能な RI とする。候補合金における実生成 RI 量の評価では、液体よりも定量性の高い固体試料を合成し、照射する。得られた値は、理論放射エネルギーと比較し、標的としての適合性を評価する。RI の理論的な生成量の算出については、放射化評価計算コード(IRAC)を利用する。並行して、予備データを有する Bi-アンチモン(Sb)合金の固体試料を用い、生成する $^{211}\text{At} / ^{123}\text{I}$ を対象に、ガスクロマトグラフ、電気膜分離手法等を用いて、連続完全分離条件を見出す。得られた知見を、現有の液体 Bi 標的の原型機に組み込み、液体合金標的の実照射による $^{211}\text{At} / ^{123}\text{I}$ の同時生成から連続分離までの一連の検証試験を実施する。

(2) キメラ RI 分子の合成

Bi-Sb 標的において、同時生成するピコモルオーダーの ^{211}At と ^{123}I を対象に、反応活性種(ハロニウムイオン等)の制御と反応場を設計し、ハロゲン元素で構成するキメラ RI 分子の

合成に挑む。具体的には、照射直後に生成する ^{211}At 反応活性種を、電気的手法等を利用して制御しながら ^{211}At 標識体を選択的に合成する方法を見出すと共に、マイクロリアクター等を用いて極小空間（ピコスケール）の反応場を作り出す。これにより、下図の様に、液体 Bi-Sb 標の内でも生成した ^{211}At と ^{123}I は、第一反応場では ^{211}At のみが選択的に反応し、活性種となっていない ^{123}I は通過する。続いて、ピコスケール反応のための第二反応場ではマイクロリアクター等を利用し、第一反応場から単離した ^{211}At 標識体と塩素ガスや電気的手法等により活性種へと別途変換した ^{123}I をそれぞれ導入し、ピコスケールで反応させる。合成の可否は、液体クロマトグラフと γ 線スペクトル分析により、定性・定量する。以上により、一つの分子に ^{211}At と ^{123}I が標識されたキメラ RI 分子の連続合成が可能となる。キメラ RI 分子の生成確率を高めるには、標の内でも生成する ^{211}At 反応活性種の割合を増やすことが重要である。

4. 研究成果

(1) 有用 RI の同時生成と即座弁別取出し法の開発

【液体金属標的技術が成立する金属元素と生成 RI の組み合わせ】

金属元素から生成される有用 RI を網羅的に調査し、液体金属技術として成立する標的と生成物 (RI) におけるすべての組み合わせを見出し、得られた知見を基に特許出願した。下表は、液体金属標的技術に適用可能な標的物質、荷電粒子ならびに生成物との組み合わせパターンを示した表である。表に示した標的と核反応との組み合わせを液体金属標的技術で実現しようとする場合、標的容器内の標的物質の温度は、生成物が標的容器内の圧力下において気化する際の温度以上で、標的物質が同圧力下において気化する際の温度未満の温度範囲内で任意の温度にすることができる。例えば、標的物質であるアンチモン (Sb) の常圧における沸点が約 1587°C であるのに対し、生成物であるヨウ素 (I) の常圧における沸点がアンチモン (Sb) よりも低い約 148°C であるため、表の「加熱温度」欄に示されるように、標的容器内における温度が 350°C 或いは 650°C の状態で標的に荷電粒子を照射すれば、標的物質であるアンチモン (Sb) が固体又は液体の状態を保ったまま、生成物であるヨウ素 (I) だけが標的容器内で蒸発し、蒸発したヨウ素 (I) をトラップで凝縮することにより抽出される。ここまで単一金属元素を標的とした例を示してきたが、標的容器内に二種類以上の物質が共に入られて合金を形成する場合、融点は各物質が単体で存在する場合とは相違することになる。例えば、ビスマス (Bi) とスズ (Sn) を 58:42 の比率で作製した合金の融点は、常圧では、ビスマス (Bi) の融点である 271°C やスズ (Sn) の融点である 232°C よりも低い 138°C となる。しかし、ビスマス (Bi) に荷電粒子を入射することによって得られる生成物の沸点と、スズ (Sn) に荷電粒子を入射することによって得られる生成物の沸点自体は、合金状態であるか否かに関わり無いため、標的容器内を適切な温度に調整することにより、各生成物をトラップで選択的に抽出することができる。

【Bi-Sb 合金の標的化と照射】

2 種類の標的を合金化し、荷電粒子の入射により同時に 2 種類の有用 RI を生成させるため、モデルケースとして Bi-Sb 二元合金へのアルファビーム入射試験を実施した。標的には、純度 99.9% のアンチモン化ビスマス (BiSb) 粉末試薬 220 mg を錠剤化して用いた。照射には、高崎 TIARA サイクロトロンで加速した 28.3 MeV の He^{2+} ビームを、 $1\ \mu\text{A}$ の強さで最大 30 分用いた。下表に示す通り、Bi-Sb 二元合金標的中に、目的とした At-211 (治療用) と I-123 (診断用) の生成を確認することができた。また、ヨウ素の副生成核種とし

て、I-124（診断用）とI-126が検出された。入射イオンビームに対応した生成放射性核種の定量及びIRACで求めた理論生成量との比較等を実施したところ、理論生成量から大きく外れることなく、実験値を得ることができた。なお、I-126については、標的に濃縮同位体である¹²¹Sbを用いることにより生成を抑制することが可能である。以上のことから、目的とする有用RIであるアスタチン-211及び放射性ヨウ素に対する最適照射条件を決定することができた。

【照射 Bi-Sb 標的からのヨウ素 / アスタチンの分離】

即座弁別取出し法の一環として、上述の照射したBi-Sb合金中に生成しているアスタチン-211と放射性ヨウ素の同時分離に取り組んだ。分離には、合金を溶解するための加熱部と気化したアスタチン-211と放射性ヨウ素を沈積させるための冷却部を設けた試験管を用いた。加熱部に電気炉、冷却部にはペルチェ冷却器を採用した。加熱開始から終了までの間、アスタチン-211とヨウ素-123の沈着挙動をモニタリングするため、ガンマ線スペクトル計測が可能なCdZnTe検出器による計測を冷却部に実施した。その結果、500℃で加熱した場合、アスタチン-211とヨウ素-123の放出速度及び沈着速度に大きな違いがあることを見出した。同時に分離できるデータを取得したものの、コロナ禍による実験制限により、アスタチン-211とヨウ素-123の分離挙動を制御するまでには至らなかった。以上のことから、今後、複数の分離条件によるデータを取得し、成果としてまとめる予定である。

（2）キメラ RI 分子の合成

【ヨウ素 / アスタチンの同時標識】

キメラ RI 分子の合成に先立ち、異なる有用 RI 標識原料を得るために、Bi-Sb 標的から分離して沈着したアスタチン-211とヨウ素-123の回収を試みた。1 ml 以下のクロロホルム溶媒にて回収した結果、アスタチン-211とヨウ素の回収率は42%と24%であった。得られたアスタチン-211とヨウ素-123標識原料を使用し、褐色細胞腫の診断・治療薬として利用可能なメタハロベンジルグアニジン合成した。その結果、メタアスタトベンジルグアニジン（MABG）とメタヨードベンジルグアニジン（MIBG）の混合物が確認できた。これにより、合金照射によって同時生成した有用 RI を同時に標識できることを実証した。

【チロシンを用いた異なる部位への多段階ハロゲン標識】

続いて、異種混合有用 RI の同一分子標識の可能性を探るため、チロシンへのヨウ素-125の標識条件を検討した。チロシンは、ハロゲン化が可能な複数標識箇所を持つことから、条件の異なる多段階的な標識手法により、同一分子標識の可能性を探ることが可能である。ステップ1で標識したヨウ素化チロシンを精製し、さらに、ステップ2では異なる部位へのヨウ素-125標識を試みた。HPLCによる化学分析の結果、1つのヨウ素-125が標識した化合物を確認すると共に、二つのヨウ素-125が標識した化合物の生成を示唆するピークが得られた。更なる検討は必要であるが、異種混合有用 RI の同一分子標識の可能性を示す結果を取得した。一方、この時の収率は極めて低い0.4%であったことから、収率向上のため、濃縮方法及び極微量中での合成手法の検討を進めた。極めて少ない収率を克服するため、ピンポイント濃縮プレートを使った微小液滴を活用した標識技術の開発に取り組んだ。その結果、10 nL 程度の液滴内で標識できる可能性を見出すことができた。

No.	標的			核反應	生成物				子孫核種		加熱溫度			
	原子 番号	元素	質量數		原子 番号	元素	質量數	半減期	1	2	350 oC		650 oC	
											標的	生成物	標的	生成物
91	50	Sn	120	7Li,7n	53	I	120	81.6 m	Sb-120		Liq.	Gas	Liq.	Gas
92	50	Sn	120	7Li,7n	53	I	120m	53 m	Sb-120		Liq.	Gas	Liq.	Gas
93	50	Sn	120	7Li,8n	53	I	119	19.1 m	Te-119	Sb-119	Liq.	Gas	Liq.	Gas
94	50	Sn	120	7Li,9n	53	I	118	13.7 m	Te-118		Liq.	Gas	Liq.	Gas
95	50	Sn	122	7Li,3n	53	I	126	12.93 d			Liq.	Gas	Liq.	Gas
96	50	Sn	122	7Li,4n	53	I	125	59.4 d			Liq.	Gas	Liq.	Gas
97	50	Sn	122	7Li,5n	53	I	124	4.17 d			Liq.	Gas	Liq.	Gas
98	50	Sn	122	7Li,6n	53	I	123	13.22 h			Liq.	Gas	Liq.	Gas
99	50	Sn	122	7Li,8n	53	I	121	2.12 h	Te-121		Liq.	Gas	Liq.	Gas
100	50	Sn	122	7Li,9n	53	I	120	81.6 m	Sb-120		Liq.	Gas	Liq.	Gas
101	50	Sn	122	7Li,9n	53	I	120m	53 m	Sb-120		Liq.	Gas	Liq.	Gas
102	51	Sb	121	α, n	53	I	124	4.17 d			Sol.	Gas	Liq.	Gas
103	51	Sb	121	$\alpha, 2n$	53	I	123	13.22 h			Sol.	Gas	Liq.	Gas
104	51	Sb	121	7Li,3n	54	Xe	125	16.9 h			Sol.	Gas	Liq.	Gas
105	51	Sb	121	7Li,5n	54	Xe	123	2.08 h			Sol.	Gas	Liq.	Gas
106	51	Sb	121	7Li,6n	54	Xe	122	20.1 h			Sol.	Gas	Liq.	Gas
107	51	Sb	121	7Li,7n	54	Xe	121	40.1 m			Sol.	Gas	Liq.	Gas
108	51	Sb	121	7Li,8n	54	Xe	120	40 m			Sol.	Gas	Liq.	Gas
109	51	Sb	121	7Li,d	53	I	126	12.93 d			Sol.	Gas	Liq.	Gas
110	51	Sb	123	α, n	53	I	126	12.93 d			Sol.	Gas	Liq.	Gas
111	51	Sb	123	$\alpha, 2n$	53	I	125	59.4 d			Sol.	Gas	Liq.	Gas
112	51	Sb	123	$\alpha, 3n$	53	I	124	4.17 d			Sol.	Gas	Liq.	Gas
113	51	Sb	123	7Li,3n	54	Xe	127	36.4 d			Sol.	Gas	Liq.	Gas
114	51	Sb	123	7Li,5n	54	Xe	125	16.9 h			Sol.	Gas	Liq.	Gas
115	51	Sb	123	7Li,7n	54	Xe	123	2.08 h			Sol.	Gas	Liq.	Gas
116	51	Sb	123	7Li,8n	54	Xe	122	20.1 h			Sol.	Gas	Liq.	Gas
117	51	Sb	123	7Li,9n	54	Xe	121	40.1 m			Sol.	Gas	Liq.	Gas
118	51	Sb	123	7Li,p	53	I	129	1.57e7 y			Sol.	Gas	Liq.	Gas
119	51	Sb	123	7Li,d	53	I	128	25.0 m			Sol.	Gas	Liq.	Gas
120	51	Sb	123	7Li,d	53	I	128	81.6 m	Sb-120		Sol.	Gas	Liq.	Gas
181	83	Bi	209	α, n	85	At	211	7.214 h	*		Liq.	Gas	Liq.	Gas
182	83	Bi	209	$\alpha, 2n$	85	At	210	8.1 h	*		Liq.	Gas	Liq.	Gas
183	83	Bi	209	$\alpha, 3n$	85	At	210	8.1 h	*		Liq.	Gas	Liq.	Gas
184	83	Bi	209	7Li,3n	86	Rn	213	19.5 ms	*		Liq.	Gas	Liq.	Gas
185	83	Bi	209	7Li,4n	86	Rn	212	23.9 m	*		Liq.	Gas	Liq.	Gas
186	83	Bi	209	7Li,5n	86	Rn	211	14.6 h	*		Liq.	Gas	Liq.	Gas
187	83	Bi	209	7Li,6n	86	Rn	210	2.4 h	*		Liq.	Gas	Liq.	Gas
188	83	Bi	209	7Li,7n	86	Rn	209	28.8 m	*		Liq.	Gas	Liq.	Gas
189	83	Bi	209	7Li,8n	86	Rn	208	24.3 m	*		Liq.	Gas	Liq.	Gas
190	83	Bi	209	7Li,9n	86	Rn	207	9.25 m	*		Liq.	Gas	Liq.	Gas

核種	半減期	生成量@EOB [MBq/ $\mu\text{A}\cdot\text{h}$]	5 $\mu\text{A} \times 7 \text{ h}$ 照射 [MBq](計算值)	定量 γ 線
At-211	7.21 h	16.05 \pm 1.59	428.7	687.0 keV
I-123	13.2 h	6.04 \pm 1.87	181.5	159.0 keV
I-124	100 h	0.318 \pm 0.045	10.9	602.7 keV
I-126	12.93 d	0.035 \pm 0.006	1.2	666.3 keV

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 放射性標識化合物の製造方法、製造装置、放射性標識化合物及び放射性同位体製造装置	発明者 石岡典子、近藤浩夫、渡辺茂樹	権利者 量研
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-068102	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 放射性標識化合物の製造方法、製造装置、放射性標識化合物及び放射性同位体製造装置	発明者 石岡典子、近藤浩夫、渡辺茂樹	権利者 量研
産業財産権の種類、番号 特許、特許7339692号	取得年 2023年	国内・外国の別 国内

〔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	上原 知也 (uehara tomoya) (10323403)	千葉大学・大学院薬学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	渡辺 茂樹 (watanabe shigeki) (10450305)	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 放射線生物応用研究部・主幹研究員(定常) (82502)	
研究分担者	近藤 浩夫 (kondo hiroo) (40403159)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・六ヶ所核融合研究所 核融合炉材料研究開発部・主幹研究員(定常) (82502)	

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
---------	---------