

研究種目：若手研究 (B)
研究期間：2007～2009
課題番号：19790863
研究課題名 (和文) 局部制御治療を目指したオージェ電子放射性薬剤のエネルギー分析装置の開発
研究課題名 (英文) Development of the energy analyzer of Auger electron emitted from radio pharmaceuticals for local controlled radio therapy.
研究代表者 吉井 裕 (YOSHII HIROSHI) 福井大学・医学部・准教授 研究者番号：20334047

研究成果の概要 (和文) : 放射性薬剤から放出される低エネルギーオージェ電子のエネルギーを分析するために、真空処理系、電子エネルギー分析器、試料導入部、信号処理系からなる電子エネルギー分析システムを構築した。これによって、オージェ電子を積極的に治療に用いる薬剤を開発する際の基礎データを得られるようになり、また、すでに臨床利用されている放射性薬剤の安全性の評価も行えるようになった。

研究成果の概要 (英文) : In order to analyze the energy of Auger electron emitted with low kinetic energy from radio pharmaceuticals, the Auger electron energy analyzing system containing vacuum system, electrostatic analyzer, sample installer, signal analyzing system was constructed. This system can provide the basic information used when radio pharmaceuticals for Auger electron therapy are developed and can assess the safety of existing radio pharmaceuticals not for Auger electron therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	0	900,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,000,000	330,000	2,330,000

研究分野：医学物理

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線, がん, 原子・分子物理学, オージェ電子, エネルギー分析

1. 研究開始当初の背景

(1) 放射性同位元素 (RI) の中には、核反応の過程でオージェ電子を放出するものがある。オージェ電子は価電子の反応によって放出される電子なので、原子核から直接放出されるβ線よりエネルギーが低く、これまではあまり注目されてこなかった。しかし、オージ

エ電子を放出する RI を薬剤の中に組み込み、がん細胞の中に送りこむことができれば、オージェ電子によってがん細胞の DNA だけを選択的に破壊することができるのではないか、すなわち、局部制御治療が可能なのではないかと提案され、多くの研究が進められている。

これまでの研究では、オージェ電子に関する最も重要な点が見落とされている。それは、単体の原子としての RI と、その RI が分子の一部を構成している場合とでオージェ電子のエネルギーは全く異なるという点である。オージェ電子は、内殻軌道のホールを外殻電子が埋めたときの余剰エネルギーで放出される。そして、分子において、外殻電子は分子全体にわたる分子軌道を形成しており、その波動関数やエネルギーは原子のものとは大きく異なる。このため、その RI が単体の原子か、分子の一部を構成しているかによってそのエネルギーは大きく異なる。しかし、オージェ電子を利用したガン治療に関する研究では、それを単体の原子としての RI が放出するオージェ電子のエネルギーで代用しているのである。オージェ電子の最大到達距離、すなわち飛程は放出時の運動エネルギーによって決定されるため、正確な運動エネルギーの情報は薬剤設計において必須となる。

2. 研究の目的

本研究は、放射線内用療法への展開が期待されるオージェ電子のエネルギーが分子構造に依存することに着目し、標識薬剤あるいは標識薬剤・標的分子複合体形成時におけるオージェ電子のエネルギーを測定するための測定システム（装置、測定プログラム等を含む）を開発するとともに、オージェ電子放射性薬剤の設計や治療計画に必須と考えられる薬剤構造・オージェ電子エネルギー相関を明らかにすることを目的とする。また、このシステムでは、すでに別の目的で臨床利用されている放射性薬剤のうち、オージェ電子を放出するものについて、そのオージェ電子の安全性を評価することもできる。そこでそのような薬剤に対しても応用できるように、汎用性のあるシステムとして構築する。

3. 研究の方法

(1) 真空処理系の開発と装置のくみ上げ

真空チャンバー内の電子エネルギー分析器は高真空状態に1日から2日程度おく必要がある。ところが、臨床応用されている放射性薬剤においては短半減期の RI が用いられることが多く、試料をチャンバー内に固定してから真空引きをしたのでは放射能が減衰してしまう。このため、電子エネルギー分析器の入ったメインチャンバーと試料導入系をバルブで分離し、それぞれ真空引きできる真空処理システムを開発した。メインチャンバーには高い排気速度を有する三菱重工業社製のターボ分子ポンプ FT-480WH (TMP1) を用い、試料導入系には立ち上がり速度の速いアルカテル社のターボ分子ポンプ ATP80 (TMP2) を選んだ。

試料挿入系のターボ分子ポンプを立ち上げてからメインバルブを開けるまでに必要な時間を検討するために、まずメインチャンバー、試料挿入系ともに十分真空引きした状態からメインチャンバーを開き、真空度の変化を測定した。次に、メインバルブを閉じて試料導入系をリークし、あらためて試料導入系を真空引きして 10^{-3} Pa 台前半でメインバルブを開き、メインチャンバーの真空度の変化を測定した。

真空処理系の動作確認ののち、メインチャンバーに半球型電子エネルギー分析器を固定し、装置を組み上げた。

(2) 測定プログラムの開発

測定のための電位設定とデータの収集をパソコン上から一元的に行う測定プログラムを開発した。プログラムは Microsoft Visual Basic 6.0 を用いて作成された。このプログラムでは、まず初期の電位設定値を入力することによって電子エネルギー分析器の各部に初期電位が与えられる。次に、スキャン条件を設定しスキャンを開始すると、設定されたため込み時間分のデータ補修と電位設定とを繰り返す。測定されたデータは、測定1回ごとにパソコン上にテキストファイルとして保存され、市販のデータ解析ソフトで解析できる。また、測定条件を一覧できる条件ファイルも保存できる。条件ファイルは1日単位で作成し、その日の測定条件が一覧できるようになっている。測定プログラム上から、過去の測定条件一覧を表示し、その中から選択されたデータを画面表示することもできる。

(3) 電子線と Ar ガスを用いた試験測定

電子エネルギー分析器のエネルギー分解能を決定し、エネルギーの校正を行うために、電子線と Ar ガスを用いた試験測定を行った。半球型電子エネルギー分析器の入り口部分にガスノズルを設置し、Ar ガスを噴射するとともに、そこに電子銃から得られた 200 eV の電子線を入射し、弾性散乱された電子とともに非弾性散乱された電子を測定した。弾性散乱された電子のエネルギーは入射電子のエネルギーと等しく、エネルギーの校正を行うことができる。また、非弾性散乱された電子のエネルギーは、Ar 原子の励起エネルギー分だけ低いので、過去の文献と比較してピークの道程を行い、そのピーク幅からエネルギー分解能を推定することができる。このような電子エネルギースペクトルを、電子エネルギー損失スペクトルという。

(4) $^{64}\text{CuCl}_2$ および ^{64}Cu -albumin から放出されるオージェ電子のエネルギー分析

^{64}Cu は Auger 電子放射性の RI で、局部制御

治療に有用であるとして注目を集めている。 ^{64}Cu は福井大学高エネルギー医学研究センターで、サイクロトロンによって加速された陽子線を利用して ^{64}Ni (p, n) ^{64}Cu 反応で製造されている。本研究では、 ^{64}Cu を $^{64}\text{CuCl}_2$ および ^{64}Cu -albumin という形にして、放出される Auger 電子のエネルギー分析を、5-100 eV の領域で行った。パスエネルギーは 200 eV とした。

4. 研究成果

(1) 真空処理系の開発と装置のくみ上げ



図1 装置の外観

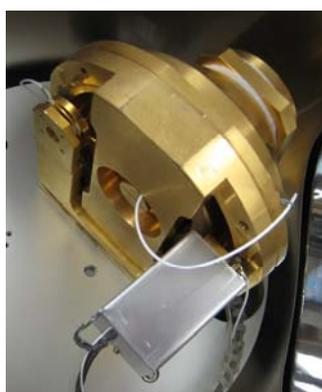


図2 半球型電子エネルギー分析器

図1に装置の外観を示す。測定システムはこの装置のほか、信号処理系、測定用パソコンからなる。メインバルブ (MV) の下部がメインチャンバーであり、この中に半球型電子エネルギー分析器 (図2) が入る。MV の上部は試料導入系であり、通常はリークしておき、試料を導入する時だけ真空引きして速やかに試料を導入する。

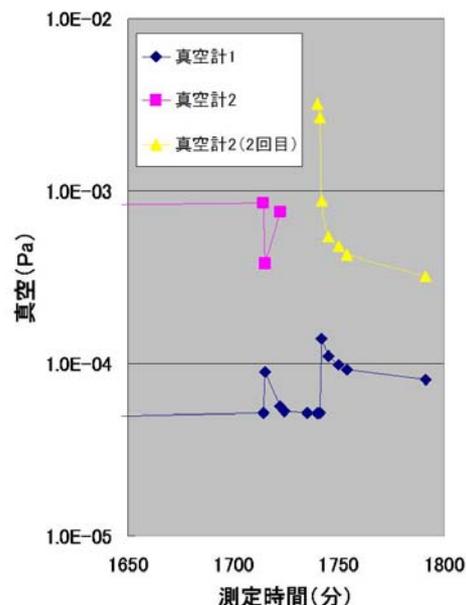


図3 真空処理系の試験結果

真空処理系の試験結果を図3に示す。図において、真空計1および2はメインチャンバーと試料導入系に備えられた真空計の読み値をそれぞれ表している。27時間の真空引きによってメインチャンバーは 5.2×10^{-5} Pa、試料挿入系は 8.6×10^{-4} Pa となっていた。そこからメインチャンバーを開くと、メインチャンバーは 8.9×10^{-5} Pa となり、真空は悪化したものの、 10^{-5} Pa 台の高真空を維持していた。本実験に必要な真空度は 2.0×10^{-4} Pa 程度であるので、試料挿入系の真空がさらに悪いところからメインバルブを開いても良いことがわかる。そこで、メインバルブを閉じて試料挿入系のターボ分子ポンプを停止し、試料挿入系をリークしてからあらためて試料挿入系を真空引きし、 10^{-3} Pa 台前半でメインバルブを開けてみた。その結果が図3の「真空計2 (2回目)」である。試料挿入系のターボ分子ポンプ TMP2 を立ち上げ、normal operation になってから5分後に試料挿入系の真空が 2.7×10^{-3} Pa となったのでメインバルブを開いた。このとき、メインチャンバーの真空は 1.4×10^{-4} Pa まで悪化した後、速やかに 10^{-5} Pa 台に回復した。このことから、メインチャンバーを空けるまでの時間は、試料の固定、TMP2 の立ち上げを含めて最短で10分程度必要であると結論付けられる。

(2) 測定プログラムの開発

開発した測定プログラムのメイン画面を図4に、測定条件設定画面を図5にそれぞれ示す。

測定プログラムを立ち上げると、まず図4の画面が開かれる。この画面で config ボタンを押すと、測定条件設定画面である図5の

画面が開かれる。ここで、電子エネルギー分析器の通過電子エネルギー (pass energy) や、測定したい電子のエネルギーの初期値と最終値 (initial electron energy, final electron energy)、各チャンネルのエネルギー幅 (energy step) を設定すると、チャンネル数が自動的に設定される。また、1チャンネルあたりのため込み時間 (dwell time) もここで設定する。データファイルの保管は、dataフォルダの中にwindows上の時刻設定を元に名付けられたサブフォルダ (YYMMDD型) を作成して行われる。ファイル名は、その日の最も新しいファイルを探し、それに番号を1つ繰り上げて名づけられる。これらの作業は config ボタンを押した瞬間に自動的に行われる。

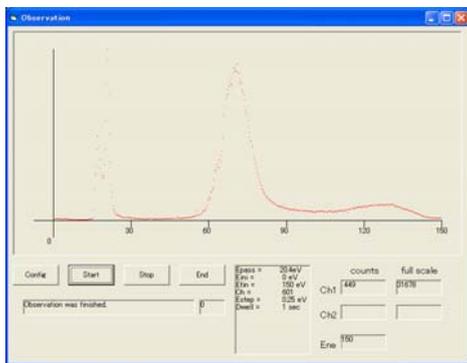


図4 メイン画面

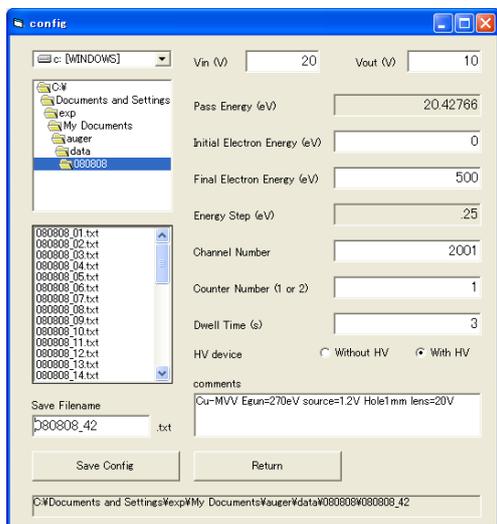


図5 測定条件設定画面

(3) 電子線と Ar ガスを用いた試験測定

測定された Ar ガスの電子エネルギー損失スペクトルを図6に示す。弾性散乱 (elastic scattering) ピークの位置から、電子のエネルギーは理論値よりも約 4 eV 低い所に得られることが明らかとなった。今回用いたような電子エネルギー分析器において、エネルギーのずれが 2%ほどであるという結果は、かなり良好な部類である。非弾性散乱のピーク

はそれぞれ $(3p)^5(4s)$, $(3p)^5(4p)$, $(3p)^5(3d)$ への励起を表しており、その間隔とピーク幅から、この装置のエネルギー分解能は $E/\Delta E$ が 100 程度であると見積もられた。ここで、 E は通過電子のエネルギー、 ΔE はピークの半値幅である。これは半球型電子エネルギー分析器にはかなり低い分解能だが、電子の補修効率を上げるためにスリットを通常よりもかなり広く開けており、そのことを考慮すると妥当な値である。

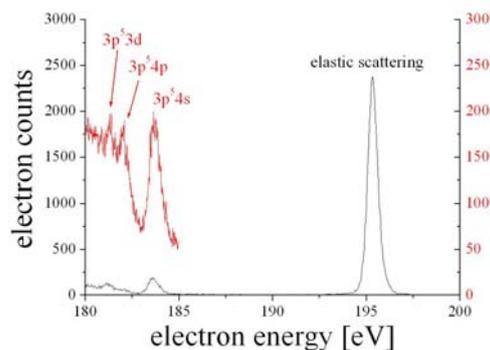


図6 Ar の電子エネルギー損失スペクトル

(4) $^{64}\text{CuCl}_2$ および ^{64}Cu -albumin から放出されるオージェ電子のエネルギー分析

本研究により、5-100 eV の範囲における $^{64}\text{CuCl}_2$ および ^{64}Cu -albumin から放出されたオージェ電子のエネルギースペクトルの測定に成功した。測定されたオージェ電子エネルギースペクトルを図7に示す。

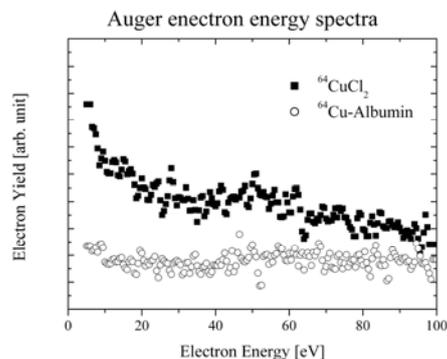


図7 オージェ電子エネルギースペクトル

測定されたスペクトルにおいて、 $^{64}\text{CuCl}_2$ では低エネルギー電子が高いのに対して、 ^{64}Cu -albumin ではほとんど平坦になっている。また、 $^{64}\text{CuCl}_2$ は 50 eV 付近に小さなピークを持っているのに対して、 ^{64}Cu -albumin はほとんどピークを持っていない。このように、分子構造の相違によってオージェ電子のエネルギースペクトルに大きな違いが現れることが確認された。

本研究によって、オージェ電子放射性核種で標識された薬剤から放出されるオージェ

電子のエネルギースペクトルを測定するためのシステムを完成させることができた。今後、このシステムによって薬剤から放出されるオージェ電子のエネルギー分布と否定に関する基礎データを測定し、薬剤開発や薬剤の安全性の確認に貢献していけるものと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

- ①吉井幸恵、吉井裕、(他 10 名、7 番目)
"Copper-64-diacetyl-bis
(M^3 -methylthiosemicarbazone)
accumulates in rich regions of CD133⁺
highly tumorigenic cells in mouse colon
carcinoma", Nuclear Medicine and
Biology, in press

〔学会発表〕(計5件)

- ①吉井幸恵、吉井裕、(他 9 名、7 番目)、
「 ^{64}Cu -ATSM イメージング: 低酸素・栄養飢
餓とがん幹細胞との関係に関する検討」、
日本核医学会、平成 21 年 10 月 1-3 日、旭
川市
- ②吉井幸恵、吉井裕、(他 11 名、7 番目)、
「 ^{64}Cu -ATSM imaging for cancer stem
cell-rich regions: in vivo and in vitro
characterization」、2009 World Molecular
Imaging Congress、平成 21 年 9 月 23-26 日、
Montreal, Canada
- ③吉井裕、(他 5 名、筆頭)、「放射性薬剤か
ら放出されるオージェ電子のエネルギー
分析」原子衝突研究協会年会、平成 21
年 8 月 28-30 日、首都大学東京
- ④吉井幸恵、吉井裕、(他 9 名、6 番目)、
「Hypoxia imaging agent ^{64}Cu -ATSM
visualizes cancer stem cell-rich
regions within tumors.」、Society of
Nuclear Medicine、平成 21 年 6 月 13-17
日、Toronto, Canada
- ⑤吉井幸恵、吉井裕、(他 14 名、7 番目)、
「 ^{64}Cu -ATSM による腫瘍内がん幹細胞ニッ
チイメージングと内用放射線治療への応
用」、日本分子イメージング学会、平成 21
年 5 月 14-15 日、東京都千代田区

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉井 裕 (YOSHII HIROSHI)

福井大学・医学部・准教授

研究者番号：20334047