

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K03903

研究課題名(和文) 加速器中性子製99Moと67Cuの核医学診断治療の実用化に向けた研究

研究課題名(英文) Study of Medical Isotopes of 99Mo and 67Cu Produced by Deuteron Breakup Neutrons

研究代表者

永井 泰樹 (Nagai, Yasuki)

大阪大学・核物理研究センター・協同研究員

研究者番号：80028240

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：64Cuと67Cuは放射性医薬品を用いた各種がんの診断と治療に有望な放射性核種としてその大量製造法の開発が喫緊の課題であった。我々は、加速器で得られる速中性子を多量の亜鉛に照射して大量の64Cu及び67Cuを製造する方法を成功裏に開発し課題解決に目途をつけた。そして、多量の照射済亜鉛に含まれる高強度の64Cuと67Cuを迅速に昇華法で先ず多量の亜鉛を高回収率で祖分離する方法の開発に成功した。次いで、抽出された極微量の亜鉛と放射性銅から高品質の放射性銅(64Cuと67Cu)を高効率で回収することに成功した。得られた64Cuと67Cuの比放射能は医療において臨床応用に十分適していることも判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化・がん罹患勤労者の増加する社会にあつて、外科手術を伴わない患者に優しい治療法として半減期が数日以内の64Cuと67Cu放射性同位体を含む医薬品を特定のがん患者の臓器等に集積させ結果として低侵襲医療としてがん治療をかなえる方法の重要性は増大しつつありそのために64Cuと67Cuの製造法開発は35年余の課題であった。我々は、我が国独自の加速器中性子利用の67Cu・64Cu製造法を提案、その製造量・医療の品質に関わる基礎研究を成功裏に行い実用化に目途をつけた。

研究成果の概要(英文)：64Cu and 67Cu are promising radionuclides for the diagnosis and treatment of various cancers using radiopharmaceuticals, and the development of a method for their mass production was an urgent issue. We have successfully developed a method to produce large amounts of 64Cu and 67Cu by irradiating large amounts of zinc with fast neutrons produced by an accelerator. We also succeeded in developing a method for the rapid sublimation of the high-strength 64Cu and 67Cu contained in large quantities of irradiated zinc, firstly by a sublimation method, and then by a high recovery rate of the large quantities of zinc. Next, high quality radioactive copper (64Cu and 67Cu) was successfully recovered with high efficiency from the extracted miniscule amounts of zinc and radioactive copper. The obtained specific radioactivity of 64Cu and 67Cu was also found to be sufficiently suitable for clinical application in medicine.

研究分野：原子核物理、加速器中性子の医学利用

キーワード：加速器中性子 重陽子加速器 放射性医薬品 画像診断 内用療法 負重水素イオン 個別化医療 ベータ線

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。

1. 研究開始当初の背景

高齢化・がん罹患勤労者(20~64歳)の増加(年間30万人余)する社会にあって、数日程度以内の短い半減期の放射性同位体を患者の特定の臓器等に集積する医薬品と合成した放射性医薬品の研究開発は、低侵襲のがん診断(例: ^{99m}Tc の利用)及びがん治療(例: ^{67}Cu 利用)として重要性を増している。核医学診断に必要な ^{99m}Tc の親核 ^{99}Mo (半減期は66時間)を我が国は全て輸入し国内で ^{99m}Tc 放射性医薬品を生成しているが、世界の ^{99}Mo 供給体制は不安定である(以下参照)。

一方、様々ながんの治療及び診断用放射性同位体として30余年前から期待されその製造法の研究開発が行われている ^{67}Cu 及び ^{64}Cu は高品質のこれら放射性同位体を大量に製造する方法は確立していない(以下参照)。我々は、上記課題の解決を目指し我が国独自の加速器で得られる速中性子を利用した ^{99}Mo ・ ^{67}Cu ・ ^{64}Cu などの製造法を提案し、既存の加速器を用いてこれら放射性同位体の製造量・品質に関わる基礎研究を行ってきた。

- 核医学診断用 ^{99m}Tc の親核 ^{99}Mo (原子炉で濃縮ウランの核分裂反応で製造)の供給不安定:

放射性医薬品を用いた核医学診断では患者に投与された医薬品は、病変部に集積し放射性同位体が放出するガンマ線はガンマカメラで撮影され病状が重篤になる前に病変箇所・病変臓器の高精度の診断情報を与える。ところで我が国では、 ^{99}Mo の半減期が短いので毎週数回新鮮な ^{99}Mo を輸入している。そしてこの ^{99}Mo の娘核である ^{99m}Tc を用いた様々な医薬品が、がん、心疾患、脳血管疾患の三大生活習慣病・認知症などの早期診断に年間90万件利用されている。ところで ^{99}Mo は海外の国立研究用原子炉(現在7基が稼働中)で濃縮ウランを用いて核分裂反応により製造されている。しかし、原子炉の高経年化(稼働後50年余)のため予期せぬトラブルなどで長期の計画外停止が頻発し、 ^{99}Mo の供給は2008年以降不安定になり安定供給の構築に向け加速器等による代替製造法の開発が世界の喫緊の課題となっている。そして色々な製造法の開発が行われているが、高い比放射能(後述)を有する原子炉製 ^{99}Mo から得られる ^{99m}Tc に匹敵する高品質の ^{99m}Tc が容易に得られる代替製造法製 ^{99m}Tc の実用例は未だない。

- がん治療用 ^{67}Cu (加速器製)と個別化医療:

がん細胞はRIから放出される電子線で致死する。ところで、医薬品の治療効果(がん細胞等への集積度、治療効果、副作用)は個人差があり個々の患者に応じた“個別化医療”が重要とされている。 ^{67}Cu 医薬品によるがん治療は、まずはPET用RIの ^{64}Cu (半減期は13時間)医薬品を用いて患者の病変部のCu医薬品に対する集積度などの情報を得た上で同じ患者に同じ化学的性質を持つ ^{67}Cu (半減期は2.6日)医薬品を用い治療する(個別化医療)。

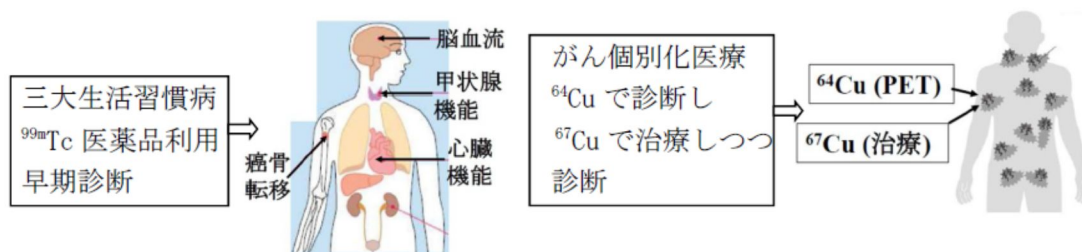


図 1. ^{99m}Tc による三大習慣病などの早期診断と ^{64}Cu ・ ^{67}Cu による個別化医療

67Cuは体内の平均飛程が0.7mm程度のベータ線（治療用）とガンマ線（診断用）を放出するため、「一種類の67Cu医薬品を用いて治療と治療効果の診断」が可能な理想的な放射性同位体で、悪性リンパ腫、大腸がん、膀胱がん、結腸癌、卵巣がん等の治療に期待されている。ところで67Cu医薬品の開発では治療効果の有効性を小動物実験で調べるがその際必要な67Cuの強度は、1回当たり約100 MBq(メガベクレル)である。現在、67Cuは主に加速器を用い168Zn(p,2p)反応で製造されているが世界の67Cu製造量は1ヶ月当たり約3700MBq(150MBq/日)と少なく67Cu医薬品の研究開発が停滞している。そのため高強度の67Cuの製造法開発が待たれている。

2．研究の目的

我が国は99mTcの親核99Moは世界第二の消費国であることを踏まえ代替製造法の研究開発を推進し国産化により先ずは99Moの国内安定供給をはかることで世界の99Mo供給安定化に貢献することが重要である。加速器で得られる速中性子を用いた99Mo製造法は、我が国独自の方法であり、99Moの国産化に向け有効であることは既存の加速器で実証してきた。また、様々ながん治療及び診断用の放射性同位体として期待の高い67Cu及び64Cuについて大量に製造できることを実証でき、且つ高品質の放射性同位体を分離・精製する技術開発を行った。実際我々は、これまで既存加速器で発生させた加速器中性子を用い99Mo・67Cu・64Cuの製造量・核種純度などの測定、高品質の99mTc・67Cu・64Cuを得るための分離・精製法の研究開発を行い新しい放射性同位体製造法に関わる原理的課題を解決してきた。本研究の目的は、既存のサイクロトロンに負重水素イオン源を設置してこれまでの重陽子ビーム強度の20倍のビームを発生する加速器にアップグレードすること、その結果、速中性子強度も20倍になることから先ずは67Cu及び64Cuの実用化に向けた研究、及び99Moから99mTcを熱分離装置の自動化に向けた研究開発にある。

3．研究の方法

我々が提案し使用する加速器で得られる速中性子のエネルギーは、原子炉で使用される熱中性子のエネルギーよりも10億倍以上高い。その結果、99Moを生成する(n,2n)反応断面積は原子炉で(n,gamma)反応で99Moを生成する断面積の約10倍大きい。そこで原子炉の中性子強度の1/10程度以上の速中性子が加速器で得られれば多量の99Mo及び64Cu、67Cuの製造が期待できる。ところで国内外のサイクロトロンメーカーは、既に30MeV 2mAの陽子ビームをBe等の軽元素に照射して発生させた高強度の中性子をがんのホウ素中性子捕捉療法に利用するシステムを既に開発している。また海外では、線型加速器を用い140MeVで5mAの重陽子ビームを炭素ターゲットに照射して1015n/sの高強度中性子を発生する計画が進行中である。この中性子強度は通常の原子炉の熱中性子強度に近い。そこで、我々は医療用放射性同位体の日々の製造に実績があるサイクロトロンを用いて40MeVの2mAの重陽子強度を有する加速器による99Mo等の国産化計画を発表した。本研究は、既存の稼働中の東北大学サイクロトロンに負重水素イオン源及び荷電変換ストリッパフォイルを設置し現状の20倍の重陽子ビーム強度を得る世界的にユニークな研究である。我々は、この研究手法で得られる加速器速中性子を用い製造される高強度の64Cu及び67Cuを国内の創薬の研究者に供与し新たながん治療薬の発見に向けた活動を支援することを目的とする。

4．研究成果

64Cuと67Cuは放射性医薬品を用いた各種がんの診断と治療に有望な放射性核種としてその

大量製造法の開発が喫緊の課題であった。我々は、加速器で得られる速中性子を多量の亜鉛に照射して大量の ^{64}Cu 及び ^{67}Cu を製造する方法を成功裏に開発し課題解決に目途をつけた。そして、多量の照射済亜鉛に含まれる高強度の ^{64}Cu と ^{67}Cu を迅速に昇華法で先ず多量の亜鉛を高回収率で祖分離する方法の開発に成功した。次いで、抽出された極微量の亜鉛と放射性銅から高品質の放射性銅 (^{64}Cu と ^{67}Cu) を高効率で回収することに成功した。得られた ^{64}Cu と ^{67}Cu の比放射能は医療において臨床応用に十分適していることも判明した。

- 研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化・がん罹患勤労者の増加する社会にあって、外科手術を伴わない患者に優しい治療法として半減期が数日以内の ^{64}Cu と ^{67}Cu 放射性同位体を含む医薬品を特定のがん患者の臓器等に集積させ結果として低侵襲医療としてがん治療をかなえる方法の重要性は増大しつつありそのために ^{64}Cu と ^{67}Cu の製造法開発は35年余の課題であった。我々は、我が国独自の加速器中性子利用の ^{67}Cu ・ ^{64}Cu 製造法を提案、その製造量・医療の品質に関わる基礎研究を成功裏に行い実用化に目途をつけた。

研究成果の概要（英文）：

^{64}Cu and ^{67}Cu are promising radionuclides for the diagnosis and treatment of various cancers using radiopharmaceuticals, and the development of a method for their mass production was an urgent issue. We have successfully developed a method to produce large amounts of ^{64}Cu and ^{67}Cu by irradiating large amounts of zinc with fast neutrons produced by an accelerator. We also succeeded in developing a method for the rapid sublimation of the high-strength ^{64}Cu and ^{67}Cu contained in large quantities of irradiated zinc, firstly by a sublimation method, and then by a high recovery rate of the large quantities of zinc. Next, high quality radioactive copper (^{64}Cu and ^{67}Cu) was successfully recovered with high efficiency from the extracted miniscule amounts of zinc and radioactive copper. The obtained specific radioactivity of ^{64}Cu and ^{67}Cu was also found to be sufficiently suitable for clinical application in medicine.

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 4件）

1. 著者名 Masako Kawabata, Shoji Motoishi, Akio Ohta, Arata Motomura, Hideya Saeki, Kazuaki Tsukada, Shintaro Hashimoto, Nobuyuki Iwamoto, Yasuki Nagai, Kazuyuki Hashimoto	4. 巻 330
2. 論文標題 Large scale production of ^{64}Cu and ^{67}Cu via $^{64}\text{Zn}(n, p)^{64}\text{Cu}$ and $^{68}\text{Zn}(n, np/d)^{67}\text{Cu}$ reactions using accelerator neutrons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry	6. 最初と最後の頁 913,922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10967-008-0001-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasuki Nagai	4. 巻 97
2. 論文標題 NAGAI, Yasuki. Production scheme for diagnostic-therapeutic radioisotopes by accelerator neutrons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the Japan Academy, Series B	6. 最初と最後の頁 292, 323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.97.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasuki Nagai, Masako Kawabata, Shintaro Hashimoto, Kazuaki Tsukada, Kazuyuki Hashimoto, Shoji Motoishi, Hideya Saeki, Arata Motomur, Futoshi Minato, Masatoshi Itoh	4. 巻 91
2. 論文標題 Estimated Isotopic Compositions of Yb in Enriched ^{176}Yb for Producing ^{177}Lu with High Radionuclide Purity by $^{176}\text{Yb}(d, x)^{177}\text{Lu}$	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the Physical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 044201-1 -10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7566/JPSJ.91.044201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsukada Kazuaki, Nagai Yasuki, Hashimoto Shintaro, Minato Futoshi, Kawabata Masako, Hatsukawa Yuichi, Hashimoto Kazuyuki, Watanabe Satoshi, Saeki Hideya, Motoishi Shoji	4. 巻 89
2. 論文標題 Anomalous Radioisotope Production for $^{68}\text{Zn0}$ Using Polyethylene by Accelerator Neutrons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Physical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 034201 ~ 034201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7566/JPSJ.89.034201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	塚田 和明 (Tsukada Kazuaki) (30343916)	国立研究開発法人日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門 原子力科学研究所 先端基礎研究センター・研究主席 (82110)	
研究分担者	橋本 慎太郎 (Hashimoto Shintaro) (60465995)	国立研究開発法人日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門 原子力科学研究所 原子力基礎工学研究センター・研究副主幹 (82110)	
研究分担者	橋本 和幸 (Hashimoto Kazuyuki) (80414530)	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・専門業務員 (82502)	
研究分担者	須郷 由美 (Sugo Yumi) (90354836)	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・上席研究員 (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
---------	---------