

令和 4 年 5 月 21 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08173

研究課題名（和文）核医学治療応用に向けた新規加速器製造放射性核種の開発

研究課題名（英文）Development of accelerator produced radionuclides for radioisotope therapy application

研究代表者

大江 一弘 (Ooe, Kazuhiro)

大阪大学・医学部附属病院・特任助教（常勤）

研究者番号：90610303

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では核医学治療のための放射性核種として、加速器による国内製造が可能な核種を新たに開発することを目的に、銀-111およびセリウム-141の加速器を用いた製造手法の開発、並びにこれらの核種の分離精製手法の開発を行った。銀-111についてはパラジウムと重水素ビームとの反応における生成確率を調べ、陰イオン交換法によるパラジウムからの分離精製に成功した。セリウム-141については適切なターゲット物質として酸化バリウムを選択し、ヘリウム-4ビームとの反応による製造と、抽出クロマトグラフィーによる分離精製を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核医学治療用の放射性核種は、現在すべて輸入に頼っており、その供給が海外情勢に大きな影響を受ける。そのため、治療用の放射性核種を国内製造・供給することに大きな期待が寄せられている。本研究では銀-111およびセリウム-141について、加速器による製造法と、ターゲット物質からの分離精製法の開発を達成し、治療用核種の加速器を用いた国内製造・供給に向けて大きな一歩となると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to develop accelerator produced radionuclides, which can be supplied domestically, for radioisotope therapy. As candidate radionuclides, silver-111 and cerium-141 were selected, and accelerator production and purification methods for these radionuclides were investigated. As for Ag-111, excitation functions in the nuclear reaction between palladium and deuterium beam were obtained, and the separation of Ag-111 from palladium by anion exchange method was successfully carried out. As for cerium-141, barium oxide was selected as an appropriate target material. The production of cerium-141 in the nuclear reaction between barium oxide and helium-4 beam was conducted, and separation of Ce-141 from barium oxide by extraction chromatography was achieved.

研究分野：放射化学

キーワード：核医学治療 加速器製造核種 ベータ線放出核種

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在腫瘍の治療として、放射性核種を用いた核医学治療が行われており、甲状腺癌の治療として¹³¹I、悪性リンパ腫の治療として⁹⁰Y等、いくつかの放射性核種が利用されている。これらの治療用の放射性核種は原子炉で製造されているものがほとんどであり、国内製造は行われておらず、その供給は輸入に頼っている状況である。近年海外の原子炉の一時的停止等により、核医学診断に大量に用いられている^{99m}Tcの供給に大きな問題が生じるなど、原子炉製造および輸入に頼る現状は安定供給に大きな問題を抱えることとなる。日本国内においては様々な規制などにより、原子炉を用いた治療用核種の製造は非常に困難な状況にある。そのため、国内の様々な場所で稼働している加速器を用いて治療用の放射性核種を製造供給することが、今後の腫瘍の核医学治療の発展に必須である。

しかしながら、一般に治療に用いられる核種は β^- 放出核であることから、中性子過剰側の核種である必要があり、主に中性子欠損側の核種が製造される加速器により既存の治療用 β^- 核種を製造することは難しい。一方で、標的物質に中性子過剰側に安定同位体を持つ元素を選択することにより、加速器でも治療に利用可能な β^- 核種を製造できる可能性は存在する。そのため、加速器で製造可能な β^- 核種を新たに選定し、核医学分野に導入することにより、上述の問題を解決できると期待される。

2. 研究の目的

本研究では核医学治療のための放射性核種として、加速器による国内製造が可能な核種を新たに開発することを目的とする。今回候補核種として、銀-111(¹¹¹Ag)およびセリウム-141(¹⁴¹Ce)を候補核種として選択した。

¹¹¹Agは半減期7.45日の β^- 放出核種であり、パラジウム-110(¹¹⁰Pd)標的に重水素ビームを照射することにより¹¹⁰Pd(d, n)¹¹¹Ag反応により製造できると考えられる。この核種は、主に最大エネルギー1036.8 keVの β^- 線と342 keVおよび245 keVの γ 線を放出し、 β^- 線は腫瘍の治療に利用可能なエネルギーである。 γ 線のエネルギーがやや高く、分岐比も小さいものの、単一光子放射断層撮影(SPECT)によるイメージングができる可能性もある。半減期も製造から供給するまでの期間や、体内動態の追跡や腫瘍の治療を考慮すると適切な長さであると考えられる。

¹⁴¹Ceは半減期32.5日の β^- 放出核種であり、バリウム-138(¹³⁸Ba)標的にヘリウム-4(⁴He)ビームを照射することにより¹³⁸Ba(α , n)¹⁴¹Ce反応により製造可能と考えられる。主に最大エネルギー435.26 keV、580.7 keVの β^- 線と145.4 keVの γ 線を放出する。 β^- 線による腫瘍の治療に加え、 γ 線によるSPECTイメージングが可能と期待される。

これらの核種は核医学分野ではほとんど利用されてきていない核種であり、実際の利用に先だって核種製造の適切な条件や、製造核種の標的からの分離精製法の検討が必要である。

そこで、本研究では¹¹¹Agおよび¹⁴¹Ceの核医学利用に向け、これらの核種の加速器を用いた適切な製造条件の検討および簡便で効率的な標的からの分離精製法の開発を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 加速器による¹¹¹Agの製造

加速器を用いた¹¹¹Agの製造では、まずPd標的と重水素ビームとの核反応での¹¹¹Agの生成確率(核反応断面積)の重水素ビームエネルギー依存性(励起関数)を測定した。標的には天然同位体存在比のPd(^{nat}Pd)の金属箔を用い、複数のPd金属箔を重ねて照射ターゲットを作製した。理化学研究所のAVFサイクロトロンを用い、24 MeVの重水素ビームを照射し、各Pd金属箔中に生成した¹¹¹AgをGe半導体検出器による β^- 線測定により定量し、各重水素ビームエネルギーにおける核反応断面積の算出を行った。

(2) ^{nat}Pd標的からの¹¹¹Agの化学分離

^{nat}Pd標的からの¹¹¹Agの分離精製法の開発では、まず理化学研究所のAVFサイクロトロンを用い^{nat}Pd金属板標的と重水素ビームにより¹¹¹Agを製造した。その後、^{nat}Pd標的を濃硝酸と少量の塩酸の混酸を用いて溶解後、溶液を蒸発乾固させ、1 M HNO₃に再度溶解させた。この溶液を陰イオン交換カラム(樹脂: ムロマック 1×8 NO₃⁻ form 200-400 mesh 約 10 mm × 11 cm)に導入し、1 M HNO₃により¹¹¹Agの溶出を行った。¹¹¹Agの溶出の後、溶出液を濃硝酸に変更し、Pdの溶出を行った。各溶出液について、Ge半導体検出器を用いた β^- 線スペクトロメトリーを行い、¹¹¹Agの定量、および^{nat}Pd(d, x)反応により同時に生成していた^{111m}Pd(半減期: 5.5 h)の定量を行った。

(3) 加速器による¹⁴¹Ceの製造

加速器を用いた¹⁴¹Ceの製造では、標的として用いるBaの化合物に潮解性のある物質が多いことから、標的物質として適切なBa化合物の選定を行うこととし、今回は比較的潮解性の低い塩

化バリウムおよび酸化バリウムを候補標的物質として選択した(両者とも天然同位体存在比のBaを使用)。塩化バリウムおよび酸化バリウムについて、粉末をペレット状に成型し、理化学研究所のAVFサイクロトロンを用い、29 MeVの ^4He ビームを照射した。照射後のBaターゲットに対し、Ge半導体検出器を用いた線スペクトロメトリーによる測定を行い、 ^{141}Ce の定量を行った。

(4) $^{\text{nat}}\text{Ba}$ 標的からの ^{141}Ce の化学分離

$^{\text{nat}}\text{Ba}$ 標的からの ^{141}Ce の分離精製法の開発では、まず理化学研究所のAVFサイクロトロンを用い $^{\text{nat}}\text{Ba}$ 標的と ^4He ビームにより ^{141}Ce を製造した。 $^{\text{nat}}\text{Ba}$ 標的を1 M HClに溶解し、蒸発乾固後に0.01 M HClに再度溶解させた。この溶液を、Ln resinカラム (Eichrom社のジ-2-エチルヘキシルリン酸を用いた固相抽出樹脂、50-100 mesh 約5 mm × 5 cm)に導入し、0.01 M HClによりBaを溶離した。Baを溶出後、 ^{141}Ce を1 M HClにより溶出した。各溶出液について、Ge半導体検出器を用いた線スペクトロメトリーを行い、 ^{141}Ce の定量を行った。また、各溶出液について誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)によりBa量の分析を行った。

4. 研究成果

(1) 加速器による ^{111}Ag の製造

Fig. 1に今回の研究で得られた $^{\text{nat}}\text{Pd}(d, x)^{111}\text{Ag}$ 反応の励起関数を示す。Fig. 1より、核反応断面積のピークトップが重水素ビームエネルギー9 MeV付近、核反応断面積として40 mb程度であることを確認できた。また、 $^{105,106\text{m},110\text{m}}\text{Ag}$ 等の同位体の生成も確認した。同時に生成する他の多くのAg同位体については、 ^{110}Pd 濃縮同位体の利用により低減ができると考えられるが、 $^{110\text{m}}\text{Ag}$ については、 ^{111}Ag と同様に ^{110}Pd から生成すると考えられる。 $^{\text{nat}}\text{Pd}(d, x)^{110\text{m}}\text{Ag}$ 反応の励起関数もFig. 1に示す。結果から、 $^{110\text{m}}\text{Ag}$ は ^{111}Ag 生成のビームエネルギーと非常に近い条件で生成し、常に $^{110\text{m}}\text{Ag}$ の混入の可能性があることがわかった。 $^{110\text{m}}\text{Ag}$ は半減期249.79日と比較的長い半減期を持つ放射性同位体であることから、核医学利用に際しては ^{111}Ag への混入を極力低減することが望ましい。6 MeV程度の重水素ビームを使用した場合、反応断面積および半減期の差から、放射線量として ^{111}Ag の0.4%程度の $^{110\text{m}}\text{Ag}$ が混入すると考えられる。 $^{110\text{m}}\text{Ag}$ の混入の影響については今後動物実験などで検討していく必要があると考えられる。

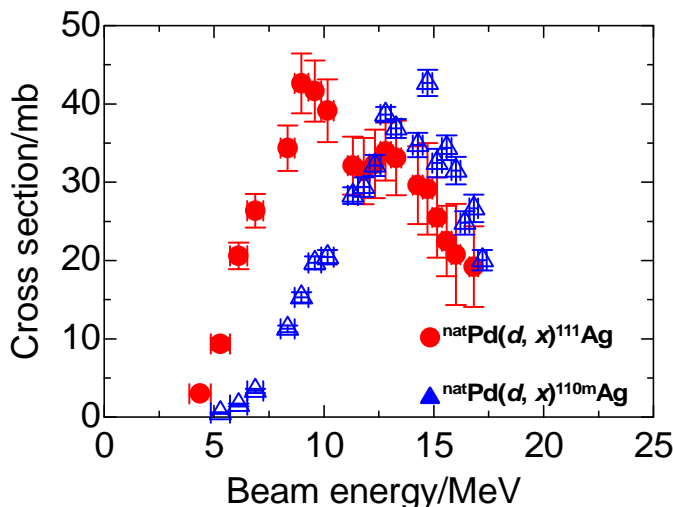


Fig. 1. $^{\text{nat}}\text{Pd}(d, x)^{111}\text{Ag}$ および $^{\text{nat}}\text{Pd}(d, x)^{110\text{m}}\text{Ag}$ 反応の励起関数

(2) $^{\text{nat}}\text{Pd}$ 標的からの ^{111}Ag の化学分離

Fig. 2に今回の研究で得られたAgおよびPdの溶離曲線を示す。結果より、1 M HNO_3 による溶出により先に ^{111}Ag が溶出し、その間 $^{111\text{m}}\text{Pd}$ はカラムに保持されていたことが分かった。この結果から、 ^{111}Ag をPdターゲットから分離することに成功した。また、 ^{111}Ag の回収率は99%以上と非常に高効率で分離できることも確認した。Pdについては、実際の臨床利用に際しては濃縮同位体を使用することが必須であり、 ^{110}Pd 濃縮同位体は非常に高価であるため、Pd標的を回収できることが望まれる。Fig. 2より、 ^{111}Ag の溶出後に $^{111\text{m}}\text{Pd}$ は濃硝酸により溶出されており、Pdの回収率も約98%と高効率であることが分かった。この分離手法により、 ^{111}Ag をPdターゲットから効率的に精製可能であり、Pdについても高効率で回収、ターゲットとしての再利用が可能と期待される。

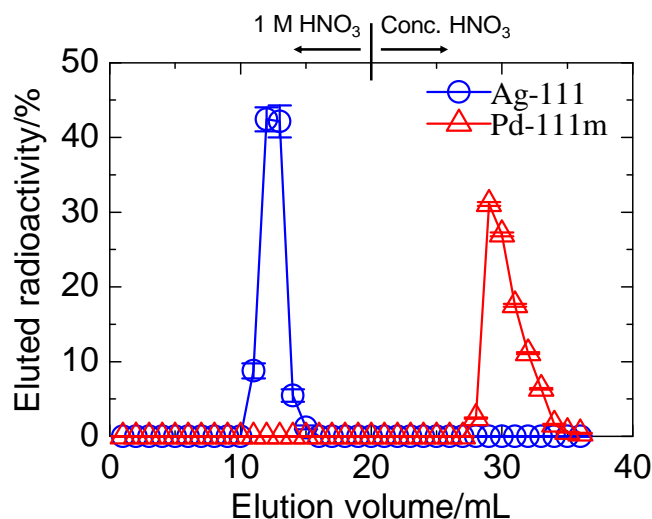


Fig. 2. ^{111}Ag のPd金属ターゲットからの陰イオン交換分離における溶離曲線

(3) 加速器による ^{141}Ce の製造

加速器による ^{141}Ce の製造を、塩化バリウムおよび酸化バリウムを標的化合物として用いて行った結果、塩化バリウムをターゲットとした場合、ターゲット中の塩素と ^4He ビームとの核反応により、塩素-34m(半減期 32 分)およびカリウム-38(半減期 7.6 分)が大量に生成し、照射直後の標的からの放射線量が非常に高くなることが分かった。そのため、照射直後は ^{141}Ce の線検出が妨害され、上記短寿命の副反応生成物の減衰を待つ必要がある。一方酸化バリウムをターゲットとした場合、塩化バリウムよりも副反応生成物が低減できることが示され、照射直後から ^{141}Ce の検出も可能であることが分かった。副反応生成物が大量に生成することは、作業時の被ばく量の増加にもつながることから、今後の ^{141}Ce 製造には酸化バリウムを標的として用いることが適切であると考えられる。

また、今回照射後の Ba 標的の線測定により、 ^{141}Ce の他、 $^{135}, ^{137}, ^{139}\text{Ce}$ などの他の Ce 同位体も生成していることが確認された。ほとんどの Ce 同位体は ^{138}Ba 以外から生成していると考えられ、 ^{138}Ba 濃縮同位体の使用により混入は低減できると期待される。

(4) ^{nat}Ba 標的からの ^{141}Ce の化学分離

Fig. 3 に今回の研究で得られた Ba および ^{141}Ce の溶離曲線を示す。0.01 M HCl による溶出で Ba が先に溶出し、その後 ^{141}Ce が 1 M HCl で溶出することが分かり、両者の分離が可能であることが示された。 ^{141}Ce の回収率は 99%以上と高収率で回収できることも分かった。また、ICP-MS による Ba の測定により、 ^{141}Ce フラクションへも Ba 混入量は 3 μg 程度であることが分かった(分離係数として 10^4 以上)。 ^{141}Ce についても製造には ^{138}Ba 濃縮ターゲットが必須であり、Ba 標的の回収が必要となる。今回の分離条件で、0.01 M HCl による溶出フラクションにより Ba の回収が可能と考えられるが、回収率については今後詳細な検討が必要である。

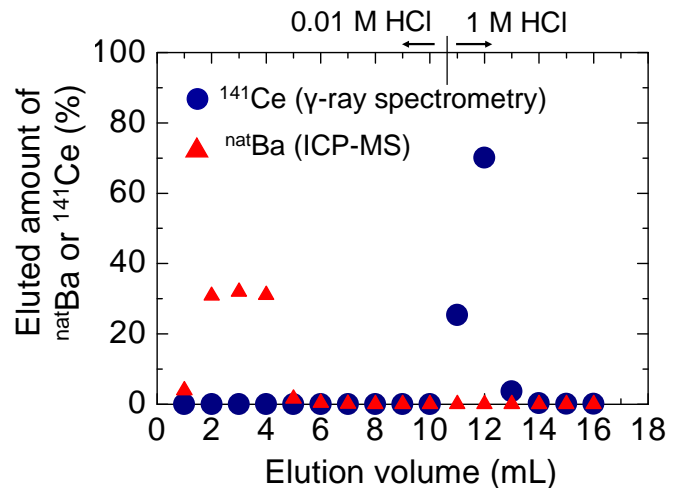


Fig. 3. Ln resin を用いたカラム分離における Ba および ^{141}Ce の溶離曲線

以上、今回加速器製造可能な核医学治療用の核種として、 ^{111}Ag および ^{141}Ce の加速器製造および標的物質からの分離精製法の検討を行った。今後はさらに加速器製造と分離精製条件の最適化を進め、薬剤標識や動物実験につなげていくことにより、治療用放射性核種の国内生産、供給へと発展してゆくと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Kazuhiro Ooe, Tadashi Watabe, Yoshifumi Shirakami, Daiki Mori, Takuya Yokokita, Yukiko Komori, Hiromitsu Haba and Jun Hatazawa
2. 発表標題 Production and separation of theranostic radionuclide Ag-111 from Pd target
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2020 Annual Meeting (SNMMI 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大江一弘、渡部直史、白神宜史、森大輝、横北卓也、小森有希子、羽場宏光、畑澤順
2. 発表標題 核医学利用に向けたAg-111の加速器による製造と分離精製
3. 学会等名 日本放射化学会第64回討論会(2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大江一弘、渡部直史、白神宜史、森大輝、横北卓也、小森有希子、羽場宏光、畑澤順
2. 発表標題 治療用核種Ag-111のPd標的からの加速器製造と分離精製
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhiro Ooe, Tadashi Watabe, Kazuko Kaneda-Nakashima, Yuwei Liu, Yoshifumi Shirakami, Atsushi Toyoshima, Eku Shimosegawa, Mitsuhiro Fukuda, Atsushi Shinohara, Jun Hatazawa
2. 発表標題 Increased uptake of At-211 in thyroid gland by the preparation with ascorbic acid for targeted alpha therapy of thyroid cancer
3. 学会等名 The 11th International Symposium on Targeted-Alpha-Therapy (TAT11) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Ooe, Tadashi Watabe, Yoshifumi Shirakami, Soichiro Ichimura, Honoka Obata, Takumi Ikeda, Zi Jian Zhang, Kojiro Nagata, Atsushi Toyoshima, Takashi Yoshimura, Atsushi Shinohara, and Jun Hatazawa
2. 発表標題 Dissolution of dry distilled At-211 with non-toxic aqueous solutions
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Ooe, Tadashi Watabe, Takashi Kamiya, Takashi Yoshimura, Makoto Hosono, Atsushi Shinohara, Jun Hatazawa
2. 発表標題 Determination of Rn-219 radioactivity in exhaled breath from patients treated with Ra-223
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大江一弘、豊嶋厚史、寺本高啓、永田光知郎、床井健運、中川創太、渡部 直史、白神宜史、吉村崇、篠原厚、畑澤順
2. 発表標題 乾式分離と純水を用いた溶解によるアスタチン211の分離精製
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Ooe, Atsushi Toyoshima, Takahiro Teramoto, Kojiro Nagata, Yuichiro Kadonaga, Akimitsu Kanda, Katsuyuki Tokoi, Sota Nakagawa, Tadashi Watabe, Yoshifumi Shirakami, Takashi Yoshimura, Atsushi Shinohara, and Jun Hatazawa
2. 発表標題 Preparation of an astatine-211 aqueous solution by dry distillation and dissolution in pure water
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) 2021 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------	---------