

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16853

研究課題名(和文) カラムクロマトグラフィーを利用した核医学用キャリアフリーRIの製造法の開発

研究課題名(英文) Development of Methods of Carrier-free RI Tracer Production for Nuclear Medicine Based on Column Chromatography

研究代表者

池田 隼人 (Ikeda, Hayato)

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・助教

研究者番号：30649083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では放射性同位元素(RI)を核医学へ応用するため、At-211、Mo-99およびPt-195mの3種類の核種について不純物のない「キャリアフリー」の状態を得るための化学分離法を開発することを目的とした。本課題では、化学収率、再現性において有利なカラムクロマトグラフィーを分離法として選択した。サイクロトロンおよび電子ライナックを用いたRI製造の実証、生成量や妨害核種の確認を行った。Mo-99およびAt-211については化学分離法を開発することに成功した。特にMo-99は98%と高収率であった。しかしながらPt-195mの分離法を見出すには至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Pt-195mは残念ながら分離法の完成まで至らなかったが、Mo-99およびAt-211のカラムクロマトグラフィーを用いた分離法の開発に成功したことは以下の点で意義を見いだせる。Mo-99は代替製造法が研究されてきたが、比放射能が低くなる手法が多い。本課題の手法は比放射能が高く、大量製造につながれば現行のジェネレーターに適用することが可能となる手法である。At-211の製造法は乾式蒸留が主な分離法であるが、大掛かりな装置を使う手法ではなく、カラム一つで分離が可能であるため、コンパクトな分離方法としての一つの解を与えることができる手法である。

研究成果の概要(英文)：The objective of this work was to develop a "carrier-free" chemical separation method for At-211, Mo-99, and Pt-195m in order to apply radioisotopes (RIs) to nuclear medicine. In this work, column chromatography was selected as the separation method because it is considered to be advantageous in terms of chemical yield and reproducibility. RI production was demonstrated using a cyclotron and an electron linac, and the amount of product and interfering nuclides were confirmed.

Chemical separation methods were successfully developed for Mo-99 and At-211. The yield of Mo-99 was especially high (98%). However, a separation method for Pt-195m could not be found.

研究分野：放射化学

キーワード：RI製造 アスタチン モリブデン99 白金195m カラムクロマトグラフィー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

核医学に用いる核種が多様化するとともに、古くから用いられてきたテクネチウム-99m(Tc-99m)では製造用原子炉の老朽化による供給が緊急の問題となっていた(J. R. Ballinger, J. Label. Compd. Radiopharm. 2010, 53, 167.)。本課題申請当初から(今日においても)依然として加速器で核医学用の RI を製造して分離する方法を開発することが以前よりも重要な課題となっている。高品質な放射性医薬品を提供するためには、RI を不純物が少ないキャリアフリーの状態で作成・分離する必要がある。またコスト面を考えると、高い収率で分離できるのが望ましい。

アスタチン(At)の同位体である At-211 は 線放出核種として核医学治療に向けた研究が推し進められている。多くの施設においてキャリアフリーRI を得るため、収率が安定しない乾式分離法(注1)を用いるしかなく、溶液を用いる湿式法による高収率で安定的な供給法の開発が望まれる。At は気化しやすく、分離操作の途中で蒸発乾固などの加熱を伴う処理ができないので、あらゆる化学操作を駆使して At 以外のイオン可能な限り添加せず、効率よく溶液内から不純物を除去することが必要となる。

Tc-99m は輸送時の減衰も考慮し、親核種の Mo-99 を製造して、その壊変生成物として得る。つまり Tc-99m の親核種である Mo-99 をどのように製造するかが重要である。原子炉に替わる製造法として検討当初から盛んに行われてきた手法は、モリブデン(Mo)同位体である Mo-100 をターゲットとした手法(中性子またはプロトンを照射)である。しかしながらこの手法では Mo-99 比放射能が低くなる。マクロ量 Mo から Tc-99m を分離するためには、(a)収率が不安定な乾式分離法を用いる、(b)大量の充填剤を利用したジェネレーター形式、(c)溶媒抽出法を用いる、のような選択肢がある。だが、(a)は余分に製造する必要が出るために無駄が発生しやすく、(b)は大量の放射性廃棄物の発生が問題となり、(c)は残留する有機溶媒が医薬品として適さないなど、いずれも医薬品製造の手法として不利な点がある。

新たな核医学治療のコンセプトとしてオージェ電子による DNA 切断効果を狙った手法が、線核種による核医学治療に変わる方法として提案されている(A. I. Kassis, Radiat. Prot. Dosim. 2011, 143, 241.)。特に白金-195m(Pt-195m)はシスプラチンとして利用することで、より少量で効果のある抗腫瘍薬剤、および体内動態を追跡するイメージング剤としての利用が提案されている(E. N. Bodner, et al., J. Radioanal. Nucl. Chem. 2015, 305, 133., E. A. Aalbersberg, et al., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2017, 44, 1347.)。光核反応及び中性子照射によって得られたこれらの Pt-195m は、キャリアフリーRI としては得られていない。また、光核反応で製造した Pt-195m は溶媒抽出法で Au ターゲットより分離されているが、収率が 10%程度であり、改善すべき点は多い。

2. 研究の目的

本課題では、今後の核医学に期待される核種として At-211, Mo-99, Pt-195m に着目した(表1)。これらを加速器で大量製造・分離するための基礎的な検討として、簡便かつ再現性の高い手法により高収率(<90%)でキャリアフリーRI を得ることを目標とした。簡便性、安定性および高収率を達成するための手法としては、カラムクロマトグラフィーを選択した。この手法は溶液条件を適切に調整することにより、カラム充填剤である樹脂へ目的の元素や分子の着脱を再現性高くコントロールすることが可能である。特にマクロ量のターゲット元素からトレーサー量の目的 RI 元素を分離する手法として非常に有効である(例えば、A. G. Kazakov, et al., J. Radioanal. Nucl. Chem. 2018, 317, 1469.)。加えて、Mo-99 においてはこれまであまり提案されなかった $^{209}\text{Bi}(\text{, }n)^{211}\text{At}$ 核反応とカラムクロマトグラフィーを採用することで、キャリアフリーの Mo-99 分離を目指し、Mo-99/Tc-99m ジェネレーターとしての供給を目指す。カラムクロマトグラフィーによる分離法が確立されることで、放射性薬剤の自動合成装置に組み込むことが可能となる。これは大量の RI 製造を行っても、作業者の被曝量を低減することで安全性を高め、実用化に向けて有利に働く。

(表 1) 本課題で着目した RI とその特徴

RI	At-211	Mo-99	Pt-195m
ターゲット	Bi_2O_3	Zr or ZrO_2	金属 Au
核反応	$^{209}\text{Bi}(\text{, }n)^{211}\text{At}$	$^{96}\text{Zr}(\text{, }n)^{99}\text{Mo}$	$^{197}\text{Au}(\text{, }pn)^{195m}\text{Pt}$
その他の特徴など	<ul style="list-style-type: none"> ・Bi-209の天然存在比は 100% ・CYRICではAt-210を代替で用いる ・蒸発乾固は禁忌 	<ul style="list-style-type: none"> ・Zr-96の天然存在比は約2.8% ・ZrおよびZrO_2は容易に溶液化できない(HFなら可能) 	<ul style="list-style-type: none"> ・Au-197の天然存在比は100% ・副生成物として放射能が約20倍のAu-196が生成

3. 研究の方法

(1) 製造量の確認

いずれの核種も核物理的なデータとして、反応断面積の研究結果を参照することができる。しかしながら、ターゲットの形状や化学状態による違いはあまり情報がなかったため、はじめに Mo-99 と Pt-195m の製造試験を、東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターおよび東北大学電子光物理学研究センターにて行った。Mo-99 はターゲットとして金属と酸化物ペレットを用いた。光核反応による製造においては(Pt-195m)はターゲットと同時にモニターとして Ni をリファレンスとして比較して、発生光子量と生成 RI 量の関係を決定した。なお、申請者は At については 2018 年までに製造を行ったことがあるため、製造量試験は省略した。

(2) 化学分離法の開発

目的 RI をターゲットから分離するために様々な手法が考えられるが、基本的には何らかの形で溶液にターゲットを溶解する必要がある。そこで、溶液化後にどのような化学操作を行うかも考慮した上で溶液化の方法を開発した。

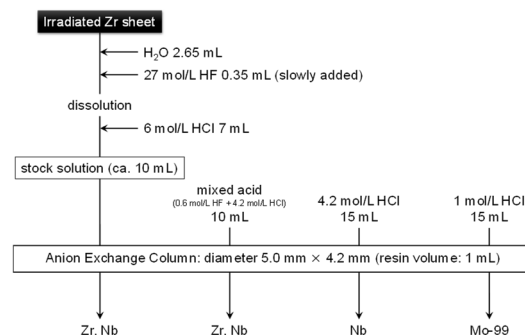
Zr ターゲットおよび ZrO₂ はフッ化水素酸と塩酸の混合溶液とし、カラムクロマトグラフィーに適用した。Bi₂O₃ ターゲットは塩酸や硝酸に容易に溶解するが、At 以外の陰イオンも多く含まれることとなるため、新たな溶液化法を考案した。

Au ターゲットは王水に溶解するので、溶解後に蒸発乾固等を行い、カラムクロマトグラフィーに適用できるか検討した。

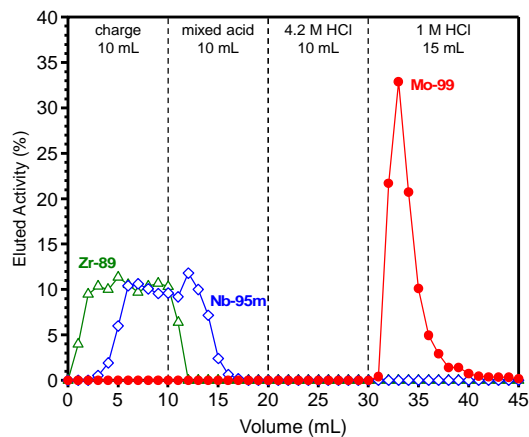
4. 研究成果

(1) Mo-99 製造

ターゲットの照射は東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターの AVF サイクロトロンを用いて行った。金属 Zr および ZrO₂ をターゲットとし、粒子を照射した。照射エネルギーはそれぞれ約 24 MeV および 37 MeV とした。照射後ターゲットの放射能測定により照射終了時の Mo-99 の生成量は、金属ターゲットで約 140 kBq、酸化ジルコニウムで約 110 kBq となった。金属 Zr はフッ化水素酸に容易に溶かすことができた。一方で、ZrO₂ はフッ化水素酸と塩酸の混合物とし、加熱をすることで溶解させることができた。カラムクロマトグラフィーの充填剤は陰イオン交換樹脂とした。ターゲット溶解液は 10 mL に調製したものをを用いた。分離スキームは図 1、溶離曲線は図 2 のとおりである。本研究の成果により、Mo のみを Zr や Nb から分離することが可能であることがわかった。今後は、ZrO₂ ターゲットの場合にも適用し、Zr ターゲットの再利用を前提とした製造法の開発を進める。



(図 1) 金属 Zr ターゲットからの Mo-99 分離スキーム



(図 2) 図 1 のスキームにおける溶離曲線

(2) At 製造

ターゲットの照射は東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターの AVF サイクロトロンを用いて行った。Bi₂O₃ を At の化学分離法開発は、本研究においては測定の容易な At-210 を用いた。照射済の Bi₂O₃ ターゲットを EDTA・2NH₄ 溶液に加えて強く振とうすることで、溶液化できることがわかった。この溶液を弱塩基性陰イオン交換カラムクロマトグラフィーで分離を行った。最終的に 0.3 mol/L の NaOH 溶液として約 60% の収率で At を得ることができた。改善の余地はまだあるが、湿式分離では比較的収率の良い結果を得られた。

(3) Pt-195m 製造

Pt-195m の製造は東北大学電子光物理学研究センターの電子加速器で発生させた制動放射線を金に照射することより行った。製造量を決定した後、化学分離法の開発に着手したが、カラムクロマトグラフィーの最適条件を見つけることはできなかった。また前段分離として沈殿分離も試みたが、効率よく Au を除去する手法を見出すには至らなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 池田 隼人, 菊永 英寿, 渡部 浩司
2. 発表標題 金属ジルコニウムおよび酸化ジルコニウムをターゲットとしたキャリアフリー-Mo-99製造法の開発
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会・第40回日本核医学技術学会総会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hayato Ikeda, Hidetoshi Kikunaga, Hiroshi Watabe
2. 発表標題 Development of the chemical separation method to obtain carrier-free 99Mo from metal natZr and natZrO2 targets
3. 学会等名 Pacifichem2021 (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
---------	---------