

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：82110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08147

研究課題名(和文) 211At療法実用化に向けた高線量211Atの生成量・化学形短時間同時分析技術

研究課題名(英文) Development of an analytical method for chemical form and radioactivity of medical radioisotope

研究代表者

瀬川 麻里子 (segawa, mariko)

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・研究職

研究者番号：00435603

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)：難治性の悪性腫瘍(ガン)に対し治療効果の高い放射性同位体211Atは、加速器等で生成され、医療利用の前にその生成量と化学状態(化学形)を分析する必要がある。しかし、211Atの半減期が7.2時間と短いにも関わらず、これまで両者は半減期より長い時間で、かつ別々に分析されていた。この結果、貴重な211Atの損失を生じていた。そこで、本研究では高速度・高感度カメラシステムを構築し、投薬レベルの高線量(数百メガベクレル以上)の211Atから放出される線を即時観察し、211Atの生成量と化学形を短時間で分析する技術を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は211Atの可視化による生成量および化学形評価に、即時性と定量性を同時に加え、かつ短時間で分析可能な実用的な技術を開発した点に社会的意義がある。また、出願した2件の特許により、検量線からのずれを簡単に補正して分析の効率化を実現し、さらに薄層クロマトグラフィー中にシンチレーターを含有させることで薄層クロマトグラフィーにより展開中の試料の線を可視化分析可能となった。両特許は、いずれも分析の効率化に資するものであり、今後の線治療法の実用化に伴い、貴重なRI治療薬の不要な損失を防ぐとともに、医療従事者の被ばくりスクを低減させる等の高い波及効果が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The alpha radioisotope 211At, which is highly effective in treating refractory malignant tumors (cancer), is produced in accelerators. The activity and chemical form must be analyzed before medical use. However, although 211At has a short half-life of 7.2 hours, the two values have been analyzed separately with a time longer than its half-life, which leads to lose of valuable 211At. In this study, a high-speed, high-sensitivity camera system was constructed to immediately observe the α -rays emitted from 211At at high doses (several hundred mega becquerels or more) at the dosage level, and a technique was developed to analyze the amount and chemical form of 211At produced in a short time.

研究分野：可視化分析

キーワード：可視化分析

1. 研究開始当初の背景

放射性同位体 (RI) 療法は、ガンに対し体の内側から放射線を当てることで高い治療効果が期待できる最新医療である。この治療法に使用される RI 核種の多くが飛程の長い放射線を放出して内臓の健全な細胞にまで重度の損傷をもたらすのに対し、飛程の短い α 線を放出する ^{211}At は、細胞を必要以上に殺さない上、未だ治療法のない全身ガンに有効であるという稀有な特長を持つ。全身に転移したガンが消失した治験データも報告されており、日本においても本医療法の実用化に極めて期待が高まっている。 ^{211}At は、 ^{209}Bi 、 Pb 等の金属ターゲットに加速した α 、 ^7Li 粒子を照射し ^{211}At (半減期 7時間)を生成した後、ターゲットから ^{211}At を化学分離し、 ^{211}At 溶液を合成した後、標識化を経て人体に投薬される。 ^{211}At 溶液を薬剤として利用するには、治療に必要とされる高線量(数メガベクレル(MBq))の ^{211}At の生成量とその化学状態(化学形)を精度よく調べる必要がある。加えて ^{211}At の寿命が短く急速に減少してしまうため、前述の分析を短時間で終わらなくてはならない。しかし、 ^{211}At の化学形及び生成量を短時間で評価できる技術は無かった。

2. 研究の目的

そこで本研究では、実用に供する高線量(数 MBq) ^{211}At の生成量及び全化学形を短時間で同時に分析する技術を開発する。従来技術では困難であった生成量と化学形の同時測定を実現することで分析プロセスを簡素化して能率を向上させる狙いがある。

3. 研究の方法

新たなカメラ撮像装置を開発し、薄層クロマトグラフィで化学形毎に分離した高線量の ^{211}At から放出される α 線をシンチレータにより可視光に変換し高感度・高速で可視化分析する。本装置の特長を以下に記す。

- (1) 高線量対応：高線量の α 線から生じる光は瞬間的に強い光源(ストロボ)となるため、通常のシャッタースピードのカメラによる撮像では画像が白飛びし、画像からの定量分析が困難である。そこで、数ミリ秒以下の撮像が可能な高感度かつ高速度カメラを導入し、高線量の ^{211}At を分析可能とする。また、数百～数 MBq の ^{211}At に対し、得られた画像の輝度値から線形性を評価し、定量可能とし、 ^{211}At を化学形毎に展開した薄層クロマトグラフィを可視化することで、合わせ化学形・生成量を同時に分析する。
- (2) 短時間化：本装置により得られた薄層クロマトグラフィ画像から ^{211}At の化学形および生成量を自動分析する画像分析ソフトウェアを開発し、短時間での分析を可能とする。

4. 研究成果

シンチレータ及び数ミリ秒以下の撮像が可能な高感度かつ高速度カメラのカメラによる撮像システム(図1)及び化学形および生成量を自動分析する画像分析ソフトウェア(図2)を開発して、 ^{211}At から放出される α 線の輝度値を取得した。しかし、市販のカメラや薄層クロマトグラフィでは新たに見出した3つの課題のため、分析の高精度化、短時間化、効率化に課題があり実用的に利用することは不可能であった。そこで、夫々の課題を解決する技術並びに手法を開発したので以下に詳細を記す。

課題と開発：カメラのセンサーの温度上昇による画質の劣化

撮像中のカメラは、内部のセンサーの発熱により、センサー温度が上昇し内蔵されているペルチエ冷却機構だけではセンサー温度を一定に保つことができなかった。2~3度の変動ではあるものの、この温度変化によりセンサー内部の暗電流が劇的に増加して画質を悪化させ、分析不可能になっていた。そこで、複数の空冷装置を組み合わせた冷却機構(カメラ内臓型空冷及びカメラ外側からの二つの空冷機構)を構築し、 ^{211}At の半減期である7時間以上の計測を行った場合でも、カメラのセンサー温度を設定値から0.9度以内で制御可能とし雑音の増加を無視できるレベルまで低減させた。また、ソフトウェアでは ^{211}At 試料からの可視光と雑音を同時に撮像した画像を取得し、オンラインで ^{211}At 領域にのみ Fitting をかけることで信号と雑音を判別させた。

課題と開発：検量線取得に手間がかかる

シンチレータの輝度値により放射能を定量するが、測定時間、センサー温度による暗電流の増減、カメラの内部増幅機能の設定値、試料とカメラのセンサー間距離、暗箱外から漏れこむバックグラウンド光により、測定毎に放射能と輝度値に対する検量線を取得する必要があったため、分析に手間がかかっていた。そこで RI を含有するシンチレータからの光(内標準光)と測定対象物の輝度値及び RI の放射能の相関を事前に取得しておくことで、測定毎に内標準光の輝度値をモニターして装置の放射線に対する感度のずれを簡単に探知するとともに、内標準光の輝度値を規格化に用いて測定条件に寄らず測定対象物が有する放射能を決定可能とした。本開発に

より撮像時間などの撮像条件を変えて撮像した場合でも、RI を含有する内標準シンチレータを用いて簡便にずれを探知及び補正可能になると考え、検証実験を行った。

課題と開発 : 実験の成否の判断に時間がかかる

分析対象となる薄層クロマトグラフィ試料は、化学分離した溶液や薬剤を薄層クロマトグラフィに滴下し1時間程度かけて展開させ、表面を乾燥させた後、保護膜で覆うという過程で作製される。化学形に異常があった場合、あるいは溶液の滴下位置にずれや複数の滴下があった場合、再度試料を作製し再分析する必要がある。もし展開の初期に異常が検知できれば、全分析時間を短縮し高価な薬剤の大幅な損失を避けられる。しかし、展開中の薄層クロマトグラフィ試料は少量のエタノール等を入れた容器中に密閉されるため、従来法であるα線用検出器やIPでは物理的に接触できず、展開途中の試料を可視化することは不可能であった。そこで、α線に感度のある蛍光剤(マンガン活性化ケイ酸亜鉛)入りの薄層クロマトグラフィを用いマンガンによりα線の放射能を定量することを検討し、高線量の²¹¹Atにより検証した。

以上の技術並びに手法を検証する為、量子科学技術研究開発機構 高崎量子応用研究所 TIARA施設にて40 MeVに加速したαビームをビスマスターゲットに照射し高放射能の²¹¹Atを生成し、化学分離して得られた²¹¹At溶液シリカゲルに滴下し、画像の輝度値を検量する試料を用意した(以後、検量用²¹¹At試料と呼ぶ)。ZnS(Ag)シンチレータ(サイズ15cm×15cm、厚さ3μm、密度3.25 mg/cm²)を用い、開発した撮像システムにより検量用²¹¹At試料から発生するα線を可視光に変換して撮像した。

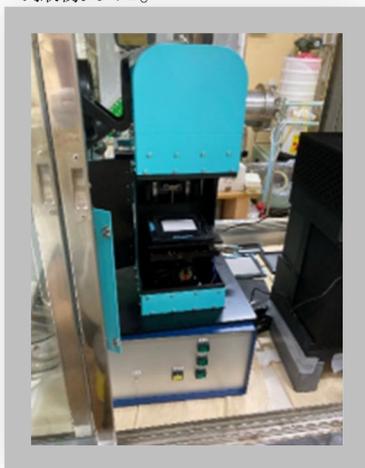


図1 分析装置外観図

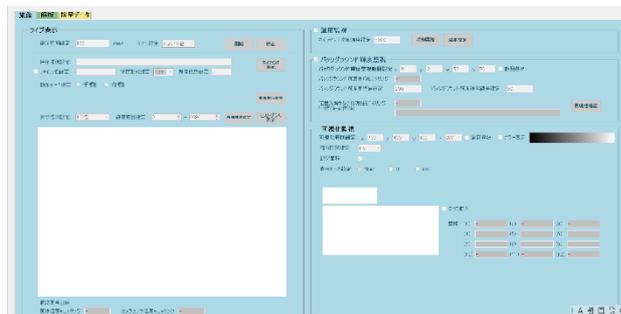


図2 開発したソフトウェアのユーザーインターフェース

以上の開発により得られた成果を以下に記す。

成果 1-1(課題と開発 に対応) . 高線量領域への適用性

高放射能²¹¹At (752.4 ± 18.5 kBq/5 μl)を12点滴下した検量用²¹¹At試料の可視化画像を図3(a, b)に示す。画像は、カメラの暗電流に起因するバックグラウンドを差し引いている。測定時間は図3(a)2秒 (b)50ミリ秒、撮像時の検量用²¹¹At試料の放射能は628.3 ~ 7540 kBqであった。下図(a, b)の破線部に示す7540 kBqまで両者とも可視化に成功していることから、撮像時間の調整により7540 kBqの約40倍(2秒/10ミリ秒)に相当する1.5 GBq程度の高線量²¹¹Atに対しても、撮像時間の調整により本撮像装置並びにソフトウェアの適用が可能であるとの結果を得た。また、図3(b)の放射能と輝度値の関係には、図4に示すような線形性があることから、高線量領域においても輝度値から放射能を定量可能であることが明らかになった。

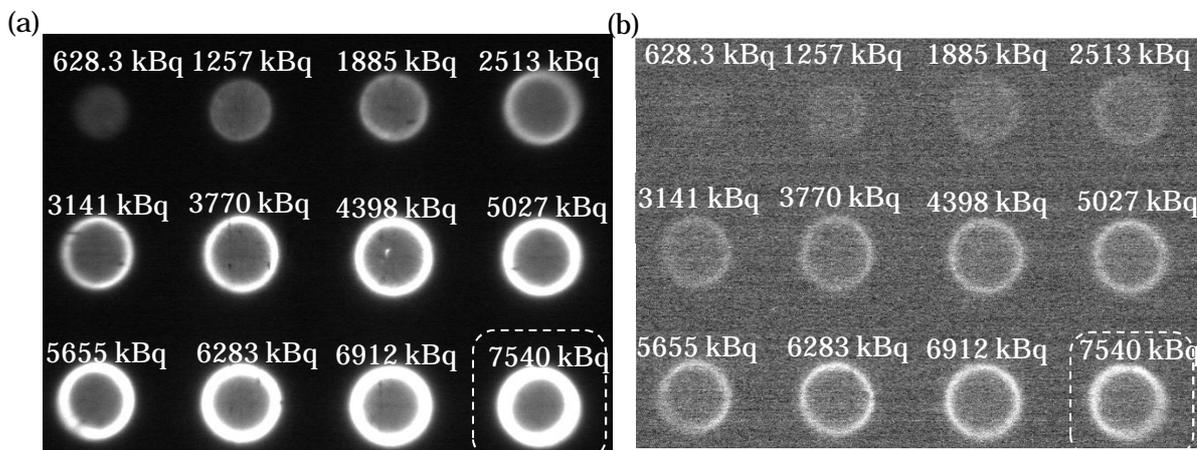


図3 放射能の異なる²¹¹At溶液 (752.4 ± 18.5 kBq/5 μl)12点に対する可視化画像 (a)

測定時間: 2秒 (b)測定時間: 50ミリ秒

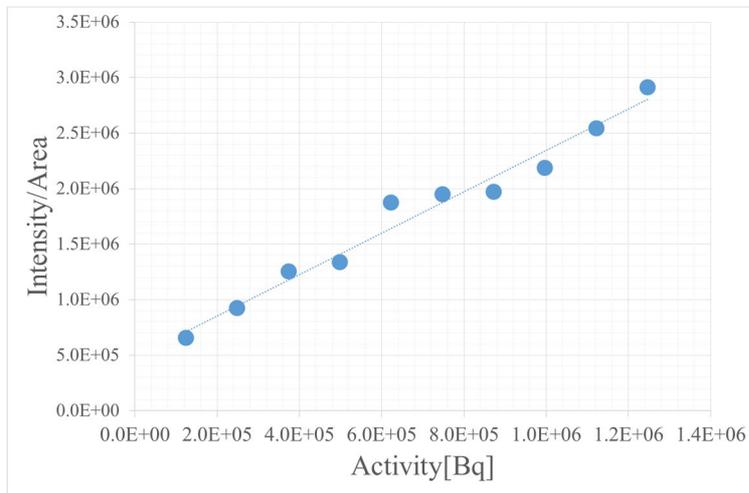


図4 高線量領域の²¹¹At放射能と輝度値の関係

成果 1-2(課題と開発 に対応).化学形分析

同施設で合成した標識化²¹¹At薬剤(²¹¹At-MABG)による薄層クロマトグラフィを可視化分析したところ、フォトン発生量の高いZnS(Ag)シンチレータにより、化学形分析が数秒で可能であることを明らかにした(図5上)。比較の為、シンチレータとしてZnS(Ag)と同じ無機シンチレータでフォトン発生量の多いCsI、無機シンチレータでフォトン発生量の多いプラスチックシンチレータを用いた結果も併せて示している。図5下には、各薄層クロマトグラフィ結果のプロファイルと比較して示している。α線のみ感度のあるZnS(Ag)は、IPよりも高い分解能で化学形を分離していることが分かった。以上より、本撮像システムにより化学形を短時間で分析可能であることを実証した。

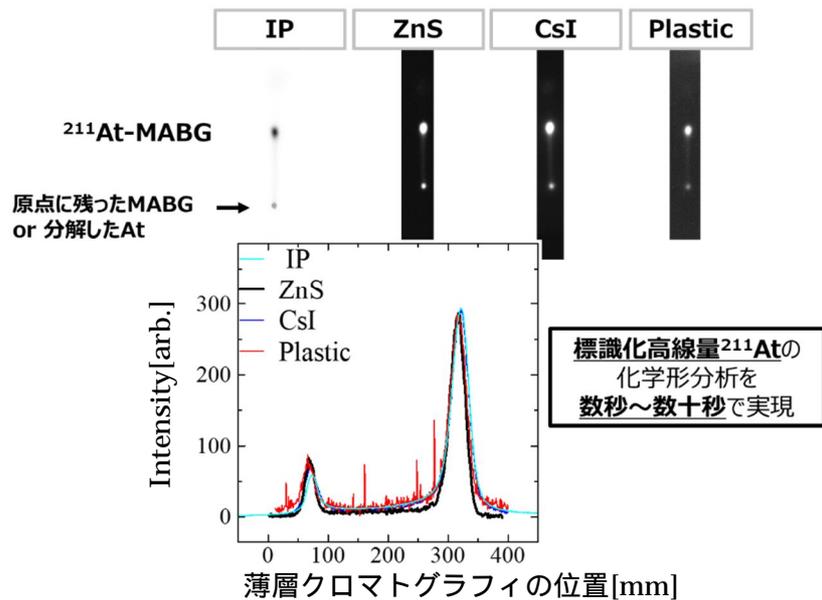


図5²¹¹At-MABG分析結果

成果 2(課題と開発 に対応).輝度値のずれを簡便に補正する手法開発

TIARA施設で合成した²¹¹Atを利用し、シリカゲル上に17~155Bqの²¹¹At溶液を9箇所滴下した試料(検量用試料)及び内標準シンチレータを用いて開発手法の定量性を実証した。内標準シンチレータとしてLYSO結晶(Lu_{1.9}Y_{0.1}SiO₅)を使用した。LYSOは、¹⁷⁶Luが放射する600keV程度のX線により常時微弱な光を放出しているため、LYSOからの発光を撮像した輝度値を規格化に用いる。発明した装置を用いて検量用試料及び内標準シンチレータを撮像して2次元画像を取得した(図6)。図4中において赤点線で囲った相対的に明るい丸い9点は、異なる放射能強度の²¹¹At溶液を滴下した領域である。黄色点線で四角く囲った領域はLYSOからの発光を示す。図7に、図6の²¹¹At領域9点の輝度値と放射能の関係を示す。夫々の測定時間は30秒、50秒、200秒、300秒である。300秒での測定時には、LYSOからの発光量が撮像に使用したカメラの上限ビット数を超えてしまうため内部増幅率を1/16倍に落とし撮像した。LYSOの輝度値を用いて規格化した²¹¹At領域の輝度値と放射能の関係を図8に示す。撮像条件を変えても輝度値と放射能の検量線は一致することを実証した。以上から、本開発により撮像時間、あるいは増幅率といった撮像条件を変えて撮像した場合でも、内標準シンチレータLYSOから得られる輝度値で補正することにより、

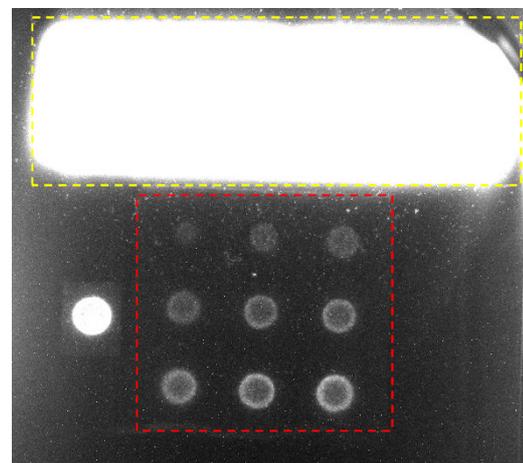


図6²¹¹Atの可視化とLYSOの発光

^{211}At の放射能 (^{211}At の生成量) が定量評価可能であることが明らかになった。本開発により、再分析が必要な場合の全分析時間を短縮させて、貴重な薬剤の損失を防ぐことが可能となった。本開発に関連し、特許を出願中である (瀬川麻里子、特願 2021-173289 「放射性同位体の分析方法及び分析装置」)。

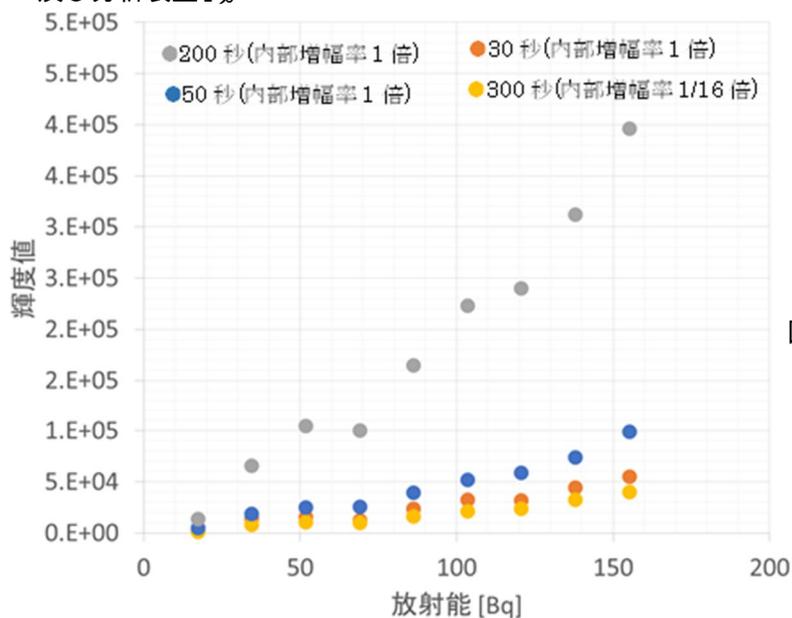


図 7 ^{211}At の輝度値と放射能の関係

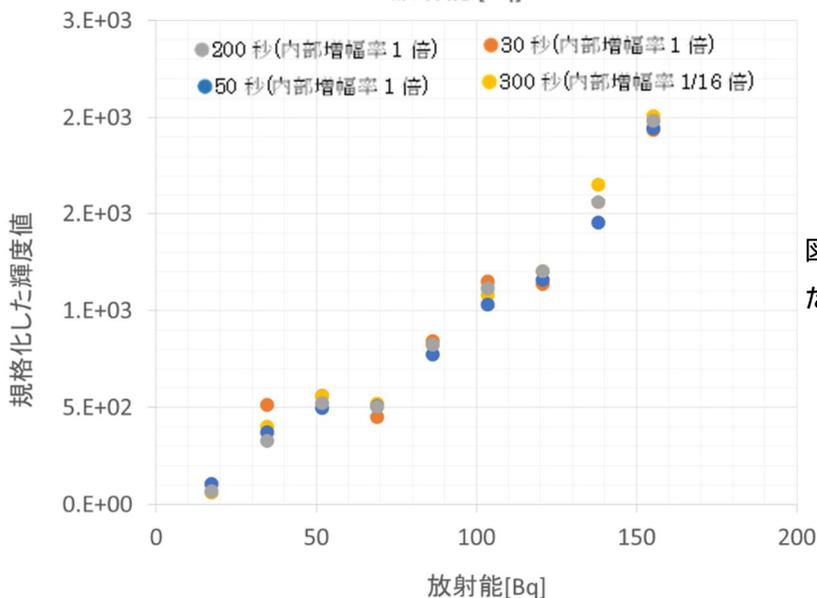


図 8 LYSO の輝度値で規格化した ^{211}At の輝度値と放射能の関係

成果 3(課題と開発 に対応) :

放射能が 13.3 kBq, 39.3 kBq, 66.5 kBq, 133 kBq, 266 kBq の ^{211}At 溶液を蛍光剤入りの薄層クロマトグラフィに滴下した試料(薄層クロマトグラフィ試料)と蛍光剤として放射能の照射により波長 525 μm で発光するマンガン活性化ケイ酸亜鉛を使用して、30 秒間撮像して 2 次元画像を取得することで、蛍光剤入り薄層クロマトグラフィ試料により基礎研究や臨床で用いられる十 kBq ~ 数百 kBq の放射能領域の ^{211}At の可視化が可能であることを明らかにした。定量性については、相対的な輝度値は $\text{ZnS}(\text{Ag})$ と比較し低いものの、蛍光剤入りの薄層クロマトグラフィ試料で得られた輝度値と放射能の関係には線形性があり、この相関式から放射能を導出可能であることを実証した。本発明に関連し、特許を出願中である (瀬川麻里子、特願 2023-016184 「 α 線放出核種の分析方法及び分析装置」)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 M. Segawa	4. 巻 326
2. 論文標題 Analytical method for the determination of 211At using an alpha-scintillation camera system and thin-layer chromatography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Radioanal. Nucl. Chem.	6. 最初と最後の頁 773-778
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10967-020-07353-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 瀬川麻里子
2. 発表標題 高放射能At-211の生成量・化学形の短時間同時分析技術開発
3. 学会等名 日本原子力学会2022春の年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬川麻里子
2. 発表標題 211At 療法実用化に向けた高線量 211At の生成量・化学形短時間同時分析技術
3. 学会等名 日本放射化学会第 64 回討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 瀬川麻里子
2. 発表標題 「医療用放射性同位体分析技術の実用化研究」
3. 学会等名 第17回東海フォーラム
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 放射性同位体の分析方法及び分析装置	発明者 瀬川麻里子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-173289	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 線放出核種の分析方法及び分析装置	発明者 瀬川麻里子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-016184	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究協力者	西中 一朗 (nishinaka ichiro)		
研究協力者	前田 亮 (maeda makoto)		
研究協力者	藤 暢輔 (toh yosuke)		

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