

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料  
〔研究進捗評価用〕

平成23年度採択分

平成25年5月23日現在

研究課題名（和文） **加速器中性子利用99Mo等医学用RI  
生成開発研究**

研究課題名（英文） **Development of Medical Radionuclides  
Produced by Neutrons from Accelerator**

研究代表者

永井 泰樹 (NAGAIYASUKI)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・

原子力エネルギー基盤連携センター・客員研究員



研究の概要: 我国の核医学診断で年間90万件も使用されている $^{99m}\text{Tc}$ の親核 $^{99}\text{Mo}$ 等の医学用RIを、我国独自の方法である加速器から中性子のみを用い生成する。そして、分離精製した $^{99m}\text{Tc}$ 等の標識医薬品と既存の方法で製造されるRIが同品質であることを、核医薬学及び企業研究者と検証し、これら医学用RIの国産化の道をひらく基礎研究を展開する。

研究分野: 数物系科学、化学、医歯薬学

科研費の分科・細目 素粒子・原子核・宇宙線・宇宙物理

キーワード: 原子核（実験）、加速器、核利用分析、核医学、放射線治療学

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 我国では、 $^{99}\text{Mo}$ の娘核種 $^{99m}\text{Tc}$ を含む医薬品は、核医学診断に年間90万件、 $^{90}\text{Y}$ を含む医薬品も癌治療に多用されている。そして、 $^{99m}\text{Tc}$ 及び $^{90}\text{Y}$ の製剤化は、其々半減期66時間の $^{99}\text{Mo}$ 及び64時間の $^{90}\text{Y}$ を海外から輸入し行われている。しかし、 $^{99}\text{Mo}$ を製造してきた原子炉が、高経年化により予期せぬ運転停止が頻発している事、核不拡散上問題がある高濃縮235Uを使用している事から $^{99}\text{Mo}$ の将来にわたる安定確保を如何に図るかが、世界中の問題になっている。又、 $^{90}\text{Y}$ は、輸入に日数を要するため比放射能が低下し、製薬時の標識化に困難が生じている。一方、診断・治療両用RIとして世界が長年期待している $^{64}\text{Cu}$ 及び $^{67}\text{Cu}$ は、未だ適切な製造法が未開発で、医薬学分野の研究開発を停滞させ大きな問題となっている。

(2) 上記RIは、夫々、原子炉及び異なる性能の加速器で生成されている。これらRIを単一性能の加速器で生成できる方法が確立すれば、医療用RIの確保は世界の課題であるだけに、核不拡散にも貢献する方法として、課題解決の目途が立つ。

### 2. 研究の目的

(1) 本研究では、「加速器中性子のみを用い上記医療用の4つのRI核種を製造する」という世界に類を見ない革新的方法を導入し、これらRIの国産化の道をひらく基礎研究を行う。本方法で生成するRIを分離・精製し

無担体RIを抽出、核医学診断・治療で用いる標識化合物を合成する。これらRIの小動物体内分布を測定し、その結果を既存のRIによる結果と比較し、両者が同品質であることを明らかにする。

(2) 単一性能の中型加速器で得られる中性子のみで、放射核不純物が微量な高純度RIが生成できることを検証する基礎研究を行い、将来にわたるRI確保の基礎を築く。

### 3. 研究の方法

(1)  $^{99}\text{Mo}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 及び $^{67}\text{Cu}$ の4RIは、原子力機構の加速器で得られる高速中性子を用い生成する。生成したRIから無担体RIを分離精製するには、 $^{99m}\text{Tc}$ は熱分離法で、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 及び $^{67}\text{Cu}$ は、イオン交換法等で行う。精製後の4RIの放射核純度、放射化学純度及び化学純度を測定し、放薬基を満たす事を検証する。 $^{99m}\text{Tc}$ 及び $^{90}\text{Y}$ は、既存医薬品等を用い標識化を行い、標識率及び放射化学的純度を求める。 $^{99m}\text{Tc}$ 及び $^{90}\text{Y}$ 標識医薬品で小動物実験を行い、市販品と同品質であることを検証する。 $^{64}\text{Cu}$ 及び $^{67}\text{Cu}$ は、オクトレオタイドなどの腫瘍集積性ペプチドにDOTAを配位子として結合させたモデルプローブを合成し、 $^{64}\text{Cu}$ 及び $^{67}\text{Cu}$ で標識して体内動態を臓器摘出法により検討する。がんの特異的な抗体、ペプチドを母体として、 $^{64}\text{Cu}$ 標識PET用薬剤を設計、合成する。

(2) 加速器照射後の大量RIから高品質の $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 及び $^{67}\text{Cu}$ を遠隔手法によ

り分離精製すると共に、高価な高濃縮試料を再利用すべく回収するための装置の設計・製作を行う。

(3) 単一性能加速器で高品質のRIが生成できる可能性を調べるべく、サイクロトロンで得られる40MeV程度の重陽子で得られる中性子を用い、上記4つのRI生成実験を行う。

#### 4. これまでの成果

(1) 加速器中性子で生成した $^{99}\text{Mo}\cdot^{99\text{m}}\text{Tc}$ を含む $\text{MoO}_3$ から $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を分離精製すべく採用した熱分離法は、化学過程を含まず、迅速に分離できる利点がある。しかし、 $\text{MoO}_3$ 試料の量が多量になると、またミルキングの回数が増えると $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の回収率が極端に劣化する問題点があった。そこで、実験方法を工夫した結果、多量の $\text{MoO}_3$ を用い、5回程度の多数回のミルキングに対して、安定に高い $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 回収率が得られた。精製後の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の放射核純度及び放射化学純度は、市販の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と同品質であった。イオンプラズマ質量分析器で、化学純度を調べた結果、不純物は放薬基の許容値以下であった。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 用の標準キットについて標識率を測定した結果、放薬基を満たす90%以上の値が得られた。

(2) 加速器中性子で生成した $^{64}\text{Cu}$ 及び $^{67}\text{Cu}$ をターゲットZnから分離精製する実験を行った。イオン交換により、高品質の $^{64}\text{Cu}$ 及び $^{67}\text{Cu}$ が93%以上の回収率で得られ、それらの中に含まれる不純物RIは、0.1%以下であった。また、抗体標識に使用される二官能性配位子の一つであるTETAを用いた標識実験を行った結果、96%以上の高い標識率を得、放射化学的純度を検討する上で満足すべき値を得た。高価なZn試料の回収率も95%以上であった。

#### 5. 今後の計画

(1)  $^{99}\text{Mo}\cdot^{99\text{m}}\text{Tc}$ については、熱分離に伴う $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の回収率の更なる向上を実現すると共に200g程度以上の $\text{MoO}_3$ 試料利用の目途を立てる。そして、本方法で生成した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識医薬品と市販の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 医薬品を比較する小動物実験を行い、両者の同品質性を検証する。

(2)  $^{64,67}\text{Cu}$ については、確立した分離・精製法に従って製造した $^{64,67}\text{Cu}$ 最終液中に含まれる化学的不純物の定量を実施し、必要に応じて分離・精製法の改良を行う。製造した $^{64,67}\text{Cu}$ を用い標識化合物を合成し、純度を確認する。大量製造を目指して、鉛セル内で製造できるように、遠隔操作(自動化)が可能な装置を検討する。原子力機構高崎量子応用研究所内にあるサイクロトロンを用いて、40MeVの重陽子ビームを炭素標的に照射することにより高速中性子を発生させ、未だ試み

られていない $^{64,67}\text{Cu}$ の製造研究を行い、実用化に向けての基礎データを取得する。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)  
(研究代表者は二重線、研究分担者は一重下線、連携研究者は点線)

(1) Generation of Radioisotopes with Accelerator Neutrons by Deuterons, Y. Nagai, K. Hashimoto, Y. Hatsukawa, H. Saeki, S. Motoishi, N. Sato, M. Kawabata, H. Harada, T. Kin, K. Tsukada, T. K. Sato, (26人) Journal of the Physical Society of Japan, 82 (2013) 064201-1, 064201-7

(2) New Production Routes for Medical Isotopes  $^{64}\text{Cu}$  and  $^{67}\text{Cu}$  Using Accelerator Neutrons, T. Kin, Y. Nagai, N. Iwamoto, F. Minato, O. Iwamoto, Y. Hatsukawa, M. Segawa, H. Harada, C. Konno, K. Ochiai, and K. Takakura, Journal of the Physical Society of Japan, 82 (2013) 034201-1, 034201-8

(3) Radioactive Tracer  $^{132}\text{Cs}$  (TRACs) for Fukushima Nuclear Power Plant Accident, Y. Nagai, H. Makii, S. Namiki, O. Iwamoto, N. Iwamoto, and H. Sawahata, Journal of the Physical Society of Japan, 81 (2012) 085003-1, 085003-2

(4) Nakase I, Konishi Y, Ueda M, Saji H, Futaki S. Accumulation of arginine-rich cell-penetrating peptides in tumors and the potential for anticancer drug delivery in vivo. J Control Release. 159(2) (2012) 181-8

(5) Y. Nagai, Y. Hatsukawa, T. Kin, K. Hashimoto, S. Motoishi, C. Konno, K. Ochiai, (18人) Successful Labeling of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP Using  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Separated from  $^{99}\text{Mo}$  Produced by  $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$ , Journal of the Physical Society of Japan, 80 (2011) 083201-1, 083201-4

(受賞)

Papers of Editors' Choice (Journal of the Physical Society of Japan):

Generation of Radioisotopes with Accelerator Neutrons by Deuterons, Journal of the Physical Society of Japan, 82 (2013) 064201-1, 064201-7