

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 1 月 27 日現在

機関番号：82110

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23600013

研究課題名(和文) 放射性同位体の核医学利用のための $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータ開発

研究課題名(英文) Development of $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ generator for medical use of alpha radioactive isotopes

研究代表者

西中 一郎(Nishinaka, Ichiro)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門 先端基礎研究センター・研究副主幹

研究者番号：70354884

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：核医学利用の観点から期待されているアルファ放射性同位体 ^{211}At を供給するための $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータの開発を行った。原子力機構タンデム加速器施設から供給される60 MeVの ^7Li ビームを金属ビスマス薄膜標的に照射して ^{211}Rn を合成し、開発したジェネレータ装置で ^{211}Rn の放射崩壊で生成する娘核種 ^{211}At のトレーサー溶液を作成した。ジェネレータの実用化のための基礎基盤技術を確立した。

研究成果の概要(英文)：A $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ generator have been developed to use an alpha radioactive isotope ^{211}At which is a promising candidate for medical use. An isotope ^{211}Rn was produced by irradiating a thin bismuth metal target with ^7Li beam from the JAEA-tandem accelerator. A tracer solution of ^{211}At which is a daughter nuclide through EC-decay of ^{211}Rn was produced using equipment of the $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ generator developed in this work. We have established a fundamental technology of the $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ generator.

研究分野：時限

科研費の分科・細目：量子ビーム科学

キーワード：アルファ放射性同位体 核医学利用 アスタチン ラドン ジェネレータ トレーサー

1. 研究開始当初の背景

(1) 核医学利用の観点から放射性同位体は「癌の全身性、転移性治療」に有効であると期待されている。なかでも加速器で合成する ^{211}At (アスタチン) は、7.2 時間の短い半減期とハロゲン元素であることから医薬品合成のための化学特性の観点から最も注目されている。しかし入手が困難なことから放射性医薬品開発はほとんど行われていない。
 (2) 研究代表者は、先行研究として核反応 $^{209}\text{Bi}(^7\text{Li}, 5n)^{211}\text{Rn}$ 、 $^{209}\text{Bi}(^6\text{Li}, 4n)^{211}\text{Rn}$ を利用した $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータのための基礎研究を行った (1996 年秋季化学会発表)。近年の加速器技術の進歩により、大強度 ^7Li ビームの供給が可能となり、放射性医薬品開発に必要な放射能を持つ $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータが製造できる環境も整備された。本研究の着想となる。

2. 研究の目的

^{211}At の放射性医薬品の研究開発を広範囲の研究機関で行うことができる供給体制を作ることを目指し、 $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータの基礎基盤的な技術開発を確立する。
 $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータとは、 $^{209}\text{Bi}(^7\text{Li}, 5n)^{211}\text{Rn}$ 反応で生成した ^{211}Rn (ラドン) が 14.6 時間の半減期で EC 崩壊し、娘核種 ^{211}At (半減期 7.2 時間) になることを利用した放射崩壊体系のことである。図 1 に $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータで親核種 ^{211}Rn (37MBq) が崩壊し生成する ^{211}At の放射能の時間変化を示す (太線)。15 時間後にピークをもち 10 - 20 時間後に時間変化が少なく高い放射能が得られる。このジェネレータ開発によってこれまで輸送不可能であった広範囲の医薬品研究開発機関に対して ^{211}At を安定供給できる体制を構築することが可能となる。

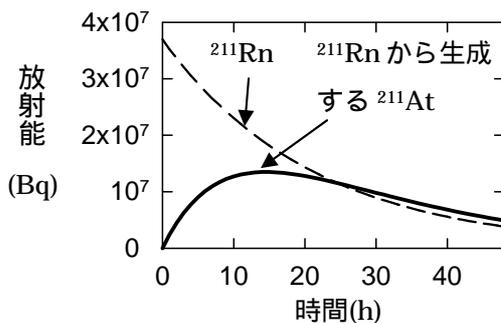


図 1 $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータの放射能変化

(1) $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータ開発の基礎基盤となる At トレーサーの製造、取扱方法を検討する。無担体 ^{211}At の溶媒への溶出などの化学挙動を明らかにする。

(2) $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータの実用化を目指した基礎基盤技術の確立を目的として、ジェネレータ用 Rn 分離装置、ジェネレータ装置を製作し、 ^{211}Rn の製造からジェネレータ

を作り出すための製造、取扱い方法を検討する。ジェネレータ装置の性能試験を行い、装置実用化に必要な基礎データを取得する。

3. 研究の方法

(1) $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータ開発の基礎基盤となる At トレーサーの製造、取扱方法を検討するため、核反応 $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Pb}$ で At 同位体を製造し、生成した At を鉛ターゲットから乾式蒸留に基づく化学分離法によって分離、精製して At トレーサー溶液を作る。放射能測定により化学分離過程で得られたトレーサーの収率、放射化学的純度等を調べる。得られたトレーサーを用いて薄層クロマトグラフィと標識化合物合成実験を行い、無担体 At の化学形や化学純度などについて調べる。核反応 $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Sn}$ で無担体 I 同位体を製造し、ハロゲン元素同族のヨウ素との対照実験を行い、At 特有の化学挙動を調べる。

(2) ジェネレータ用 Rn 分離装置、ジェネレータ装置を製作する。装置の気密性やヘリウムガス循環等の性能試験を行った後、 ^{211}Rn トレーサーを用いた性能試験を行う。
 $^{209}\text{Bi}(^7\text{Li}, 5n)^{211}\text{Rn}$ 反応で ^{211}Rn を生成し、ジェネレータ用 Rn 分離装置を用いてピスマス Bi 金属標的から ^{211}Rn を分離、精製する。ジェネレータ装置において ^{211}Rn の放射崩壊で生成した娘核種 ^{211}At トレーサー溶液を作る。放射能測定により化学分離過程で得られたトレーサーの収率、放射化学的純度等を調べる。得られたトレーサーを用いて薄層クロマトグラフィと標識化合物合成の実験を行い、無担体 At の化学形や化学純度について調べる。

4. 研究成果

(1) A At トレーサーの製造、取扱方法を検討するための基礎基盤となる核データを取得した。具体的には、30-60 MeV $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Pb}$ 反応での $^{207,208,209,210,211}\text{At}$ (図 2)、20-60 MeV $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Sn}$ 反応における $^{121,123,124,126}\text{I}$ (図 3) の反応断面積を決定した。(雑誌論文、学会発表)

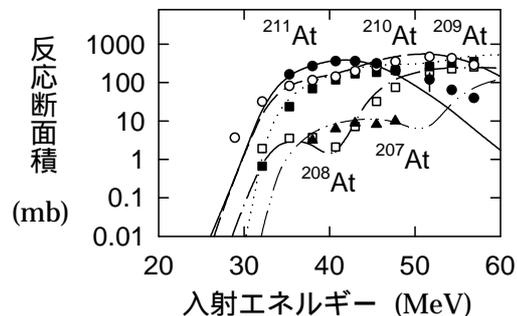


図 2 $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Pb}$ 反応での At の反応断面積

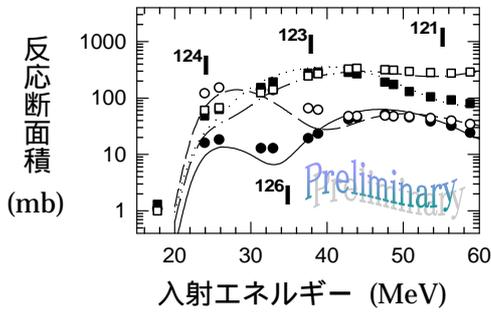


図3 ${}^7\text{Li}+{}^{\text{nat}}\text{Sn}$ 反応での I の反応断面積

(1) B At トレーサー製造のための金属鉛標的からの At 簡易化学分離法を開発した。この化学分離法は、乾式蒸留に基づくもので、約 40 分の短い分離時間、高い放射化学的、化学的純度、約 80% の高い化学収率、良い再現性などの優れた特性をもつ。At トレーサーの汎用に貢献する基盤技術を開発した。(雑誌論文、学会発表)

(1) C 製造した無担体 At、I トレーサーを用いて乾式蒸留、さまざまな溶媒への溶出挙動、薄層クロマトグラフィーによる化学種同定などを調べ、無担体 At 特有の化学挙動を基礎化学的観点から明らかにした。ハロゲン同族間での化学挙動の違いを明らかにすることで、At ジェネレータ開発、放射性薬品の研究、放射化学的基礎研究について重要な知見を得た。(雑誌論文、学会発表)

具体的な一例として、At、I エタノールトレーサー溶液の薄層クロマトグラフィーによる化学同定の結果を図 4 に示す。At は一価の陰イオンのほかに、より酸化数の大きいオキソ酸陰イオンの化学形をとることを明らかにした。

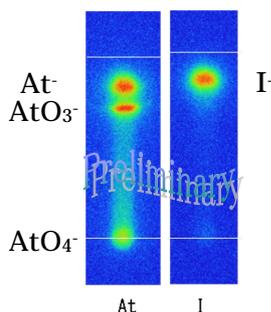


図4 At, I トレーサーの薄層クロマトグラフ

(1) D 日本原子力研究開発機構量子ビーム応用研究部門 RI 医療応用研究グループに At トレーサーを提供し、この At トレーサーを用いて、多くのがん細胞で発現が確認されている膜たんぱく質[Her2]に親和性のあるペプチドへの標識を行った。At トレーサーを用いた医薬品研究での研究成果をフィードバックし、本ジェネレータ開発に活かす

研究体制を整えた。(雑誌論文、学会発表)

(2) A ジェネレータ用 Rn 分離装置を製作した。この装置で、Bi 標的中に生成した Rn を乾式蒸留により化学分離し、分離 1 日後、ジェネレータ装置によって ${}^{211}\text{Rn}$ の放射崩壊で生成した娘核種の ${}^{211}\text{At}$ のトレーサー溶液を精製した。本研究で開発したジェネレータ用 Rn 分離装置、ジェネレータ装置が、研究開始当初の想定通り、安全かつ有効に機能することを確認した。これら装置の機能に基づいた ${}^{211}\text{Rn}/{}^{211}\text{At}$ ジェネレータが実用可能であることを実証した。ジェネレータ装置で精製した ${}^{211}\text{At}$ トレーサーのアルファ線スペクトルを図 5 に示す。

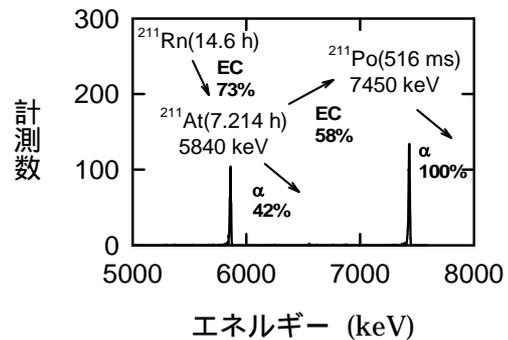


図5 At トレーサーの線スペクトル

${}^{211}\text{Rn}$ が電子捕獲 (EC) 壊変して生成した ${}^{211}\text{At}$ の線 (分岐比 42%) と ${}^{211}\text{At}$ が EC 壊変した ${}^{211}\text{Po}$ (分岐比 58%) の線のみが観測され、高い放射化学的純度のトレーサーであることを示す。

現状では、性能試験でのジェネレータ用 Rn 分離装置の ${}^{211}\text{Rn}$ 分離回収率は 14%-43% である。今後、分離装置内での希ガス ${}^{211}\text{Rn}$ の分離・精製過程をガンマ線モニターで観測しながら性能試験を行うことで、装置の改良、高度化を図る。

(2) B ${}^{211}\text{Rn}/{}^{211}\text{At}$ ジェネレータで精製した At トレーサーを用いて、アスタチン標識ペプチドの合成に初めて成功した。(学会発表)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

Production and separation of astatine isotopes in the ${}^7\text{Li} + {}^{\text{nat}}\text{Pb}$ reaction, J. Nishinaka, A. Yokoyama, K. Washiyama, E. Maeda, S. Watanabe, K. Hashimoto, N. S. Ishioka, H. Makii, A. Toyoshima, N. Yamada, R. Amano, J. Radioanal. Nucl.

Chem. 査読有, (2015)印刷中
Extraction of astatine isotopes for development of radiopharmaceuticals using a ^{211}Rn - ^{211}At generator, E. Maeda, A. Yokoyama, T. Taniguchi, K. Washiyama, I. Nishinaka, J. Radioanal. Nucl. Chem., 査読有, 303(2015) pp1465-1468.
Extraction of astatine isotopes for developments of radiopharmaceuticals, E. Maeda, A. Yokoyama, T. Taniguchi, K. Washiyama, I. Nishinaka, JAEA-Review, 査読有, 2013-057(2014) pp31-32.
Synthesis of astatinated phenylalanine derivatives via electrophilic destannylation for the preparation of astatinated peptide, Sh. Watanabe, I. Nishinaka et al., JAEA-Review, 査読有, 2013-057(2014) pp29-30.
Production and utilization of radioactive astatine isotopes using lithium ion beams, I. Nishinaka et al., JAEA-Review, 査読有, 2013-002(2013) pp33-34.
Production of radioactive astatine isotopes using lithium ion beams, I. Nishinaka et al., JAEA-Review, 査読有, 2011-040(2012) pp50-51.

〔学会発表〕(計 8件)

内用放射線治療に適した At-211 標識薬剤の開発～基礎物質アミノ酸誘導体への標識～、鈴木博元、橋本和幸、西中一朗、渡辺茂樹、佐々木一郎、石岡典子、第15回放射線プロセスシンポジウム、2014年6月18日、東京、東京大学
原子力機構タンデム加速器施設での放射性同位体 At の製造と利用、西中一朗ほか、東北大学電子光理学研究センター研究会「電子加速器を用いた RI 製造とその利用」、2014年3月25日、仙台、東北大学金属材料研究所
Production and utilization of radioactive isotopes in the $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Pb}$ reaction, I. Nishinaka et al., 5th Asia pacific symposium on radiochemistry '13, 2013年9月22~27日、金沢、金沢文化ホール
Production and separation of radioactive astatine isotopes in the $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Pb}$ reaction, I. Nishinaka et al., 8th international symposium on targeted alpha therapy, 2013年6月4~6日、米国、テネシー州、オークリッジ、オークリッジ国立研究所
 $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Pb}$ 反応での At の製造と簡易化学分離、京都大学原子炉実験所専門研究会「有用放射性トレーサーの開発と利用」、西中一朗ほか、2013年1月26日、熊取、京

都大学原子炉実験所
 $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Pb}$ 反応での放射性 At 同位体の製造と利用に関する核・放射化学研究 放射性同位体による新しいがん治療を目指して、西中一朗ほか、2012日本放射化学学会年会・第56回放射化学討論会、2012年10月3~5日、東京、東京工業大学
Nuclear and radiochemical study of production and utilization of radioactive astatine isotopes in the $^7\text{Li}+^{\text{nat}}\text{Pb}$ reaction, I. Nishinaka et al., EuCheMS 8th international conference on nuclear and radiochemistry, 2012年9月16~21日、イタリア、コモ、Grand Hotel di Como
原子力機構タンデム加速器施設での Li イオンビームを用いた有用放射性同位元素 At の製造、利用に関する核・放射化学研究、西中一朗ほか、2011日本放射化学学会年会・第55回放射化学討論会、2011年9月20~22日、長野、長野市若里市民文化ホール

〔その他〕

ホームページ等

http://asrc.jaea.go.jp/soshiki/gr/chiba_gr/nishinaka/infoNishinakapublic.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西中 一朗 (NISHINAKA, Ichiro)

独立行政法人日本原子力研究開発機構
原子力科学研究部門 先端基礎研究センター・研究副主幹

研究者番号：70354884

(2) 連携研究者

横山 明彦 (YOKOYAMA, Akihiko)

金沢大学 理工研究域物質化学系・教授
研究者番号：8230655