

▲ ▲ 会議のトピックス(II) ▼ ▼

国際原子力機関 CRP  
「荷電粒子モニター反応と  
医療用アイソトープ生成のための核データ」

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  
永井 泰樹  
[nagai.yasuki@jaea.go.jp](mailto:nagai.yasuki@jaea.go.jp)

1. はじめに

2012年12月に続いて第2回目の標記CRP (Coordinated Research Project) 会議が2014年12月8日～12日まで国際原子力機関(ウイーン)で行われた。参加者は、本会議の課題に関係する研究を行っているアメリカ、イギリス、インド、オーストラリア、韓国、チェコ、ドイツ、ハンガリー、パキスタン、ブラジル、フランス、ベルギー、ルーマニア、ロシアそして国際原子力機関からの研究者を含め総勢20人程であった(筆者は、医療用アイソトープについて荷電粒子を用いた研究を行ってはいないが、加速器で得られる中性子を用いて下記に述べる $^{99}\text{Mo}$ 等の生成に関わる研究を行っているため参加した)。なお、国際原子力機関が主催する本CRPは、現在も進行中(2016年迄)であり、数年後に出版予定である。そのため議論された内容の詳細な記述は控え、医療用アイソトープと核データの関係性を述べて本会議が果たす役割を理解頂く一助としたい。

2. 医療用アイソトープ

150種以上のRIの中でRIが最も多く利用されている医療分野では、特定の臓器や細胞に集積し易い医薬品にRIを標識した放射性医薬品を用いて、核医学診断と治療が行われている。核医学診断では、病巣細胞に集積したRIが放出するガンマ線あるいは陽電子の崩壊に伴い互いに180度に放出される511keVガンマ線が、体外にある検出器で検出される。その信号を解析して、病巣部の場所と大きさに加え臓器機能の異常・変化が、早期に高精度で診断される。そして全身を短時間内で診断できることもあり、臨床画像診断上欠くことができないものとされている。一方、陰電子線やアルファ線は、細胞に対して致死

作用を与える。そこで陰電子線やアルファ線を放出する RI で標識された放射性医薬品を体内に投与し、これら放射線を病変部位に集積させて、体内からの放射線照射によりがん細胞を致死させる「RI 内用療法」と呼ばれる無侵襲の治療が行われている。

ところで、診断・治療に利用される RI は、物理的特性としての半減期、放出粒子の種類（陰電子、陽電子、ガンマ線、アルファ線）及びこれら粒子が放出するエネルギー、元素の種類が豊富であることが有効な医薬品を開発していくために欠かせない（ただし、半減期は例外を除き数日以内である）。特に、「RI 内用療法」の治療効果は、標的となるがん組織の性状、大きさと RI が放出する放射線の線質、エネルギーなどに左右され、個々の標的に対して最も効果的なエネルギーが存在する可能性が示唆されている。そのため、上記要求に応えるべく多様な高品質の RI を製造できる手法の開発は欠かせない。その開発においては、医療用に利用可能な多様な RI の生成・特性に関するより信頼性の高い高精度のデータ整備が課題になっており、標記会議が立ち上げられている。

ここで、医療用 RI に関連して「高精度のデータ」の持つ意味と、医療用 RI が放射性医薬品として利用されるうえで薬事上満たすべき要件について、核医学診断に最も多く利用されている  $^{99m}\text{Tc}$  を例にとり触れておきたい。

### 3. 医療用 RI に見る高精度核データ

$^{99m}\text{Tc}$ （半減期 6 時間）は図 1 に示す様に  $^{99}\text{Mo}$ （半減期 66 時間）の娘核であり、我が国で、がん、脳血管疾患、心臓疾患の三大生活習慣病や認知症等の診断に年間 90 万件（世界では年間 2800 万件以上）利用されている。 $^{99m}\text{Tc}$  が多く利用されるのは、下記理由による。

- i) 半減期が短いため患者への被ばく線量を少なくして RI の多量投与が可能である。また、放出されるガンマ線のエネルギーが 141 keV と低いため検出器によって高い効率で検出ができる。その結果、鮮明な画像が得られ病巣の高精度決定が可能になる。
- ii) Tc は多くの価数 (-1 から +7) を持ち様々な化合物と結合できる。そのため、標識できる医薬品の可能性をひろげられる。
- iii)  $^{99m}\text{Tc}$  が  $^{99}\text{Mo}$  の崩壊で得られるため一度  $^{99}\text{Mo}$  を入手すると  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  ジェネレーターとして 1 週間程利用でき、緊急の診断に容易に対応できる。

ところで、 $^{99m}\text{Tc}$  を放射性医薬品として利用する上で核データに関し下記の要点がある。

- iv) 加速器による  $^{99}\text{Mo}$  あるいは  $^{99m}\text{Tc}$  の生成量に係る反応断面積の値を正確に知る必要がある。
- v) 試料の Mo 等から化学的あるいは物理的な方法で分離精製して得られる  $^{99m}\text{Tc}$  溶液中の、 $^{99}\text{Mo}$  の放射線強度及び他の不要な RI の陰電子とガンマ線の全強度は、

それぞれ  $^{99m}\text{Tc}$  の 0.015% 以下及び 0.010% 以下でなければならない(薬事)。

- vi) RI である  $^{99m}\text{Tc}$  が医薬品と結合する割合を表す標識率は 95% 以上でなければならない。標識率が悪いと病巣部以外に  $^{99m}\text{Tc}$  が集積し、正常組織の被ばくが増える。

ここで、v)の内容は、放射性医薬品にあつては、固有の目的（診断あるいは治療）に利用されるための RI 以外の不要な RI が正常組織に被爆を与える点を考慮しているためである。vi)の内容は、RI と医薬品の結合が化学反応であるため医薬品と同じ原子番号のものが RI 中にあると医薬品と結合する。この結果、RI の標識率は低下すると考えられている。そのため、目的とする RI を核反応により生成する時に同じ原子番号の原子核（それらが RI か否かを問わず）の生成量を正しく知っておくことが重要である。特にそれが RI である場合は、目的の RI の 1% 程度以下であることが必要と思われる。 $(^{99m}\text{Tc}$  の場合は、上述のように不要な RI の強度は  $^{99m}\text{Tc}$  の 0.01% 以下)。そのため、目的とする RI のみでなく同時に生成される不要な RI の核反応断面積を高精度で測定する必要がある。

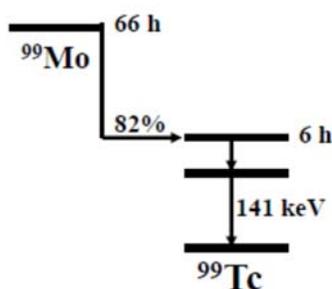


図1  $^{99}\text{Mo}$  の  $^{99m}\text{Tc}$  への部分崩壊図

#### 4. $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ にかかわる問題と核データ

世界需要の 95% 以上の  $^{99}\text{Mo}$  は、海外の 5 基の研究用原子炉で高濃縮ウラン 235 (HEU) の核分裂反応により製造されている。ところで、上記原子炉は稼働開始以来 45~50 年余経過している。そして、このうち世界の  $^{99}\text{Mo}$  需要の 60% 強を供給しているカナダとオランダの原子炉が予期せぬ事故で度々長期間にわたり運転が停止し、世界中で  $^{99}\text{Mo}$  が不足した。この状況と  $^{99m}\text{Tc}$  の世界的需要が今後も増加すると予想されていること、しかし、HEU の使用は核不拡散の観点から長年世界の懸念事項であること等により、HEU を用いないで  $^{99}\text{Mo}$  を製造する代替方式の検討が世界中で進められている。

- i) 原子炉を用いる場合は、低濃縮ウランによる核分裂法（オーストラリア等）や  $^{98}\text{Mo}$  の安定同位体に熱中性子を捕獲させて生成する方法（原子力機構等）が提案され、研究開発が進められている。一方、
- ii) 加速器を用いる方法としては、 $^{99m}\text{Tc}$  を  $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$  反応で直接生成する方法は、

20 MeV 程度の陽子で製造できるので 1970 年以降詳細な研究が行われている。しかし、その反応断面積はこの 10 年間に 7 例の独立した測定が報告されているが、最大断面積の 16~17 MeV 近傍で 2 倍程度の差が未だある。カナダ等では、 $^{99m}\text{Tc}$  の半減期が 6 時間と短いので輸送距離が限定されることから、国内に小型加速器を分散する計画を進めている。断面積の高精度データはその台数を定める上で欠かせない。

一方、 $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$  反応では、 $^{99m}\text{Tc}$  に加え  $^{99g}\text{Tc}$  の基底状態 ( $^{99g}\text{Tc}$ ) が同時に生成される。 $^{99g}\text{Tc}$  は、 $^{99m}\text{Tc}$  と同様に医薬品と化合物を作るが、ガンマ線を放出しない純陰電子線放出核であるため核医学診断には不要で医薬品の標識化では悪影響を及ぼす (前章の vi))。そのため、 $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$  反応による  $^{99g}\text{Tc}$  の生成断面積の値は重要である。しかし、 $^{99g}\text{Tc}$  は純陰電子放出核のため測定は容易ではなく実存する測定値は質量測定を行った 1 例のみである。その結果では、 $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99m}\text{Tc}$  の断面積より 3 倍大きいと報告されている。この反応で  $^{99m}\text{Tc}$  を多量に生成する場合、長時間照射を行えば  $^{99m}\text{Tc}$  と  $^{99g}\text{Tc}$  の生成量の比が劣化する。そのため、 $^{99g}\text{Tc}$  の生成断面積の新たな測定が望まれている。

一方、荷電粒子を用いた様々な反応で  $^{99}\text{Mo}$  を生成する研究は長年続けられているが、実用を念頭にした研究開発は現状では見当たらない。なお、 $^{99}\text{Mo}$  を生成する場合もその生成中に  $^{99g}\text{Tc}$  が生成される。そこで、実際の  $^{99m}\text{Tc}$  の使用に際しては、 $^{99}\text{Mo}$  中の  $^{99m}\text{Tc}$  及び  $^{99g}\text{Tc}$  をあらかじめ分離し処分する。そして、ほぼ 24 時間後に  $^{99}\text{Mo}$  のみから新たに生成された  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99}\text{Mo}$  生成中にできた  $^{99g}\text{Tc}$  の含まれない) を分離して標識医薬品として使用する。

筆者らは、高速中性子を用いた  $^{100}\text{Mo}(n,2n)^{99}\text{Mo}$  反応で  $^{99}\text{Mo}$  を生成する開発研究を行っている。ここで想定している中性子は、例えば 40 MeV の重陽子を炭素標的に照射して生成され、そのエネルギーは 14 MeV 付近にピーク強度を持つが最大 40 MeV 近傍まで分布する。しかし、理想的には単色エネルギーの中性子を用いて、 $^{99}\text{Mo}$  及び不要 RI の生成に係る反応断面積を測定するのが望ましい。従来、 $^3\text{H}(d,n)^4\text{He}$  反応等で生成される準単色エネルギーの中性子を用いた測定が様々な試料について 15 MeV 付近で行われている。しかし、それより高いエネルギーについては測定例が極めて少ない。そのため筆者らは、先ず上記炭素標的で得られる中性子による測定を行い、得られた結果を核データの評価値と比較している。現状では、このアプローチは実験側と評価側の双方にとり意義多い比較になっているものと考えている。

## 5. CRP の課題

会議は進行中であり詳細は述べられないが、研究対象は、

- a) 崩壊様式のデータ、
- b) 生成断面積の絶対値評価に関係するモニター反応断面積 (標準断面積) のデータ、
- c) 診断用 RI でポジトロン放出核及びガンマ線放出核の反応断面積のデータ、

d) 治療用 RI で陰電子線あるいはエックス線あるいはアルファ線放出核の反応断面積のデータに分類され、其々について新たに測定する研究者あるいは評価する研究者が割り当てられている。ここで、

a) の崩壊様式のデータは前述した様に、正常な細胞への被爆を避ける観点からも重要であり、対象とされる RI は 29 核種である。

b) の生成断面積の絶対値評価に関するモニター反応断面積のデータについては、対象とされる RI は 14 核種である。反応の数は 23 である。

c) の診断用 RI で陽電子放出核及びガンマ線放出核は、前者が 41 核種で後者が 25 核種である。

d) の治療用 RI では陰電子線あるいはエックス線に関して 9 核種、そしてアルファ線放出核については 12 核種が取り上げられている。

上記のうちでも特にエックス線の議論は筆者には新鮮であった。エックス線のエネルギーは、元素によるが限りなく 0 に近い成分までである。その結果、細胞へのエネルギー付与が大きいと、エックス線の強度分布の測定は重要とされている。しかし、その測定は容易ではないようで理論計算に依拠しているのが実情とのことであった。

## 6. おわりに

病巣について早期に信頼性の高い高精度の核医学診断を行うことそして生活の質を保持する無侵襲の RI 内用療法は今後益々重要になってくると思われる。現にこの会議に出席して、その予兆を世界の研究者との議論で強く実感した。我が国は、現在、医療用 RI の多くは輸入に依存している。国民の健康にかかわる放射線医薬品として使用中の RI や今後使用が想定される RI の国内生成の道をひらくことは益々重要になっていると思われる。

なお、本会議の報告書は INDC(NDS)-0675 として出版される予定である。