

医療用アイソトープ製造と非侵襲個別化医療

量子科学技術研究開発機構
東海量子ビーム応用研究センター
永井 泰樹
nagai.yasuki@qst.go.jp

1. はじめに

健康寿命をより長く維持するため、様々な病気（特にがん）の早期診断・早期治療に関係する医療の進展に、多くの方々が深い関心を持っている。我が国で2017年に亡くなった134万人の内訳は、「三大生活習慣病」の「がん」で37万人、「心疾患」で20万人、そして「脳血管疾患」で11万人であった。毎年新たにがんにかかる「がん罹患数」は、2016年には101万人で、そのうち30万人余が就労可能年齢の20～64歳であった。そして、その中の11万人が、依願退職や解雇で離職している。がん罹患勤労者の治療と就労の両立や「三大生活習慣病」の罹患数の減少に向け、非侵襲で生活の質の高い「がん」をはじめとする病気の早期診断・早期治療の研究開発は、ますます重要になっている。

新規医薬品・医療機器の開発は、「国民皆保険」制度維持のためにも重要とされている。「国民皆保険」の我が国の医療費は、2017年には42兆円で2020年には50兆円と予測されており国家予算の半分に相当する。一方、医薬品・医療機器の貿易赤字は、毎年2.5兆円である。

本稿では、放射性アイソトープ（RI）を用いた「放射性医薬品利用による生活の質を保持した非侵襲医療」とこれらRIにかかわる課題、その課題解決に向けた私たちの研究開発の現状を紹介する。

2. 放射性医薬品を用いた診断・治療の特徴

病気の早期診断には、 γ 線を放出するRIを特定の臓器や細胞に集積しやすい医薬品と合成（標識）した放射性医薬品を用いる核医学診断法が、世界中で重用されている。被験者に投与された放射性医薬品が病変部に集積し、RIが放出する γ 線は体外のガンマカ

メラで検出され画像化される。被験者自身が、画像を視て病状を理解してその後の治療に納得して臨むことになる。一方、「がん」治療では、 β 線や α 線を放出する RI を含む放射性医薬品を患者に投与し、体内照射でがん細胞部を致死する RI 内用療法が、非侵襲治療として威力を発揮している。

ところで、医薬品のがん細胞への集積度や治療効果そして副作用は、個人差があることが知られている。そのため、がん治療では、個々の患者に応じた「個別化医療」が重要とされている[1]。この最新医療の方向を見据え、 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の開発を行ったブルックヘブン国立研の S.C.Srivastava 氏は、「核医学医療は、同じ患者に同じ医薬品を用いて、診断し治療することで個別化医療を実現できる唯一の医療法である」と核医学医療の特質に言及している[2]。

3. 放射性医薬品にかかわる課題

核医学医療に欠かせない医療用 RI に関し解決が急務の下記課題がある。

課題 1) ^{99}Mo の供給不安定

我が国で「三大生活習慣病」や認知症等の診断が、 ^{99}Mo ($T_{1/2}=66$ 時間)の娘核の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2}=6$ 時間)を用い、年間約 90 万件(毎日約 3000 人)行われている。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は、製薬メーカーや病院で $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレーターを用いて ^{99}Mo から分離抽出{ミルクィング(搾乳)}された後 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 医薬品として製剤化され利用されている。我が国は、使用する全ての ^{99}Mo を輸入している。 ^{99}Mo は、短半減期のため備蓄できず毎週数回輸入されるので、 ^{99}Mo の安定供給体制の確保は極めて重要である。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤を用いた検査は、PET 製剤と比較して安価であり、普及性、緊急性、少ない職業被曝線量等の点で PET 検査(ポジトロン断層法)よりも優れているとされている[3]。

^{99}Mo は、海外の研究用原子炉で濃縮 ^{235}U の核分裂反応で製造されている。ところが、2008 年から 2009 年にかけて ^{99}Mo の世界需要の 70%を製造してきたカナダとオランダの原子炉が、高経年化で長期にわたり計画外停止を起し、 ^{99}Mo が世界中で不足した。(2016 年 10 月末をもってカナダの原子炉は ^{99}Mo 製造を停止した)。この事態と ^{99}Mo 製造中の他の研究用原子炉も高経年化していること、そして $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の世界の需要が、開発途上国等を含め今後も毎年数%の割合で増加すると予測されることから、中長期にわたり ^{99}Mo の安定供給を図る製造方法の検討が世界中で始まった[4]。一方、2010 年 4 月には、アイスランドの火山灰により欧州の空港が閉鎖され ^{99}Mo 輸入が停止し、短半減期 RI の輸入に伴うリスクも浮彫になった。2008 年頃から始まった原子炉の計画外停止と核分裂生成物から ^{99}Mo を分離抽出する処理施設のトラブルがその後も頻発しており、 ^{99}Mo 供給体制の脆弱性は憂慮されている[5]。

ところで、 ^{99m}Tc は何故これほど重用されるのであろうか。

- ◆ 短半減期のため被験者への被曝線量を少なくして RI の多量投与が可能。
- ◆ 放出される γ 線が、141 keV と低いためガンマカメラを用い高効率で検出できるので鮮明な画像が得られ病変部を高精度で決定できる。
- ◆ 多くの価数（-1 から +7）を持ち様々な医薬品と結合できる。
- ◆ $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ジェネレーターにより 1 週間程利用でき、緊急患者にも対応できる。

課題 2) 新しい医療用 RI の開発が停滞

ここでは、「がん」治療用に期待される RI の物理的及び化学的特性を述べる。

- ◆ 半減期は数日程度が望ましい。放射性医薬品が、注射後病変部に最も強い放射能強度で集積するのに 1-2 日要するため。
- ◆ 「がん」の大きさ及び種類は多様であるため、「がん」治療には β 線のエネルギーや RI と医薬品との標識の可能性を考慮し色々の原子番号の RI が必要である。現在、我が国で利用中の治療用 RI は、 ^{89}Sr 、 ^{90}Y 、 ^{131}I 、 ^{223}Ra の 4 種類に過ぎず一層の開発が急務である。

4. 医療用 RI の製造

原子炉や加速器で製造され、現在医療に利用中及び開発中の RI を表 1 に示す。

製造施設	粒子	試料	反応	製造される放射性同位元素	利用する放射線	医学利用
原子炉	熱中性子	ウラン235	核分裂	$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, ^{133}Xe	陰電子	治療
				$^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	γ 線	診断
		多様	中性子吸収	$^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$	γ 線	診断
				^{89}Sr , ^{131}I	陰電子	治療
				^{153}Sm , ^{169}Er , ^{177}Lu , ^{186}Re , $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$	陰電子, γ 線	治療・診断
				^{117m}Sn	内部転換電子	治療
加速器	荷電粒子(陽子)	多様	陽子・中性子放出	^{18}F , ^{61}Cu , ^{64}Cu , $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, $^{82}\text{Sr}/^{82m}\text{Rb}$, ^{89}Zr , ^{124}I	陽電子	診断
				^{67}Cu ,	陰電子, γ 線	治療・診断
				^{125}I	オージェ電子	治療
				^{211}At , $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$	アルファ線	治療

表 1 利用中（開発中）の医学利用 RI の製造施設、製造に利用される粒子と試料及び反応、製造される RI の種類、利用する放射線と医学利用分野

- ◆ 原子炉製 RI は、 ^{235}U の核分裂反応や様々の試料の中性子捕獲反応で生成され中性子数が過剰である。そのため、 β^- 線が放出されるので主に治療に利用される。 $(\gamma$ 線が放出される場合は、診断にも利用)。なお、核分裂反応生成物で医療用 RI として利用されているのは、 ^{99}Mo と ^{90}Y (^{90}Sr の娘核)のみである。
- ◆ 加速器製 RI は、荷電粒子反応では陽子数が過剰な RI が生成される。そのため、 β^+ 線崩壊に伴い放出される 2 本の 511 keV γ 線を用い PET 診断に利用されている。一方、 α 線が放出される ^{225}Ac の治療効果の成果を受け、 α ビームを利用し ^{211}At を製造する研究が、阪大、量研機構、福島県立医科大等で進行中である。

4.1) $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の安定確保に向けた取組

中長期を視野に $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ を安定に確保するために、既存の製造法に替わる代替製造法の提案及び具体的取組が、下記点を考慮し行われている。即ち、代替法で

- ◆ 得られる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の放射性医薬品基準にかかわる品質が、市販中の ^{235}U の核分裂反応で得られる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の品質と同等である。
- ◆ ^{99}Mo (または $^{99\text{m}}\text{Tc}$) が間断なく安定に製造できる。
- ◆ 生成される ^{99}Mo の価格が、市販中の ^{99}Mo 価格と比べ経済的持続性をもつ。
- ◆ ^{99}Mo と同時生成される中長半減期の不要 RI の生成量が微量。
- ◆ ^{99}Mo 以外の医療用 RI の同時生成が可能である。将来の RI 不足に備えると共に代替製造法の経済的価値付加につながる[4]。

以下に代替法の主たるものを記す[4,6]。

4.1.1) 原子炉の利用

- ◆ アルゼンチン、オーストラリア、南アで低濃縮 ^{235}U の核分裂反応による ^{99}Mo 製造が進行中である。
- ◆ 日本と同様に ^{99}Mo を国産化していない米国では、ミズーリ大学の研究用原子炉を用い ^{98}Mo 及び天然 Mo の中性子捕獲反応による ^{99}Mo 製造研究が進行中である[6]。

4.1.2) 加速器の利用

陽子、重陽子、電子を用い ^{99}Mo や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を生成する研究は 1970 年代初頭から行われている。主な生成法を図 1 に示すが具体的研究開発が行われてきたのは下記である。

- ◆ ^{99}Mo でなく $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2}=6$ 時間)を $^{100}\text{Mo}(p,2n)^{99\text{m}}\text{Tc}$ 反応で直接生成する方法は、20 MeV 程度の陽子で可能なため詳細な研究が行われた。その結果、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ よりも ^{99}Tc の基底状態を生成する反応断面積が 3 倍大きいこと、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 以外の半減期 4 日の ^{96}Tc 等を生成しないためには ^{100}Mo 試料の濃縮度は 99.5%以上の高価なものを必要とすることが

分かった。なお、 ^{99}Tc は純 β^- 放出核で診断に不要でありかつ医薬品の標識化に悪影響を及ぼすことが知られている。現在、カナダグループは更なる研究を行っている。

- ◆ 30～40 MeV の電子線をタンタル(Ta) 等に照射し得られる制動輻射を用い $^{100}\text{Mo}(\gamma, n)^{99}\text{Mo}$ 反応で ^{99}Mo を製造する研究は、40 年余以前から行われている。高品質の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製造まで行ったのは米国、カナダ及び日本のグループである。

ところで、加速器で生成された ^{99}Mo や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ が実用されたことはない。その理由は、濃縮 ^{235}U で生成される ^{99}Mo が購入者側からみて、容易にかつ大変安く入手できるのが主たる要因と思われる。価格に関しては、多目的利用の国立の研究用原子炉で ^{99}Mo が製造されることと関係していると言われている[7]。

一方、筆者らは、 ^{100}Mo に加速器からの高速中性子を照射して ^{99}Mo を生成する反応 $\{^{100}\text{Mo}(n, 2n)^{99}\text{Mo} : \text{以後、}(n, 2n)\text{と略記}\}$ が、 ^{99}Mo の生成に有力である事を見つけ、次章に述べる様に新しい製造法として提案した[8]。

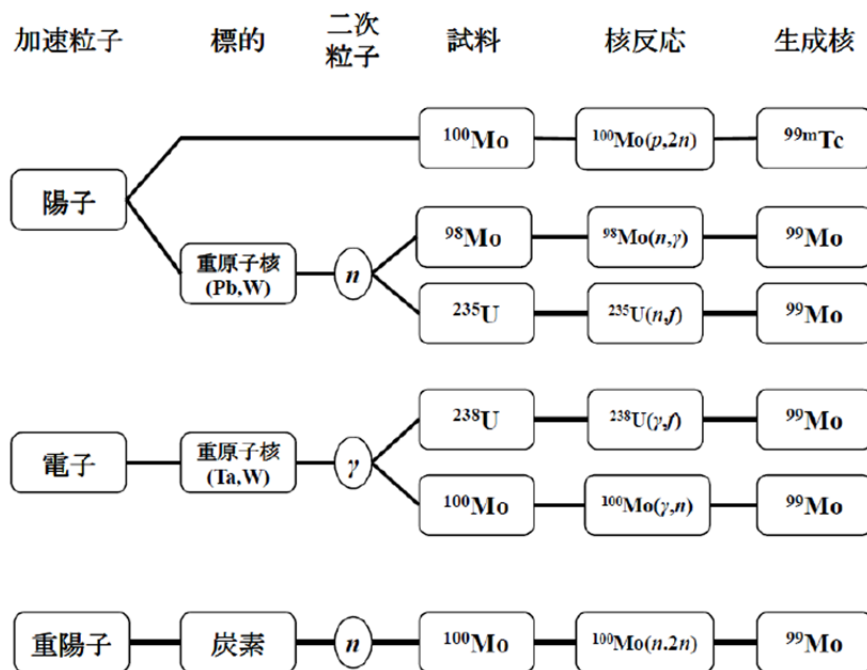


図1 提案されている加速器による ^{99}Mo 及び $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製造法の例

4.2) 加速器中性子を利用した ^{99}Mo 生成

$^{100}\text{Mo}(n, 2n)^{99}\text{Mo}$ 反応断面積測定は、 $^3\text{H}(d, n)$ 反応で得られる準単色中性子を用いて古くから行われ大きな値を有することは知られていた。しかし、この反応を ^{99}Mo 製造に利用する具体的研究は、我々が行う迄は無かった。

^{99}Mo の $(n, 2n)$ 製造法の特徴は、図2の ^{100}Mo と中性子の反応断面積から予測できる[9]。

- ◆ $(n,2n)$ 反応断面積は、中性子エネルギー{以下 En と略記}10 MeV~20 MeV 領域で全反応中最大で1バーン (b) 以上と大きい。この領域にピーク強度をもつ幅広い En の中性子を有効利用できる。
- ◆ 不要 RI 生成の反応断面積は、 $(n,2n)$ の 1/100 以下であり ^{99}Mo の核種純度が高い。このため、高価な濃縮 ^{100}Mo 試料の再利用が期待できる。
- ◆ 中性子照射のため放射性 Tc は生成されないので ^{100}Mo 濃縮度は 95%程度で良い。

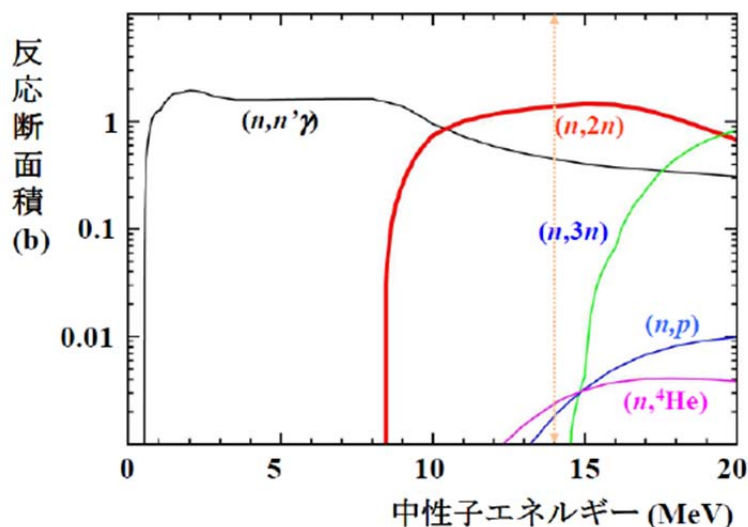


図2 ^{100}Mo に中性子を照射した際に起こる全ての原子核反応の断面積。 $(n,2n)$ 反応断面積が10~18 MeV で大きな値を持つ。 $(n,3n)$ 、 (n,p) 及び $(n,^4\text{He})$ 反応では、 ^{98}Mo (安定)、 ^{100}Nb ($T_{1/2}=3$ 秒)及び ^{97}Zr ($T_{1/2}=17$ 時間)が生成される。

4.2.1) 加速器中性子源

^{99}Mo の製造量は、 $\{(n,2n)$ 反応断面積 $\}$ 、 $\{\text{加速器中性子強度}\}$ 、 $\{\text{中性子の照射時間}\}$ 、 $\{\text{}^{100}\text{Mo}$ 試料の量 $\}$ の4項の積で与えられる。 ^{99}Mo の大量製造には、 $10 < En < 20$ MeV 領域で高強度の加速器中性子源が必要である。

◆ 回転型炭素標的の開発

高強度の加速器中性子を生成するための標的材は、高強度の加速粒子によって付与される影響（材料の中性子生成量・熱的性質・毒性・半減期の長い残留放射能・製作価格等）を考慮して、Be、液体 Li、C、 ^{13}C 、ガラス炭素、ボロンカーバイド等について詳細な研究が行われてきた[10]。その結果、現状では天然炭素が使用されている。実際、フランスのガニール研究所のグループは、40 MeV で 5mA の重陽子を炭素標的に照射し、得られる中性子とウランの反応で生成される不安定核を再加速して核物理研究を行うプロジェクトを進めている[11]。当該グループは、炭素標的の熱及び応力耐久性テストを行い、200 kW のパワーに耐えられる回転型炭素標的系を製作中である[12]。我々は、当面 40 MeV

で 2mA の重陽子を使用することを念頭に更なる工夫を凝らした回転炭素標的を開発し、40 kW の入熱に十分耐え安定運転が可能であることを確認した。冷却能力の試験は、原子力機構（現量研機構）那珂核融合研の電子ビーム照射装置熱負荷試験装置を利用し行った。

◆ C(*d,n*)反応で生成される中性子の特徴

我々が、⁹⁹Mo 製造に計画している 40MeV 重陽子による C(*d,n*)反応で生成される中性子のエネルギー及び角度分布の最近の結果を図 3 に示す[13]。放出される中性子は、重陽子の分解反応の寄与が大きく重陽子方向に放出され前方ピークであること、平均エネルギーが (*n,2n*)反応断面積の最大値に相当する 14MeV であること、最高エネルギーは 40 MeV 近傍に及ぶことがわかる。前方ピークであるため生成中性子の大部分が有効に炭素標的後部に配置される試料に照射される。

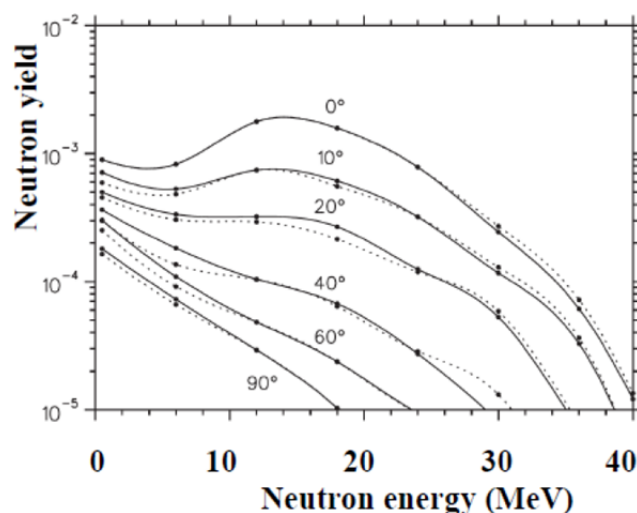


図 3 40MeV 重陽子の C(*d,n*)反応で放出される中性子のエネルギー・角度分布
 {参考資料文献(13)より引用}

4.2.2) ¹⁰⁰Mo(*n,2n*)⁹⁹Mo 反応による ⁹⁹Mo 及び不要 RI の生成量測定:

本製造法の経済的持続性を判断する上で、1 台の加速器による ⁹⁹Mo の生成量が日本の需要量をどこまで賄えるかは重要である。ところで、40MeV 重陽子による C(*d,n*)反応中性子を用いた(*n,2n*)⁹⁹Mo の生成量は、未測定であるに加え下記要因もあり実測が不可欠であった。即ち、上記中性子強度束の測定は、過去 2 例のみでその絶対値は大きく 2 倍異なっていること、(*n,2n*)⁹⁹Mo 反応断面積の測定値は、8MeV < En < 20.5MeV であるのに対し利用する中性子のエネルギーが 40MeV まで連続分布していることであった。生成量測定は、MoO₃ 試料 100g を 4 分割し個々の ⁹⁹Mo 生成量の絶対値が、角度分布と評価断面積を含め評価可能な図 4 のセットアップで行った。重陽子ビームの進行方向と各試料の半値厚に相当する部分の外縁部となす角度 θ_s が、37°、25°、19°、15° であり各試料で異なる。

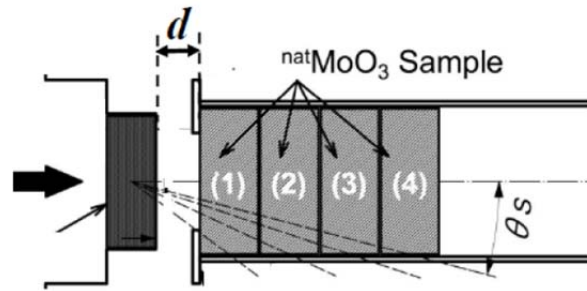


図4 ^{99}Mo 生成量実験のセットアップ

(θs は、重陽子ビーム方向と各試料の半値厚に相当する部分の外縁部となす角度)

一方、 ^{99}Mo 生成量の計算値は、最新の中性子エネルギー及び角度分布のデータと JENDL-4.0 による $(n,2n)$ 断面積の評価値を用い求めた。測定値と計算値は表 2 に示すように誤差の範囲で良く一致した。この一致は、 ^{99}Mo の生成量を様々な重量の MoO_3 試料や形状及び色々の炭素標的と試料間距離に対して高精度の計算が可能であることを意味する。我々は、これら結果を踏まえ、後述するように 40MeV 2 mA の重陽子加速器 1 台を用いて我が国の ^{99}Mo 需要量の最高 50% が供給できる可能性を持つことを見つけた[14,15]。

$^{\text{nat}}\text{MoO}_3$ (g)	25.869	25.868	25.483	25.220
$^{99}\text{Mo}_{\text{meas.}}$ (10^4 Bq)	3.9 ± 0.2	2.6 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.3 ± 0.1
$^{99}\text{Mo}_{\text{cal.}}$ (10^4 Bq)	3.6 ± 0.7	2.3 ± 0.4	1.5 ± 0.3	1.0 ± 0.2

表 2 照射直後の ^{99}Mo 生成量の実験値と計算値の比較

他方、不要 RI としては、 $^{100}\text{Mo}(n, \alpha)^{97}\text{Zr}$ 反応による ^{97}Zr ($T_{1/2}=17$ 時間) とその崩壊による ^{97}Nb ($T_{1/2}=1.2$ 時間) であり、その照射直後換算の放射能は ^{99}Mo の 1/100 と極めて少なく核種純度の高い ^{99}Mo が得られること、また ^{100}Mo の再利用は長寿命 RI がごく微量であることから可能であることがわかった。

4.3) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を $(n,2n)^{99}\text{Mo}$ から分離精製する方法開発と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の品質

◆ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 医薬品に必要な放射能濃度

典型的な放射能濃度は、例えば、局所肺換気機能検査(換気シンチグラフィ)に利用される $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ では 260~370 MBq/(0.1mL) が病変部の画像を鮮明に撮るため必要である[3]。この放射能濃度は、 ^{235}U の核分裂法で得られる ^{99}Mo を用いれば、その比放射能 { ^{99}Mo /(放射能/Mo 質量 g)} が 5000 Ci/g と高いため $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレーターから容易に得られる。

しかし、Mo 試料を用いる代替法で製造される ^{99}Mo の比放射能は、 1Ci/g 程度と極めて低く高放射能濃度の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を得る方法の開発は重要である[16]。

◆ 低い比放射能 ^{99}Mo から高品質 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を得る分離精製法開発

分離法には、化学薬品を用いる溶媒抽出法やクロマトグラフ法と我々が採用した薬品を用いない熱分離法がある[17]。熱分離法では、電気炉内に照射済の $^{100}\text{MoO}_3$ 試料を設置し、 MoO_3 と Tc_2O_7 の昇華温度が 790 度と 310 度と大きく異なる事を利用し $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を分離する。この方法は、化学過程を含まず短時間で分離精製が行えること、同じ熱分離装置を用いて高価な ^{100}Mo を高効率で回収でき再利用が可能な点が特徴である。

しかし、この分離法を 100g 程度の多量の MoO_3 試料を用いて多数回のミルクングが必要な本 ^{99}Mo 製造法に適用するには解決しなくてはならない課題があった。それらは、 MoO_3 試料が数 g 以上の場合及びミルクング作業が多数回になると $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の分離効率が極端に低下してしまうことであった[17]。我々は、熱分離装置を自作し R&D を重ねこの長年の課題解決に取り組んだ(図 5)[18]。そして、 MoO_3 試料を適切な温度で熔融することが必須で多数回のミルクングでも高分離効率で $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を得ることに成功し、同時に熔融試料中の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 化合物の拡散係数を推定し熔融試料厚がある程度厚くとも迅速に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ が熱分離できることを明らかにした。更に、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の酸化を促進するために、電気炉内に流入する酸素ガスをバブリングにより湿気を帯びさせると分離効率が向上し分離時間が短縮できる新現象を発見した[19]。

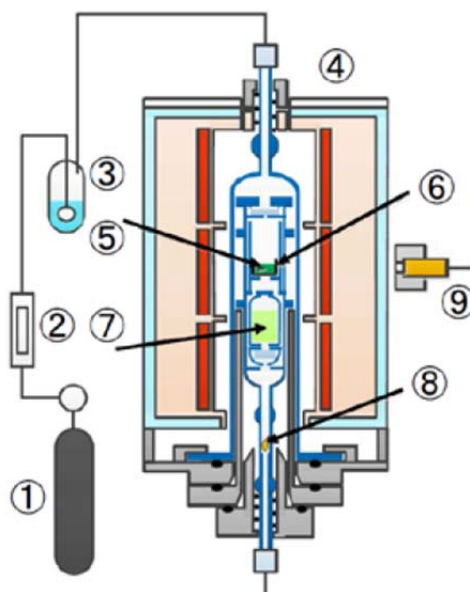


図 5 熱分離装置 — ① 酸素ポンプ、② 流量計、③ バブリング系、④ 電気炉、
⑤ MoO_3 試料、⑥ 白金ボート、⑦ MoO_3 針状結晶、⑧ 金線、⑨ CZT 検出器
(白金ボート内の MoO_3 試料は熔融され $^{99\text{m}}\text{Tc}$ が試料表面から蒸発する。同時に蒸発する Mo 酸化物は⑦部に針状結晶として $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 酸化物は⑧部で凝縮し両者は分離される。)

◆ ^{99m}Tc の品質検査

本製造法で得られた ^{99m}Tc の放射性核種純度、放射性化学純度、アルミニウム含量と三大習慣病に使用中の ^{99m}Tc 放射性医薬品が医薬品基準を満たしていることを表3に示す様に確認した[20]。この結果は、市販中の ^{99m}Tc 医薬品と同品質であることが確認できたことを意味し、本製造法による ^{99m}Tc の実用化に大きな前進である。個々のパラメーターの測定法の詳細は文献参照[20]にある。

Parameter	米国放薬基	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4
pH	4.5 to 7.5	7.23	7.16	6.66	6.58
内毒素	<175 EU/V	<0.03 EU/mL	>0.03 EU/mL	<0.03 EU/mL	<0.03 EU/mL
化学純度	$^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ <0.015% 不要 γ 線 ^{99m}Tc <0.05%	<0.015% <0.05%	<0.015% <0.05%	<0.015% <0.05%	<0.015% <0.05%
アルミニウム	<10 ppm	<10 ppm	<10 ppm	<10 ppm	<10 ppm
モリブデニウム	Not specified	-	0.138 ppm	0.020 ppm	0.034 ppm
放射化学純度	>95% $^{99m}\text{TcO}_4^-$	^{99m}Tc -MIBI 99.9%	^{99m}Tc -ECD 98.2%	^{99m}Tc -MAG3 97.3%	^{99m}Tc -MDP 99.95 %
診断箇所		心筋血流	脳血流	腎臓機能	骨シンチ

表3 加速器中性子で製造された ^{99m}Tc で標識した ^{99m}Tc 医薬品の品質試験結果

◆ $^{100}\text{MoO}_3$ の回収

^{100}Mo の天然存在比は9.6%である。高い製造量を得るため高濃縮 ^{100}Mo 試料を使用する。その価格は濃縮度や品質によるも 500~1500 USD/g と高価である。そのため ^{99m}Tc 分離精製後に使用済の ^{100}Mo を再利用のため高効率で回収することは不可欠である。過去に回収率の実験は無かったが、我々は自作の熱分離装置を用い 99%の回収率を得た[21]。この高回収率を得たことで ^{100}Mo 試料の未回収に由来する ^{99}Mo の製造価格への影響は極めて少ないことがわかった。

5. 新しい医療用 RI の開発

放射性医薬品を用いるがん治療では、がんの大きさに応じ正常細胞への影響を抑制した治療のため、RI から放出される荷電粒子の体内での飛程が、がんの大きさに対応していることが望ましい。オージェ電子線及び α 線の体内での平均飛程は RI の種類にあまりよらず、それぞれ約 0.001 mm、0.1 mm 程度と極めて短い。一方、 β^- 線を放出する RI には色々な飛程をもつ RI がある。そのため「個別化医療」に向けて多様な RI を準備でき医薬品開発の道を広げることが可能である。本稿では、診断と治療を可能にする RI として長年研究開発が続いている ^{67}Cu について加速器中性子を利用した我々の取組を紹介

する。

^{67}Cu ($T_{1/2}=2.6$ 日)は、平均エネルギー141keV で体内平均飛程は 0.7 mm 程度の β^- 線とガンマカメラで高感度検出可能な 91 keV から 185 keV の γ 線を放出する。そのため、「1種類の ^{67}Cu 医薬品で診断と治療」を受けることが可能な理想的 RI である[2]。 ^{67}Cu 医薬品は、悪性リンパ腫、大腸がん、膀胱がん、結腸癌、卵巣がん等の治療に期待されている。そのため、高品質で高強度の ^{67}Cu を製造する研究開発が、1970 年頃から行われてきた。原子炉では $^{67}\text{Zn}(n,p)^{67}\text{Cu}$ 、加速器では $^{68}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$ 、 $^{70}\text{Zn}(p,\alpha)^{67}\text{Cu}$ 、 $^{64}\text{Ni}(\alpha,p)^{67}\text{Cu}$ 、 $^{68}\text{Zn}(\gamma,p)^{67}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Zn}(n,p)^{67}\text{Cu}$ 、 $^{68}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$ 反応が調べられた。この中では、 $^{68}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$ が利用されてきたが、現在の世界の製造量は約 4×10^9 Bq/月である。この量は、米国で悪性リンパ腫治療に限っても期待されている ^{67}Cu の需要量、約 3×10^{13} Bq/月、を大きく下回っている。この様に適切な製造法が未確立であり ^{67}Cu 医薬品の研究開発も停滞している[22]。

◆ 加速器中性子による ^{67}Cu 製造研究

我々は、Zn 試料に対する中性子断面積の JENDL-4.0 による評価値を踏まえ $^{68}\text{Zn}(n,pn+d)^{67}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Zn}(n,p)^{67}\text{Cu}$ 反応を提案した[23]。そして、まずは ^{67}Cu の核種純度を調べる実験を量研機構の加速器(TIARA)で得られる加速器中性子を用いた[24]。その結果、従来 ^{67}Cu 製造に推奨されてきた $^{68}\text{Zn}(p,2p)^{67}\text{Cu}$ 法で問題となっている ^{64}Cu の製造量は、 ^{67}Cu の2%以下で陽子反応に比べ 1/500 倍以下となり他の不要 RI を含め高品質の ^{67}Cu が得られることが分かった。(表 4 参照)。また ^{67}Cu の製造量は、50MeV 2mA の重陽子加速器では、従来法の 100 倍程度の製造量が期待でき今後の研究開発に弾みをつける成果を得た。

^{67}Cu 生成反応	不要RIの ^{67}Cu に対する生成比			
	^{64}Cu	^{66}Ga	^{67}Ga	^{65}Zn
$^{68}\text{Zn} + \text{陽子}$	10	12	2.5	0.1
$^{68}\text{Zn} + \text{中性子}$	<0.02	0	0	0.0007

表 4 加速器中性子及び陽子ビームで生成した ^{67}Cu の核種純度の比較

◆ ^{67}Cu の分離精製と $^{67}\text{CuCl}_2$ を用いた担癌マウス実験

放射性医薬品には、放射能濃度の高い RI が不可欠であり無担体(試料を含まない)でなければならない。 $^{68}\text{Zn}(n,pn+d)^{67}\text{Cu}$ 反応で製造される ^{67}Cu の量は、 ^{68}Zn 試料の 200 万分の 1 程度である。Cu は、Zn から化学分離 (カラムクロマトグラフ法) により分離抽出されてきた。しかし、これまでは Zn 試料は 50 mg 程度以内であった。我々は、30g 以上の Zn

を用いるため新たな分離装置の開発を行い Zn 等の不純物の無い高品質の ^{67}Cu を得た[25]。

ところで、Cu は人体に必須元素であるため代謝により体内臓器に取込まれる。そこで、大腸がんを移植したマウスに、製造した ^{67}Cu を含む $^{67}\text{CuCl}_2$ を注射し、がん部を含め体内の臓器に ^{67}Cu が集積する割合を調べる実験を行った[26]。この発想は、皮膚がんを移植したマウスに PET 用の ^{64}Cu を含む $^{64}\text{CuCl}_2$ を用いた研究から得た[27]。実験は、マウスの血液、肝臓、腎臓等の各臓器及び大腸がん（腫瘍）部への ^{67}Cu の集積率を ^{67}Cu 投与、一定時間（0.5～48 時間）経過してから ^{67}Cu から放出される γ 線を測定した。その結果、図 6 に示すように、 ^{67}Cu は大腸がん（腫瘍）部に顕著に集積する性質を持つことを発見した。この予想外の結果は、 ^{67}Cu それ自体が大腸がんの診断・治療に役立つ可能性を示唆する。

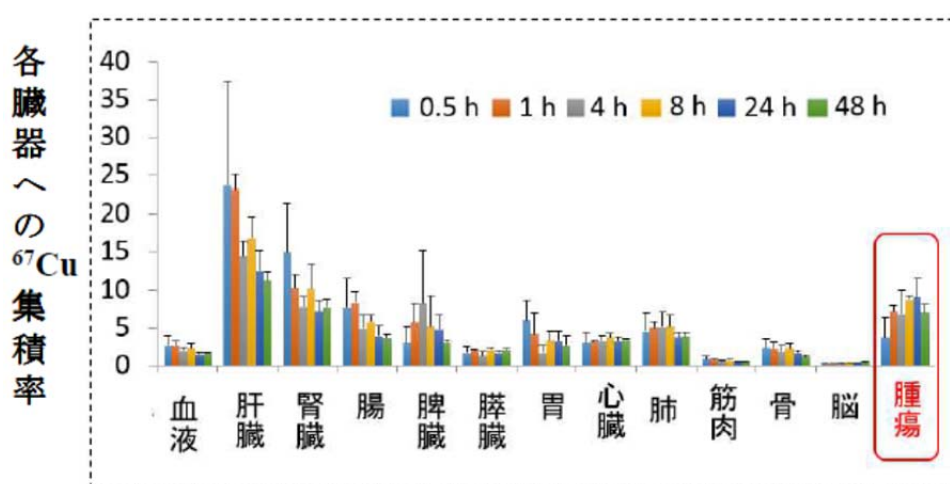


図 6 大腸がんを移植したマウス中の $^{67}\text{CuCl}_2$ の各臓器及び腫瘍部生体内分布

6. まとめと展望

原子炉の中性子や加速器からの陽子等の荷電粒子を利用して、多くの医療用 RI が開発され核医学診断・治療分野でその威力を発揮してきた。その結果、最新医療が目指す「個別化医療」に向けて、有効な放射性医薬品開発への期待を受け多様な RI が必要とされている。一方で、利用中の RI であっても ^{99}Mo のように製造施設等の計画外停止などで供給体制が不安定になる RI もある。

従来、 ^{99}Mo は原子炉で ^{67}Cu は加速器陽子ビームで製造されてきた。一方、我々は高品質の ^{99}Mo 及び ^{67}Cu を加速器中性子のみで製造できることを実証した。本製造法では、 ^{99}Mo や ^{67}Cu に留まらず、従来法では製造法が未確立の医療用 RI を含め多様な新 RI を多量に製造可能である。我が国で利用中の放射性医薬品は、海外で開発されたものである。50MeV 2 mA の重陽子加速器施設が実現すれば、喫緊の課題である ^{99}Mo の供給不安定は国産化により緩和し、また我が国の研究者・技術者による国産の新たな放射性医薬品開発の道が拓けると考えている。

本研究は、原子力機構の加速器中性子利用 RI 生成技術開発特別グループの課題として、2016 年半ばからは量研機構の加速器中性子利用 RI 生成研究プロジェクトとして、量研機構、原子力機構の核融合中性子工学研究グループ、先端研、原子力基礎工学研究部門、ブランケット工学研究グループ、千代田テクノル、住友重機械工業、富士フイルム RI ファーマの方々との共同で行われてきた。関係者の方々のご協力に深謝致します。本研究は、科学研究費補助金および科学技術振興機構の助成金を得て行われている。

参考文献

- [1] 中村祐輔: 「がんワクチン治療革命」、講談社 2012 年
- [2] Suresh C. Srivastava and Leonard F. Mausner: Therapeutic Radionuclides: Production, Physical Characteristics, and Applications, R. P. Baum (ed.), Therapeutic Nuclear Medicine, Medical Radiology. Radiation Oncology, DOI: 10.1007/174, 782 (2012), Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013
- [3] 小須田茂: RADIOISOTOPE, 59, 329 (2010)
- [4] Report on the Supply of Medical Radioisotope, OECD (2010).
- [5] L. M. Filzen, L. R. Ellingson, A. M. Paulsen, and J. C. Hung: J. Nucl. Med. Technol. 45, 1 (2017).
- [6] The Supply of Medical Radioisotopes: Report by OECD Nuclear Energy Agency (April 2017).
- [7] A. Paterson, M. Druce, E. Killen: J. Radioanal. Nucl. Chem 305, 13 (2015).
- [8] Y. Nagai and Y. Hatsukawa: J. Phys. Soc. Jpn. 78, 033201 (2009).
- [9] K. Shibata, O. Iwamoto, T. Nakagawa, N. Iwamoto, A. Ichihara, S. Kunieda, S. Chiba, K. Furutaka, N. Otuka, T. Ohsawa, T. Murata, H. Matsunobu, A. Zukeran, S. Kamada, and J. Katakura: J. Nucl. Sci. Technol. 48, 1 (2011).
- [10] P.V. Logatchev, L.B. Tecchio: Workshop on Neutron and RIB Production Targets, SPES-03, Legnaro July 23–27 (2001).
- [11] M. Fadil, B. Rannou, and the SPIRAL2 project team: Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 266, 4318 (2008).
- [12] M. Avilov, et al.,: LNL-INFN (REP) 179/02 (2002).
- [13] G. Lhersonneau, T. Malkiewicz, K. Kolos, M. Fadil, H. Kettunen, M. G. Saint-Laurent, A. Pichard, W. H. Trzaska, G. Tyurin, and L. Cousin, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. A 603, 228 (2009).
- [14] F. Minato, K. Tsukada, N. Sato, S. Watanabe, H. Saeki, M. Kawabata, S.

- Hashimoto and Y. Nagai: *J. Phys. Soc. Jpn.* 86, 093201 (2017).
- [15] K. Tsukada, Y. Nagai, K. Hashimoto, M. Kawabata, F. Minato, H. Saeki, S. Motoishi, and M. Itoh: *J. Phys. Soc. Jpn.* 87, 043201 (2018).
- [16] K. Bertsche: *Proc. IPAC'10*, p.121 (2010).
- [17] R. E. Boyd: *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 33, 801 (1982).
- [18] Y. Nagai, M. Kawabata, N. Sato, K. Hashimoto, H. Saeki, and S. Motoishi: *J. Phys. Soc. Jpn.* 83, 083201 (2014).
- [19] M. Kawabata, Y. Nagai, K. Hashimoto, H. Saeki, S. Motoishi, N. Sato, A. Ohta, T. Shiina, and Y. Kawauchi: *J. Phys. Soc. Jpn.* 84, 023201 (2015).
- [20] Y. Nagai, Y. Nakahara, M. Kawabata, Y. Hatsukawa, K. Hashimoto, H. Saeki, S. Motoishi, A. Ohta, T. Shiina, and Y. Kawauchi: *J. Phys. Soc. Jpn.* 86, 053202 (2017).
- [21] M. Kawabata, S. Motoishi, H. Saeki, K. Hashimoto, and Y. Nagai: *J. Phys. Soc. Jpn.* 86, 053201 (2017).
- [22] C. S. Cutler, H. M. Hennkens, N. Sisay, S. Huclier-Markai, and S. S. Jurisson: *Chem. Rev.* 113, 858 (2013).
- [23] T. Kin, Y. Nagai, N. Iwamoto, F. Minato, O. Iwamoto, Y. Hatsukawa, M. Segawa, H. Harada, C. Konno, K. Ochiai, and K. Takakura: *J. Phys. Soc. Jpn.* 82, 034201 (2013).
- [24] N. Sato, K. Tsukada, S. Watanabe, N. S. Ishioka, M. Kawabata, H. Saeki, Y. Nagai, T. Kin, F. Minato, N. Iwamoto, and O. Iwamoto: *J. Phys. Soc. Jpn.* 83, 073201 (2014).
- [25] M. Kawabata, K. Hashimoto, H. Saeki, N. Sato, S. Motoishi, K. Takakura, C. Konno, Y. Naga; *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 303, 1205 (2015).
- [26] Y. Sugo, K. Hashimoto, M. Kawabata, H. Saeki, S. Sato, K. Tsukada, and Y. Nagai: *J. Phys. Soc. Jpn.* 86, 023201 (2017).
- [27] F. Peng, X. Lu, J. Janisse, O. Muzik, and A. F. Shields: *J. Nucl. Med.* 47, 1649 (2006).