

R TENBO LE

核医学診断・治療用 RI と新 RI 製造法







橋本 和幸 Hashimoto Kazuyuki

Nagai YasukiHashimoto Kazuyuki(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)

1 はじめに

放射性同位元素(RI)は、1)物理的特性としての、半減期、放出する粒子の種類(陰電子、陽電子、 γ 線、 α 線)及びこれら粒子が放出するエネルギーに加え、2)化学的性質としての元素種が、豊富に存在している。これら物理・化学的特性のために、150種以上のRIが、医療、農工業、環境、研究、教育等に利用され、我々の日常活動に欠かせないものとなっている。

RI が最も多く利用されている医療分野では、RI を構成元素とし特定の臓器や細胞に集積しやすい化合物(放射性医薬品)を用い、核医学診断・治療が行われている。核医学診断は、病巣細胞に集積した RI が放出する γ 線が、体外にあるガンマカメラで検出され病巣部の位置と大きさに加え臓器機能の異常・変化を早期に高精度で診断する方法である。一方、陰電子線や α 線は、物質中で単位長さ当たりに与えるエネルギーが大きいため、細胞の致死効果が高い。そこで陰電子線や α 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て病変部位に 集積させ、体内から病巣を選択的に放射線照射 によりがん細胞を致死させる RI 内用療法と呼 ばれる治療が行われている。

本稿では、核医学診断で最も利用されていながら将来的安定供給が世界的に不安視されている ^{99m}Tc の親核である ⁹⁹Mo、核医学診断と治療を同時に可能とする RI としてその製造法の確立が切望されている ⁶⁷Cu、そして創薬により新たな核医学利用が期待される多様な RI(⁹⁰Y、⁶⁴Cu、⁴⁷Sc等)を、"同一施設(加速器)で製造"するという我が国独自の革新的な新製造法について紹介する。

2 医療用 RI とその製造法

現在,核医学分野で既に利用され,また今後の利用に向け開発中の放射性医薬品に含まれるRIは,表1に示すように,原子炉及び加速器を用い製造されている。原子炉でのRI製造は,熱中性子と濃縮ウラン235試料の核分裂反応あるいは色々な試料との中性子吸収反応により行

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 Sr/ ⁹⁰ Y, ¹³³ Xe	陰電子	治療
				⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc	γ線	診断
		多様	中性子吸収	⁹⁹ Mo/ ^{99m} Tc	γ 線	診断
				⁸⁹ Sr, ¹³¹ I	陰電子	治療
				¹⁵³ Sm, ¹⁶⁹ Er, ¹⁷⁷ Lu, ¹⁸⁶ Re, ¹⁸⁸ W/ ¹⁸⁸ 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 Ge/ ⁶⁸ Ga, ⁸² Sr/ ^{82m} 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 Ac/ ²¹³ Bi	α 線	治療

表 1 利用中(開発中)の医学利用 RIと製造施設

われる。ここで製造される RI は,通常は中性子の数が過剰な原子核である。そのため,原子核中の中性子が陽子と陰電子と(反)ニュートリノに変換される。その際,陰電子と一緒に γ 線が放出される場合があり,この RI は核医学では診断に加え治療にも利用されている。加速器では,加速された荷電粒子(陽子, α)を色々な試料に照射して陽子の数が過剰な原子核である RI が生成される。そのため,原子核中で陽子が中性子とニュートリノに変換される際に同時に生成される陽電子が,その消滅に伴い2本の511 keV γ 線を放出するので診断 (PET:ポジトロン断層法) に利用されている。また, α 線が放出される RI もあり,その RI は治療に利用される。

99mTc を例にとり RI が核医学用として利用可能になる条件及びその安定供給に向けた世界の取組を紹介し、我々が提案する新 RI 製造法を述べる。

2.1 核医学用として利用可能になる条件

 99m Tc が放射性製剤として承認されるためには、下記条件を満たす必要がある 10 。

1) ^{99m}Tc の放射能濃度は, ^{99m}Tc 溶液 1 mL 当 たり 0.74 GBq 以上。このため, ^{99m}Tc 製剤後に 患者に投与されるまでの間の減衰を考慮して、 製薬メーカーで ^{99m}Tc 溶出時に必要な放射能濃 度は 37 GBq/mL 以上である。

- 2) 99m Tc 溶液中の、 99 Mo の放射線強度及びほかの不要 RI の陰電子と γ 線の全強度は、それぞれ 99m Tc の 0.015%以下及び 0.010%以下。
- 3) 99mTc の医薬品への結合割合を表す標識率は95%以上。標識率が悪いと病巣部以外に99mTc が集積し、正常組織の被ばくが増える。

2.2 %Mo/%Tc の安定確保に向けた取組

 99 Mo/ 99m Tc の安定確保を図るべく,原子炉あるいは加速器を用いた代替方式による取組が世界中で展開されている $^{2)}$ 。その際考慮すべき点を以下に述べる。

- 1) ⁹⁹Mo (又は ^{99m}Tc) の国内需要の一定量を 間断なく安定に製造できることは,最も重要な 点であり,更に,
- 2) 99mTc の分離精製作業及び不要 RI の保管 の観点からは、不要 RI の生成量が少ないことも重要である。また、
- 3) ⁹⁹Mo の単位放射能当たりの製造価格は、 核医学以外の診断法との競合の点から重要である。この点で、⁹⁹Mo 以外の医療用 RI を同時に あるいは独自に製造できれば、医療用 RI の将

来のリスクを軽減すると共にその製造法に付加価値を与える $^{3,4)}$ 。

2.2.1 原子炉の利用

核分裂法による製造方法のほかに ⁹⁸Mo 試料との中性子吸収反応で ⁹⁹Mo を製造する計画が,我が国{日本原子力研究開発機構(原子力機構)の原子炉JMTR を使用}を含め欧米・韓国等で進められている ³¹。JMTR では,我が国の需要の20%を製造する計画である。

2.2.2 加速器を利用した 99Mo/99mTc 生成

加速器を用いて⁹⁹Mo又は ^{99m}Tcを生成する研究は、陽子

(p) や重陽子 (d) を用い、1970年代初頭から 行われてきた。最近新たに提案されたものを含 め、現在まで検討されている主な生成法を図1 に示す³⁾。⁹⁹Mo の崩壊でなく 100 Mo (p, 2n) 99m Tc 反応で直接生成される 99mTc は、その半減期が 6時間と短いため輸送距離が限定されるが、20 MeV 程度の陽子で製造できるので詳細な研究 が行われた。その結果、γ線を放出しないため 診断に不要で医薬品の標識化では悪影響を及ぼ す ⁹⁹Tc の基底状態を生成する ¹⁰⁰Mo (p, 2n) ⁹⁹Tc 反応断面積が、100Mo(p,2n)99mTcより3倍大き いこと、^{99m}Tc 以外の半減期 4 日の ⁹⁶Tc 等の Tc の同位体を生成しないためには標的 100Mo 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。このため、いまだ実用化された ことはなかったが、現在カナダグループは更な る研究を行っている50。一方、99Moを生成する 反応は、 高エネルギー陽子と重原子核の核破砕 反応で生成される中性子を減速して、濃縮度 20%以下の低濃縮ウラン 235 (LEU) に照射し て核分裂反応 ²³⁵U(n, fission) ⁹⁹Mo と ⁹⁸Mo に吸 収させる 98 Mo (n,γ) 99 Mo 反応の案がある。ま た、電子加速器で得られる 30~40 MeV 程度の

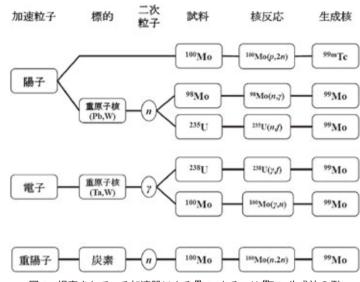


図1 提案されている加速器による ${}^{99}Mo$ あるいは ${}^{99m}Tc$ 生成法の例

電子をタンタル(Ta)等に照射して生成される制動輻射を用い、天然ウランに照射し核分裂反応 238 U(γ , fission) 99 Mo と 100 Mo に 照 射 し 100 Mo (γ , η) 99 Mo 反応の案がある。

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 Mo (n,2n) 99 Mo:以後、(n,2n) と略記 100 Mo の生成に有力であることを見付け、新しい製造法として提案した $^{4.6}$ 。

3 加速器中性子を用いた ⁹⁹Mo 製造と ^{99m}Tc の分離精製

3.1 ⁹⁹Mo 製造法

(n,2n) 反応による 99 Mo 製造の特徴は, 100 Mo 試料に中性子を照射して起こる色々な原子核反応の反応断面積で見ることができる(図 $\mathbf{2}$)。

- 1) 99 Mo を生成する (n,2n) 反応断面積は, $10\sim18$ MeV 領域で,全ての反応中最大で 1 バーン (b) 以上ある。そのため,14 MeV 程度の高速中性子のエネルギーが広がっていても 99 Mo 生成に有効である。
 - 2) 10~14 MeV 程度の高速中性子と 100 Mo と

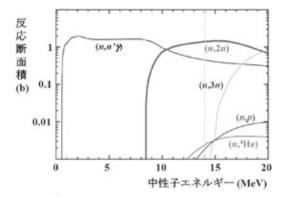


図 2 ¹⁰⁰Mo に中性子を照射した際に起こる全ての原子核反応の断面積 (n,n'γ) は非弾性散乱反応でRIは生成しない。(n,3n),(n,p) 及び(n,⁴He) 反応では、⁹⁸Mo (安定), ¹⁰⁰Nb (半減期3秒) 及び⁹⁷Zr (半減期16.9 時間) が生成される

の反応により、不要な RI を生成する反応の断面積は、(n,2n) の 1/500 以下である。そのため、不要 RI に煩わされることなく、 99 Mo から 99m Tc を分離抽出できるとともに、高濃縮 100 Mo 試料の再利用が可能となる。このため、前記 2.2 節の 2) の要件を満たしている。

3) 高速中性子は、荷電粒子と異なり、試料中でのエネルギー損失が小さいため、試料の冷却を考慮することなく大量の試料を大気中に置いて、照射が可能である。

"Mo の生成量は、{(n,2n) 反応断面積}、{高速中性子強度}、{中性子の照射時間} そして {100 Mo 試料の量} の4項の積で与えられる。そこで、比放射能の高い "Mo を大量に生成するには、14 MeV 程度の高強度の中性子が必要である。14 MeV 中性子は、300 keV 程度の重陽子を三重水素に照射して得られ、例えば原子力機構の核融合中性子源施設には、毎秒 3×1012 個の世界最高強度の14 MeV 中性子を発生する加速器が30年来、安定に稼働をしている。一方、毎秒1015 個のより高強度の14 MeV 中性子を生成し、これを用いて原子核物理研究を行う計画がフランスのガニール国立研究所で進んでいる。そこでは、40 MeV に加速された5 mA

の重陽子を炭素標的に照射し前記中性子を生成する。40 MeV 5 mA の重陽子は炭素標的に 200 kW の高熱を与えることから,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炭素標的系を製作中である 70 。我々は,この中性子強度を基に 99 Mo の生成量を評価した。その結果,典型的には,251 g の 100 Mo 試料を用いて,照射直後で7.1 TBq の 99 Mo が生成できることが分かった 80 。我が国の 99 Mo の需要量は毎週 83 TBq であるので,毎週 3 回中性子照射するとして,我が国の需要量のほぼ 20%が 1 台の加速器で供給でき,前記 2.2 節の 1)の要件を満たしている。

3.2 99mTc の分離精製

比放射能の低い ⁹⁹Mo から 37 GBq/mL 以上の 放射能濃度を持つ ^{99m}Tc を抽出する分離精製法 として,溶媒抽出法,クロマトグラフ法及び昇 華法が研究されてきた ⁹⁾。

筆者らは、その中で昇華法を採用し、昇華実験のために設計製作した電気炉を用い、加速器中性子で生成した 99Mo から 99mTc を分離抽出した。そして、99mTc 中の放射性核種純度は0.01%以下であった。また、骨シンチ診断に利用されているメチレンジホスホン酸薬剤(MDP)に対する標識化を行った結果、99%以上の標識率が得られた 100。以上の結果は、放射性医薬品に課せられる前記 2.1 節の 2)及び 3)の基準を満たしている。

4 加速器中性子による医療用多様 RI の 製造

原子番号 Z で中性子数 N の安定原子核試料 A(Z,N) に中性子 (n) を照射して RI を生成する場合を考える(図 3)。加速器からの高速中性子 f が,試料 A(Z,N) に照射されると,A(Z,N+1) の原子核はエネルギーの高い状態になる。この状態は不安定のため,2 個の中性子 $\{(n,2n)$ 反応 $\}$ 、1 個の陽子 $\{(n,p)$ 反応 $\}$

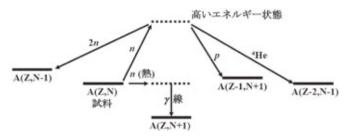


図3 原子番号 \mathbf{Z} 、中性子数 \mathbf{N} の試料 $\mathbf{A}(\mathbf{Z},\mathbf{N})$ に中性子を照射して起きる原子核反応

や 4 He 1 (n, 4 He) 反応 1 がかなりの割合で放出され,それぞれ 4 (2 C, 4 N-1), 4 A(2 C-1, 4 N+1) 及び 4 A(4 C-2, 4 N-1) の原子核が生成される。ここで,試料と異なる原子番号を持つ 4 A(4 C-1, 4 N+1) 及び 4 A(4 C-2, 4 N-1) が 4 RI であれば,化学分離などにより試料 4 A(4 Z, 4 N) を含まない無担体の RI を得ることができる。医学用 RI は優れた物理的特性に加え,比放射能が高いことが重要であるので無担体の 4 A(4 C-2, 4 N-1) の RI は医薬品用の候補になり得る。

4.1 がん治療用 RI, ⁹⁰Y, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu の利用 と製造

2008年に国内承認された ⁹⁰Y 標識抗体(ゼヴァリン[®])の ⁹⁰Y(半減期 64.1 時間)は,我が国では輸入に頼っている。我々は,加速器中性子を ⁹⁰Zr 試料に照射して, ⁹⁰Zr (n,p) ⁹⁰Y 反応で新鮮な ⁹⁰Y がかなりの量生成できることを示した ¹¹。実際,原子力機構加速器中性子利用RI 生成技術開発特別グループでは,前記反応で生成した ⁹⁰Y の化学分離・精製・標識実験が進行中である。

一方,近年核医学の分野では、個別化医療を推進するために、個々の患者に実施した治療の効果を早期に診断しながら、最適な治療を選択することを可能にする RI 内用療法の実現が切望されている。⁶⁴Cu(半減期 12.7 時間)及び⁶⁷Cu(半減期 62 時間)は、これを可能にする RI として期待が高い。¹⁸F(半減期 1.8 時間)よる PET 検査は、がん細胞などの病巣部の高

精度検出に広く利用されている。抗原-抗体反応を利用する病巣部の検出では、RI標識抗体ががん細胞へ集積するのに数日程度掛かるため、18Fより長寿命の陽電子放出核の探査が長年行われ、その結果、44Cuが最も有望な次世代PET診断用のRIとして期待されている。44Cuは、陰電子と陽電子の放出核であり陽電子放出率は19%である。44Cuの製造

法は、これまでの研究の結果、小型加速器で得 られる 15 MeV 程度の陽子ビームで製造できる ⁶⁴Ni(p,n)⁶⁴Cu 反応が最適とされている¹²⁾。し かし、試料の⁶⁴Niの天然存在比が0.9%と少な いこともあり, 新たな大量製造法の開発が期待 されている。⁶⁷Cu は陰電子及びγ線の放出核 である。陰電子のエネルギーは0.38~0.56 MeV で平均エネルギーは 0.14 MeV である。水 中での電子の飛程は平均 0.2 mm で最大約 5 mm であり、陰電子のエネルギーが 2.28 MeV の ⁹⁰Y よりかなり短い。そのため、 ⁶⁷Cu は小さ ながん組織の治療用 RIとして 90Y に比べ大量 の投与が可能であり、治療効果がより高まると 期待される。さらに、67Cuでは放出率 47%で 放出される 185 keV γ線はガンマカメラにより 高感度で検出できるためがん組織等の病巣部の 診断が治療と同時に行える。

 67 Cu は,原子炉でウランの核分裂反応では製造できず熱外中性子による 67 Zn(n,p) 67 Cu 反応による製造が研究された $^{13)}$ 。一方,加速器による研究も行われ,現状では,高エネルギー(50~100 MeV)の陽子を用いた 68 Zn(p,2p) 67 Cu 反応が 67 Cu の製造には最適と考えられている $^{14)}$ 。しかし,その生成量は予想される需要量(米国だけで,毎年 440 TBq)には,はるかに及ばず, 67 Cu を用いた開発研究もままならない状態であり,新しい製造法の開発が待たれている。

前記期待に、加速器からの高速中性子がどう 応えられるかを調べた。その結果、**表2**に示さ れるように、 64 Zn(n,p) 64 Cu 反応、 67 Zn(n,p) 67 Cu

表 2 RI 内用療法の道を拓く ⁶⁴Cu 及び ⁶⁷Cu の製造法の比較

 64 Cu は 64 Zn(天然存在比 49%)試料を用い製造する。 67 Cu は 68 Zn(天然存在比 19%)を試料とし製造する。従来法では, 67 Cu と同時に 64 Cu が 10 倍以上生成されること及び製造量が多くないことが問題であった。新製造法では, 64 Cu の生成量は 67 Cu に比べ無視でき製造量は従来の 25 倍以上である

生成される RI	反応	試料重量 (g)	照射時間	生成量 (GBq)	⁶⁴ Cu/ ⁶⁷ Cu
⁶⁴ Cu	64 Ni (p, n) 64 Cu	$\sim\!0.05~(^{64}Ni)$	12	37	
⁶⁴ Cu	64 Zn (n,p) 64 Cu	$175\ (^{64}Zn)$	12	1,800	
⁶⁷ Cu	68 Zn $(p, 2p)^{67}$ Cu	40 (ZnO)	120-144	10	13
⁶⁷ Cu	67 Zn $(n,p)^{67}$ Cu	$184\ (^{67}Zn)$	48	250	$1.3(10^{-1})$
⁶⁷ Cu	68 Zn (n, x) 67 Cu	$186\ (^{68}Zn)$	48	290	$3.5(10^{-4})$

反応及び 68 Zn $(n,x)^{67}$ Cu 反応で従来提案されている製造法よりも多量に、かつ放射性核種純度の高い 64 Cu と 67 Cu を製造できることが分かった $^{4.15)}$ 。

本方法による ⁶⁴Cu 及び ⁶⁷Cu 製造では, 試料が Zn の同位体であり, 無担体の RI を得るための化学分離・精製手法が共通に利用できる。新製造法による ⁶⁴Cu と ⁶⁷Cu の製造・化学分離・精製・標識実験が原子力機構加速器中性子利用 RI 生成技術開発特別グループで進行中である。

4.2 医療とバイオ研究で利用されるRIと製造

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¹⁶⁾。例えば、⁴⁷Sc(半減期:3.3 日)は陰電 子及びγ線の放出核である。陰電子のエネル ギーは $0.44\sim0.60$ MeV で、 γ 線は 160 keV と、 治療と診断が同時に行える。47Scは90Yと同族 元素であり、化学的性質が似ているため、 ^{90}Y 医薬品開発の知見が速やかに生かされると期待 される。また、111In (半減期:2.8日) は電子 捕獲崩壊に伴い、12 eV~24 keV までのオージェ 電子が放出される。これら電子の飛程は、水 中で数 nm~数μmと極めて短い。そのため、 小さながん細胞を効果的に致死させる可能性を 持つ。

これら 47 Sc, 111 In やメタストロンとして市販されている 89 Sr のほか, バイオ研究に利用される 32 P, 33 P, 35 S なども, 本製造法で, 無担体の高品質のものが多量に製造できると期待される。

5 高強度加速器中性子の生成とプロトタイプ加速器

このように小型加速器で得られる中性子による RI 製造法は、医療分野だけではなくバイオ 分野等でも利用できる RI を、"同一施設"で製造できる我が国独自の新しい製造法である。筆者らは、速やかにプロトタイプの加速器を建設し、実用化に向けていくことが重要と考えて、まずは、40 MeV 2 mA の性能を持つ重陽子加速用 AVF サイクロトロンを建設する提案を行っている⁴。一方、本製造法に欠かせない加速ビーム強度化に向けた加速器技術の進歩は目覚ましいものがあるが、本製造法はこの開発に勢いをつけるものと期待される。

6 まとめと展望

医療用 RI は、病巣の早期高精度診断と患者への侵襲が少なく生活の質を保持した治療に重要な役割を果たしつつある。そのため、医療用 RI の安定確保及び新たな RI の医療への展開に

向けた創薬等の不断の開発を強力に推進していくことは、高齢化社会に向かいつつある我が国は言うに及ばず諸外国の医療関係者を含め多くの関係者にとって重要なことと思われる。

ところが、現在、核医学診断で最も多く利用 されている 99mTc の親核 99Mo の供給が、海外 の研究用原子炉の高経年化による影響で不安定 になっている。また、生活の質を保持した治療 のため治療用 RI への期待が大きい。この状況 下で、これら医療用 RI について高品質のもの を安定かつ大量に製造する方法の開発が欠かせ ない。この要請に応える1つの方法として、加 速器で得られる中性子による新 RI 製造法が提 案された。実際,この提案に基づいたこれまで の研究では, 小型加速器で得られる高速中性子 が 99Moを含む 90Y, 64Cu, 67Cu 等の医療用 RI 生成に有効であることが明らかになった。安定 稼働に定評のある小型加速器による本 RI 製造 方式は今後国内外の核医学に大きな貢献をする と期待される。また、紙面の都合上詳述は控え るが、本製造法では、医療用 RI に留まらず他 分野の利用に貢献できる RI も製造できる見込 みがあり今後の更なる開発研究が期待される。 そのため、分野を超えた強力なネットワークを 形成して、 若い人材を積極的に登用して、 基礎 的な開発研究及び実用化に向けた研究を推進す ることが重要と思われる。

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,核データ評価グル ープ,核融合中性子工学研究グループ,ブランケット工学研究グループの方々との共同で,科学研究費補助金及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

- United States Pharmacopeia, 30th ed., Port City Press, Baltimore, MD (2007)
- 2) Bertsche, K., Proc. IPAC'10, p.121 (2010)
- 3) Report on the Supply of Medical Radioisotope, OECD (2010)
- Nagai, Y., et al., J. Phys. Soc. Jpn., 82, 064201 (2013)
- 5) Gue'rin, B., et al., J. Nucl. Med., **51**, 13N (2010)
- 6) Nagai, Y. and Hatsukawa, Y., *J. Phys. Soc. Jpn.*, **78**, 033201 (2009)
- Fadil, M., Rannou, B., and the SPIRAL2 project team, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B, 266, 4318 (2008)
- Minato, F. and Nagai, Y., J. Phys. Soc. Jpn., 79, 093201 (2010)
- 9) Boyd, R.E., Int. J. Appl. Radiat. Isot., **33**, 801 (1982)
- Nagai, Y., et al., J. Phys. Soc. Jpn., 80, 083201 (2011)
- Nagai, Y., et al., J. Phys. Soc. Jpn., 78, 113201 (2009)
- 12) Obata, A., et al., Nucl. Med. Biol., **30**, 535 (2003)
- Mausner, L.F., et al., Appl. Radiat. Isot., 49, 285 (1998)
- 14) Katabuchi, T., et al., J. Radioanal. Nucl. Chem., 277, 467 (2008)
- 15) Kin, T., et al., J. Phys. Soc. Jpn., 82, 034201 (2013)
- 16) Ting, G., et al., Journal of Biomedicine and Biotechnology, **2010**, 1 (2010)