

研究用原子炉により



$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 国産化を目指した $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータ開発

福光 延吉^{*1}, 土谷 邦彦^{*2}, 有賀 克彦^{*3}, 山内 悠輔^{*3}

Fukumitsu Nobuyoshi Tsuchiya Kunihiro Ariga Katsuhiko Yamauchi Yusuke

1. はじめに

現在、核医学検査薬の中で最も多く使用されている放射性核種が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ である¹⁾。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ はがん、脳卒中、心筋梗塞といった成人3大疾患の診断はもとより、緊急検査や認知症の診断にも使用されており、核医学診療において必要不可欠な放射性核種である。その $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の原料となる ^{99}Mo を我が国では100%輸入に頼っている。しかも ^{99}Mo は通常 ^{235}U の核分裂で得られるが、それに対応している原子炉も少ない。そのため、海外諸事情により $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の供給が途絶えるといった深刻な事象を何度か経験した。記憶に新しいところでは、カナダのNRU (National Research Universal) 原子炉トラブルに伴う停止 (2009年)、アイスランドの火山噴火による空路障害 (2010年) などがある。 ^{99}Mo の供給国は世界でもわずか数か国に限られており、供給停止は直ちに翌日からの診療に大きな支障を来す。また、ベルギー、フランス、オランダ及び米国 (4極) において2015年までに欧州における ^{99}Mo 製造メーカーの高濃縮から低濃縮ウランへの転換が正式決定しており、高濃縮ウランの核分裂を利用して製造される ^{99}Mo の民生利用は削減又は廃止されていくことになる。

このような背景から、原子力委員会の報告書「原子力政策大綱に示している放射線利用に関する取組の基本的な考え方に関する評価」²⁾に

おいて、「関係行政機関が、産業界・研究開発機関等の関係機関と緊密に連携・協力しつつ、国としての対応について検討を進めていくことが必要である」との提言がなされ、2011年7月に提出された「我が国のテクネチウム製剤の安定供給に向けてのアクションプログラム」³⁾において、 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の安定供給に向けた国産化方策の概要が示された。そのような現状の解決を目指して、“本邦初の $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 国産化計画”が“つくば国際戦略総合特区”の重点課題として選出された。

研究用原子炉を用いた製造方法 (放射化法 (以下、(n, γ) 法) による $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製造を進めていくことが必要不可欠であるが、(n, γ) 法による $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製造は核分裂法 (以下、(n, f) 法) と比較して、 ^{99}Mo の放射能濃度が低いという技術的な課題があり、高性能で再利用可能な Mo 吸着剤の開発が必要である。(n, f) 法と(n, γ) 法の比較を表1に示す。なお、最近では、 ^{99}Mo 国産化として加速器を用いた製造方法も検討されている³⁾。

(n, f) 法においては ^{99}Mo のみを回収するため、得られる ^{99}Mo の比放射能が非常に高く、370 TBq/g-Moに達する。このため、市販されている $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータに使用されている Mo 吸着剤であるアルミナ (Al_2O_3) の Mo 吸着能は、1 g の Al_2O_3 に対し2~20 mg 程度で十分である。一方、(n, γ) 法により得られる ^{99}Mo

の比放射能は37~74 GBq/g-Moであり， ^{99}Mo 以外の同位体を有するMo元素も吸着することになる（図1参照）。このため，従来の Al_2O_3 に対して約100倍（1gのMo吸着剤に対し200mg）以上の吸着能が必要とされている⁴⁾。

本稿では， $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータの開発の一環として，Mo吸着剤の開発の現状についてまとめた。

2. Al_2O_3

既存の $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータでは，造粒した水酸化アルミニウムを500~800℃程度で焙焼・脱水した多孔質の粒子である活性アルミナ（ $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ ）が吸着剤として使用されている。 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ の成分は酸化アルミニウムで，結晶構造は γ 型，0.001~0.1 μm の細孔（容積は0.4~1 m^2/g ）が内部に迷走し，比表面積は120~350 m^2/g 程度である。 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ は，吸着元素に対し選択性があり，極性の高い物質を優先的に吸着する。飽和に達したら，酸又はアルカリ溶液で再生することもできる。このように， $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ は吸着機能とイオン交換機能を有することから， $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の抽出及び ^{99}Mo 等の除去が可能である。現在，製薬メーカーで使用しているジェネレータ用カラムの写真を図2に示す⁵⁾。

3. 高分子化合物

Al_2O_3 に代わる吸着能の高いMo吸着剤として，これまで原子力機構において，高分子ジルコニウム化合物（Polyzirconium Compound：PZC）と呼ばれる吸着剤が開発され，性能確認試験が行われてきた⁶⁾。この結果，PZCでは1g当たりのMo吸着量は200~250mgであり，

表1 ^{99}Mo 製造法の比較

^{99}Mo 製造法	核分裂法（(n, f)法）	放射化法（(n, γ)法）
^{99}Mo 製造用原料	金属ウラン，等 （濃縮ウラン，低濃縮ウラン）	三酸化モリブデン （天然Mo，濃縮 ^{98}Mo ）
長所	^{99}Mo の比放射能が高い （370 TBq（ 10^4 Ci）/g-Mo）	核分裂性物質の分離回収：不要 放射性廃棄物：少量 施設設備：軽少 製造コスト：（低い）
短所	核分裂性物質の分離回収：要 放射性廃棄物：多量 施設設備：過大 製造コスト：（高い）	^{99}Mo の比放射能が低い （74 GBq（2 Ci）/g-Mo） 高価な濃縮 ^{98}Mo の利用も検討
^{99}Mo 吸着剤	アルミナ （Mo吸着量：低い，価格：安価）	無機高分子系吸着剤など研究中 （Mo吸着量：高い，価格：高価）

【核分裂法：mgオーダーの吸着】



^{99}Mo のみ吸着
⇒比放射能が高いことから，吸着させるMo量は微量で可能

【放射化法：gオーダーの吸着】



^{99}Mo だけでなく他のMo同位体も吸着
⇒比放射能が低いことから，吸着させるMo量は大量に必要

図1 Mo吸着剤へのMoの吸着概念図

目標値のMo吸着能を有していることが明らかになった。しかし，PZCは塩素を含有しているため腐食性ガスを発生する，Mo吸着反応時粉化しやすい，pHの急激な変化によってMoがゲル化する等の欠点を確認された。さらに，

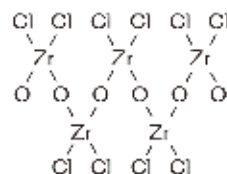


図2 Al_2O_3 カラムの写真 (例)⁶⁾

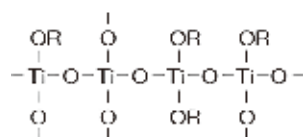
使用済PZCを再生，再利用することが困難であった。最近では，これらの欠点を改善するため，新たな無機高分子系吸着剤の開発を開始し，塩素を含まない構造を有するPZCや，ジルコニウム (Zr) の代わりにチタン (Ti) を構造とした高分子チタニウム化合物 (Polytitanium Compound: PTC⁷⁾) の開発が進められている。

PZC及びPTCの化学構造を図3に示す。これらの吸着剤へのMo吸着メカニズムとしては，高分子中に含まれるアルコキシ基や有機配位子が加水分解され，Zr若しくはTi原子には水酸基が生成する。この水酸基は化学的に不安定であり，その近傍に $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ イオンが存在すると直ちに化学反応が起こり，Zr(Ti)-O-Mo結合を生成すると推定される。吸着した ^{99}Mo は， β^- 崩壊して $^{99\text{m}}\text{Tc}$ となるが， $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶離反応は化学的に結合した ^{99}Mo が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ に転換することにより，一価の過テクネチウム酸イオン ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) になりやすい構造であるため，結合が弱くなり，生理食塩水で容易に溶離されると推定されている。

開発したPZC及びPTCについて，中性子照射した MoO_3 を溶解させた溶解液を用いて $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 吸着・溶離特性が調べられている (図4参照)。この結果，両者のMo吸着剤とも1g当たりのMo吸着量は200mg以上と目標値



(a) 高分子ジルコニウム化合物 (PZC) の化学構造



(b) 高分子チタニウム化合物 (PTC) の化学構造

図3 高分子化合物の吸着剤の化学構造

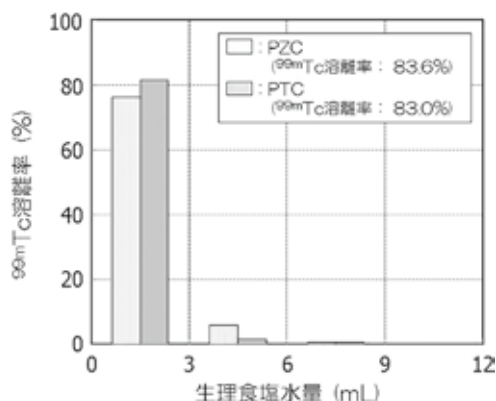


図4 高分子化合物の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶離特性

を達成し，Mo吸着剤やMo原料のリサイクルも可能である見通しが得られている⁸⁾。一方，ZrやTi元素を用いた高分子化合物が抽出した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶液に全く溶離しないことや人体への影響を解明することが， $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータの成立に欠かせない課題である。

4. 新規材料

最近，キトサンをベースとしたMo吸着剤の開発が進められている。キトサンとは，キチンをアルカリ処理して得られる高分子化合物で，重金属の吸着剤，酸性物質の除去剤として利用されている。米国のPerma-Fix社において，キトサンを基体として，架橋キトサン誘導体を合

成し、Moの吸着特性を飛躍的に向上したMo吸着剤（Micro-porous composite resin：MPCM）の報告がなされている⁹⁾。MPCMは、1g当たりのMo吸着量が700mg程度であり、開発目標値の3倍以上のMo吸着能がある。また、キトサンを基体としているため人体への影響も少なく、画期的なMo吸着剤の候補材となり得る。 γ 線照射試験により、500kGyまでの積算線量でMPCMは安定であることが確認され、今後、米国ミズーリ大学のMURR炉やポーランド原子力研究所のMARIA炉での実証試験が計画されている。

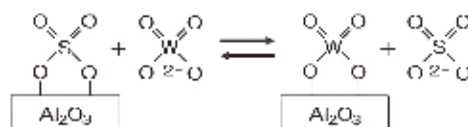
5. Al_2O_3 の高性能化

Al_2O_3 吸着剤の性能評価は、 $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ が $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ と同族元素に位置していることから ^{188}Re を $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の模擬元素として使用した予備試験が多く実施されている。図5に吸着メカニズム、表2に各種吸着剤の ^{188}W 吸着能の比較を示す¹⁰⁾。

韓国では、 Al_2O_3 を硫酸で表面処理することにより、 ^{188}W 吸着量の向上を図った研究が行われ、静的状態で従来の約100倍の吸着能有することが確認されているが、表2に示すように、表面状態の変化により吸着量減少も確認されており¹¹⁾、更なる改良が必要であると考える。

インドでは、硝酸アルミニウム ($\text{Al}(\text{NO}_3)_3$) と炭酸アンモニウム ($(\text{NH}_4)\text{CO}_3$) の固相反応により、 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ を得る研究が行われ、高分子化合物と同等の吸着量を有することが確認されている。さらに、この $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ を用いて、 $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ 吸着・溶離特性のほか、 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 吸着・溶離特性も調べられた¹²⁾。この結果、Mo吸着量は1gの Al_2O_3 に対し205mgを達成している。また、ミルキング試験においても、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶離率は約85%、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶液中の ^{99}Mo の不純物は $3 \times 10^{-3}\%$ と高純度の溶液が得られている。一方、この $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ の比表面積は約250 m^2/g であり、工業製品として販売されている $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ と同程度であることから、この $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ の表面

(1) 吸着メカニズム



(2) 脱離メカニズム

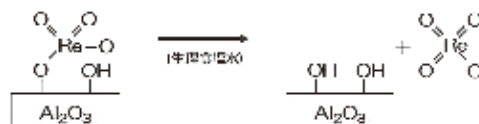


図5 硫酸化処理したアルミナのW/Re吸脱着メカニズム

表2 各吸着剤のW吸着能の比較

Mo 吸着剤	合成方法等	吸着量 (mg-W/g)	
		静的条件	動的条件
Bulk Al_2O_3	—	Max. 50	
PZC	Zrの重合	483	—
PTC	Tiの重合	515	—
Synthetic Al_2O_3	硫酸化処理	465	180
TiP	TiCl_4 の加水分解	325	102
Nano-ZrO ₂	ZrOCl ₂ の加水分解	300	120
$\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$	固相反応	512	300

状態及び吸着メカニズムを解明することが必要である。

6. Al_2O_3 の比表面積向上

材料スケールで、ナノメートルサイズの規則構造を作製する技術として、分子などの自己組織化と鋳型合成を組み合わせた手法が展開されており、その典型的なプロダクトがナノ多孔性材料である¹³⁾。多孔性材料は、ミクロポーラス（細孔直径2nm以下）、メソポーラス（同2～50nm）、マクロポーラス（同50nm以上）材料として分類され、中でもメソポーラス材料の開発研究が盛んに行われている。

このメソポーラス物質の作製の概要を図6に示す。ミセル等の自己組織化構造を鋳型として合成され、ミセル構造が規則的に配列した層を形成する。これが、ナノ孔の鋳型になる。その

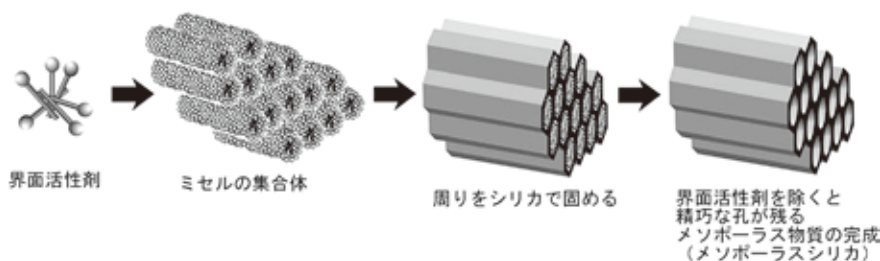


図6 メソポーラス物質の作製の概要

溶液に、シリカを形成する原材料を加えて、酸やアルカリを触媒として反応させると、ミセル間のナノメートルレベルの隙間でシリカが形成される。高温処理（焼成）あるいは有機溶媒による抽出操作により有機成分である鋳を選択的に取り除くことにより、規則的な構造のメソポーラスシリカが合成される。 Al_2O_3 をメソポーラス加工し、表面積を増やすことで吸着剤への応用が強く期待される。

7. 今後の展望

Mo 吸着材の高性能化により、既存の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と同等の品質を持つ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ が安定的かつ効率的に生成できる技術を構築することで、つくば国際戦略総合特区事業の“核医学検査薬（テクネチウム製剤）の国産化”へとつなげることを目指している。

この“つくば国際戦略総合特区”のプロジェクトである“核医学検査薬（テクネチウム製剤）の国産化”は、茨城県及びつくば市の指導の下、日本原子力研究開発機構が中心になり、筑波大学、幾つかの企業が参画する産官学共同体制で研究と開発を進め、2018年度をめぐりにプロジェクトの完成を目指している。直接的な製品化を目指しているわけではなく目標は技術開発であるが、これらの技術が完成した際には製品化が次の目標になることが予想される。我が国の核医学検査薬の市場は年間約 500 億円であり、その約 6 割が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤である。この技術が完成した際には国内での $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 安定供給は

もとより、新たな産業化、事業化につながる可能性も高く期待がもたれる。

参考文献

- 1) 医学・薬学会全国核医学診療実態調査専門委員会，第7回全国核医学診療実態調査報告書，日本アイソトープ協会（2013）
- 2) 原子力委員会，原子力政策大綱に示している放射線利用に関する取組の基本的な考え方に関する評価（2010）
- 3) 原子力委員会資料，「我が国のテクネチウム製剤の安定供給に向けてのアクションプラン」，モリブデン-99／テクネチウム-99m の安定供給のための官民検討会（平成 23 年 7 月 7 日）
- 4) 稲葉良知，他，日本原子力学会和文論文誌，**8**，142-153（2009）
- 5) 森川康昌，*RADIOISOTOPES*，**61**，523-529（2012）
- 6) 長谷川良雄，他，日本化学会誌，No.12，805-811（1999）
- 7) 木村明博，他，*JAEA-Technology*，2011-012（2011）
- 8) 木村明博，他，*JAEA-Technology*，2013-025（2013）
- 9) Hasan, S., US Patent PTC/US2012/029629（2012）
- 10) Chakravarty, R., *et al.*, *Anal. Chem.*, **83**, 6342-6348（2011）
- 11) Lee, J.S., *et al.*, *Radiat. Isot.*, **67**, 1162-1166（2009）
- 12) Chakravarty, R., *et al.*, *Nucl. Med. Biol.*, **39**, 916-922（2012）
- 13) Ariga, K., *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **85**, 1-32（2012）

(*¹ 筑波大学医学医療系放射線腫瘍科，

*² 日本原子力研究開発機構，

*³ 物質材料研究機構)