

がん診断と治療の両方に適した ^{67}Cu の新製造法と利用

永井 泰樹^{*1} 塚田 和明^{*2}
Nagai Yasuki Tsukada Kazuaki

1. はじめに

我が国では、高齢化社会に入りがん患者の方が急増して2016年には100万人を超え、またがん罹患数の約1/3は就労可能年齢であると予測されています。健康で自立した生活を望まれる高齢者の方そしてがん罹患勤労者の方が望まれる治療と就労の両立、患者の方々が抱えるこのような課題の解決に向けて、低侵襲で“生活の質の高い”がんの早期診断法と早期治療法の研究開発はますます重要な問題となっています。

がんの早期診断に関しては、放射性同位体 (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、迅速に高精度で病変箇所を診断を行うことができるため世界中で多用されています。本診断法では、被験者の方の体内に投与された放射性医薬品は、がん細胞部に集積しそこから光の仲間である γ 線を放出します。この γ 線は、被験者の方の体外に置かれたガンマカメラ (検出器) で検出されて画像化されます。被験者の方そして被験者の方の親族は、その画像を見て状況を理解され、もしがんの場合は納得されてその後の治療に臨むことになることと期待されます。

一方、がん治療では、放射性医薬品を患者の方に投与し、がん細胞部をRIから放出される“電子線の仲間である β 線やオージェ電子線”あるいは“ α 線”で体内から照射し致死する医療 (RI内用療法) が低侵襲の治療として効果を発揮しています。

ところで、医薬品のがん細胞への集積性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ます。そのためがん治療では、個々の患者の方に応じた“個別化医療”が重要とされています。今後“個

別化医療”を強力に推進していく上で放射性医薬品が持つ上記特徴を生かした核医学診断と治療は、重要な役割を果たすと考えられています。

^{67}Cu は、“がん患者の方に、ただ1種類の ^{67}Cu を用いて診断と治療が行える能力を持つ理想的なRI”と考えられています。患者の方の“がん細胞と正常細胞への放射性医薬品の集積量を反映する画像化された診断情報”を基に、同じ放射性医薬品を治療に用いることで患者の方に最適の治療が可能になるからです。 ^{67}Cu は、“個別化医療”の実現に向け重要なRIです。そのため、 ^{67}Cu 医薬品の実用化を目指して“高品質の ^{67}Cu を大量に製造する”研究開発が、1970年頃から現在に至るまで世界中で行われてきました。しかし、その製造法は未だ確立せず、 ^{67}Cu 医薬品の研究開発が停滞する状況が続いています。

筆者らは、加速器を利用して ^{67}Cu の我が国独自の新しい製造法を提案しました。そして、新製造法に基づく実験を行い、“高品質の ^{67}Cu が得られること、そして大量に製造できる可能性を有すること”を明らかにしました。更に大腸癌を移植したマウスにこの ^{67}Cu を投与した実験を行い、 ^{67}Cu が腫瘍部に顕著に集積することを発見しました。本稿では、 ^{67}Cu の新しい製造法及びその特徴、新製造法で製造された ^{67}Cu を用いた担癌マウスの研究の現状をご紹介します。

2. RI内用療法と ^{67}Cu

がん細胞を致死する能力を持つRIで標識された放射性医薬品をがん細胞部に送り、がんを致死する“RI内用療法用”に利用可能なRIの中、 ^{131}I (半減期8日) 及び ^{90}Y (半減期2.7日) がそれぞれ甲

腺及び悪性リンパ腫治療のため既に利用され効果を発揮しています（いずれも現在日本で保険収載されています）。

がんの治療では、がんの大きさに応じ正常細胞への影響を抑制した治療を可能にする RI を用いることが大切とされています。そのため RI から放出される β 線等の体内での到達距離が、がんの大きさに対応していることが望まれます。オージェ電子線及び α 線の平均到達距離は、それぞれ約 0.001 mm と 0.1 mm 程度です。一方、 β 線を放出する RI には、色々な到達距離を持つ RI があります。そのため、“個別化医療”に向けて多様な RI を準備し医薬品開発の道を広げておくことが可能です。なお、 ^{131}I 及び ^{90}Y の平均到達距離はそれぞれ 0.8 mm 及び 2.8 mm です。

医療に利用可能な Cu の同位体（Cu の原子番号を表す陽子の個数は、29 個と変わらないが、中性子の個数が異なる原子核）には、5 種類の RI がありその中の 4 種は、PET 診断用（陽電子放出断層撮影法）に医薬品の研究開発が行われています。特に ^{64}Cu は、半減期が約 13 時間であり PET 用 RI として多用されている ^{18}F の半減期 1.8 時間より長いため利便性が高く ^{64}Cu 医薬品の実用化に向け世界中で研究が進められています。

一方、その RI 中で最も重い ^{67}Cu は、 γ 線と β 線を同時に放出すると共にその半減期は治療に適した 2.6 日の長さです。 β 線の体内での平均到達距離は、 ^{90}Y の 2.8 mm に比べ短く 0.7 mm 程度です。そのため比較的小さな腫瘍に対し正常組織への損傷及び副作用を少なくして治療が可能と考えられています。すなわち、がんが小さい状態で治癒される時代に向けて、 ^{67}Cu は期待の大きい RI と言えます。 ^{67}Cu が放出する γ 線の主なエネルギーは、ガンマカメラで高い感度で位置の検出が可能な 91 keV と 93 keV 及び 185 keV です。そのため ^{67}Cu は、診断と治療の両方を可能にする理想的な RI であり、がん患者の方にとって“1 種類の ^{67}Cu 医薬品で診断と治療”を受けることができます。 ^{67}Cu 医薬品を用いて、がんの治療効果を患者の方と患者の親族の方が画像で確認されつつ治療が行えるのです。患者の方にとっては、安心と信頼を覚える低侵襲の治療法と言えるかと思います。ところで ^{64}Cu （半減期 13 時間）が PET 用 RI として研究開発が進んでいる旨を述べましたが、筆者らは、 ^{64}Cu も加速器中性子で製造でき

ることを既に確認しています。すなわち、加速器中性子を利用する RI 製造法では、加速器 1 台で ^{67}Cu と ^{64}Cu の両方（更に現在核医学診断で最も利用されている $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の親になる ^{99}Mo も製造可能）が製造できます。これは、大変経済的な RI 製造法であり世界に類を見ません。なお、 ^{64}Cu と ^{67}Cu は、化学的に同じ挙動を示します。そのため、同じ医薬品を用いて、診断その後の治療へと繋げられると期待しています。

ところで、 ^{67}Cu 医薬品の合成に重要な Cu と医薬品との合成にかかわる研究も、前記の ^{64}Cu を用いた PET 医薬品開発で幅広く研究されています。そのため、治療で用いる ^{67}Cu 医薬品開発のための化合物の選定も速やかに行えると期待されます。実際、少数例ですが、悪性リンパ腫の患者の方に対して、 ^{131}I で標識された抗体を投与した場合と ^{67}Cu 医薬品を使用した場合の臨床比較試験が行われています。 ^{131}I は、半減期が 8 日と ^{67}Cu よりも長く、そのため、がん細胞への β 線照射が長く継続し、治療効果は高いと期待されます。しかし、 ^{67}Cu は、がん細胞部への集積が ^{131}I より高く、しかも長く目的細胞付近に保持されることから、治療効果は ^{67}Cu が優れている結果が示されています。 ^{67}Cu は、悪性リンパ腫、大腸癌、膀胱癌、結腸癌、卵巣癌等の治療に期待されています。

3. ^{67}Cu の製造研究の歴史

Cu の同位体の中で ^{63}Cu と ^{65}Cu は、自然界に安定に存在しています。自然界に存在しない放射性同位体（RI）は、原子炉や加速器で人工的に生成されています。

^{67}Cu の製造法の研究開発は、主には、Zn の安定同位体の試料に原子炉及び加速器で得られる粒子を照射して行われています。Zn の安定同位体には、 ^{64}Zn が 49%、 ^{66}Zn が 28%、 ^{67}Zn が 4%、 ^{68}Zn が 19% そして ^{70}Zn が 0.6% の 5 種類あります。

医療用の ^{67}Cu の製造法には、下記要請を満たすことが求められています。すなわち、

- i) ^{67}Cu 以外の Cu の RI（治療には不要で正常細胞に不利益を齎す）を含まないことと、
- ii) 大量に製造できる方法であることです。

これまで、 ^{67}Cu 製造の製造法として下記方法が研

究されてきました。まず、

1) 原子炉からの中性子を利用する場合は、 ^{67}Zn に中性子を照射し陽子を放出し製造する。

$(^{67}\text{Zn}) + (\text{中性子}) \rightarrow (^{67}\text{Cu}) + (\text{陽子})$ 反応。

また、

2) 加速器を利用する場合は、様々な試料に色々な粒子を照射する反応が用いられています。

試料としては、 ^{64}Ni 、 ^{67}Zn 、 ^{68}Zn そして ^{70}Zn が利用されています。

粒子としては、陽子、重陽子、 α 、中性子そして電子が利用されています。

これら研究を通して、 ^{68}Zn に陽子を照射し陽子と中性子を放出し製造する下記反応、

$(^{68}\text{Zn}) + (\text{陽子}) \rightarrow (^{67}\text{Cu}) + (\text{陽子}) + (\text{中性子})$ 反応が、推奨されてきました。

なお、多量の ^{67}Cu 製造を目指し、試料の ^{68}Zn (天然では 19%) は、ほぼ 100% に高濃縮されたものを用います。この方法は、原子炉より小型の施設で製造できる利点があります。しかし、i) 不純物の放射性 ^{64}Cu が、 ^{67}Cu の 10 倍以上も同時に製造されるため ^{67}Cu の品質がよくありません。更に、ii) 半減期 (244 日) の長い ^{65}Zn が、 ^{67}Cu の 10% に相当する量製造され、 ^{68}Zn の再利用する際問題となります。高濃縮の ^{68}Zn は、高価なため ^{67}Cu の経済的な製造には、 ^{68}Zn 試料を再利用しますが、その際、長寿命の ^{65}Zn が多量にあると再利用時の操作性を悪くします。また、iii) この製造法による ^{67}Cu の製造量は少なく、この製造法で ^{67}Cu の製造が可能なのは、世界の数か所の加速器施設でありその製造量も年間 44 GBq 程度とされています。この量は、 ^{67}Cu 医薬

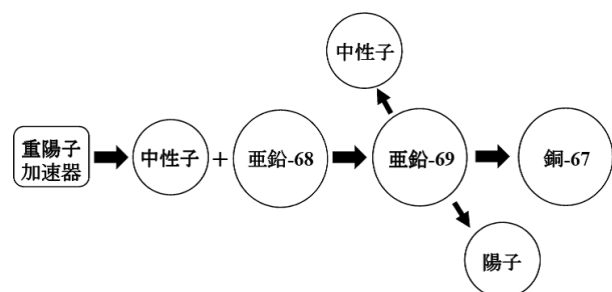


図1 加速器からの高速中性子を ^{68}Zn 試料に照射して ^{67}Cu を製造する方法

推奨されてきた製造法は、図中で“重陽子加速器”が“陽子加速器”に、また“中性子”が“陽子”に置き換わった方法です

品を将来、悪性リンパ腫に限って使用する場合であっても米国だけで必要と予測されている年間需要量 44 万 GBq の 1/10,000 です。

このように現状では、がん治療に必要とされる品質と製造量を確保することができず、 ^{67}Cu の診断・治療薬の研究開発は世界中で停滞しており、新たな製造法の確立が待ち望まれていました。このような折に、筆者らは加速器で発生する中性子（加速器中性子）を ^{68}Zn に照射して ^{67}Cu の製造する新しい方法を提案しました。（図1 参照）。

RI の製造に加速器中性子が利用され実用化されたことはありません。しかし、加速器中性子を利用して宇宙物理にかかわる基礎研究を行っていた筆者の1人が、加速器中性子の魅力に着目し医療用を含む RI 製造に利用することを発案しました。

そして、本製造法による ^{67}Cu の品質及び製造量にかかわる実験を行いました。加速器中性子は、量子科学技術研究開発機構高崎応用量子ビーム研究所の加速器を用い生成しました。その結果、

i) 不純物である ^{64}Cu の製造量は ^{67}Cu の 2% 以下で、

ii) ^{65}Zn の製造量は ^{67}Cu の 0.07% でした。（表1 参照）。

これらの値は、陽子を用いた方法に比べ、

iii) ^{64}Cu については 500 倍以上の、また、

iv) ^{65}Zn に関しては 140 倍の高品質の ^{67}Cu が得られたことを意味します。

それでは、この方法で大量の ^{67}Cu が製造できるかを検討します。 ^{67}Cu の 1 日当りの製造量は、(^{67}Cu の生成反応の確率) と (^{68}Zn の使用量) と (中性子の強度) の積に比例します。加速器中性子を利用しますと、陽子を利用する場合に比べ (^{68}Zn の使用量) がより多量に利用できます。また、中性子の強度は、後述しますように加速器技術の進展もあり高強度のものが利用できるようになっています。そのため陽子を利用する製造量に比べ 100 倍程度の製造量が期

表1 従来法（加速器陽子の利用）と加速器中性子による製造法による ^{67}Cu の品質比較

加速器中性子で製造すると、半減期 13 時間の不要な RI ^{64}Cu 、 ^{66}Ga 、 ^{67}Ga 、そして、 ^{68}Zn が陽子で製造する方法に比べはるかに少ないことが特徴です。 ^{67}Cu の製造量は開発済の加速器を新設することで 100 倍程度多く製造できます

銅-67生成反応	不要RIの銅-67に対する生成比				銅-67製造量
	銅-64	ガリウム-66	ガリウム-67	亜鉛-65	
亜鉛-68 + 陽子	10	12	2.5	0.1	1
亜鉛-68 + 中性子	<0.02	~0	~0	0.0007	~100

待できます。以上の結果、高品質の ^{67}Cu を大量に製造するという長年の課題に対し、既存の製造法よりも格段に優れた方法を提案でき今後の研究開発に弾みをつける成果を得ました。

4. ^{67}Cu の分離・精製の研究

核医学診断及び治療用の放射性医薬品は、数 mL の医薬品溶液として人体に注射されます。その際、診断及び治療効果の高い放射性医薬品を使用することが大切ですので、医薬品中の RI の濃度が高いことが重要です。 ^{67}Cu は、 ^{68}Zn を含む試料に加速器中性子を照射して製造します（図 1）。既存の加速器で製造される ^{67}Cu の重さは、数 ng 程度です（1 ng は 1 億分の 1 g）。この量は、 ^{68}Zn 試料の 100 億分の 1 程度で非常に微量のため、濃度の高い ^{67}Cu を得るには、 ^{68}Zn を含めて不必要な物質は ^{67}Cu と分離して取り除く必要があります。原子番号が 30 の Zn と 29 の Cu のように原子番号が異なる物質の分離には、化学分離の方法（カラムクロマトグラフ法）が昔から利用されています（カラムクロマトグラフ法は、金属イオン等の化学物質と反応する物質（樹脂）を筒状の容器（カラム）に詰め、そこへ、金属イオンが溶けた溶液を通過させて化学物質を選択的に分離し、目的の化学物質を得る手法です。ただし、同じ Cu の同位体間では、化学的手法では分離できません）。ところで、これまでの化学分離は、試料の Zn の重さは 1 g 程度以内を対象にしたものでした。筆者らは、高品質の ^{67}Cu を大量に製造することが目的ですので従来の 30 倍以上の重さの Zn が分離できる方法の開発を行いました。そして、中性子照射後、 ^{68}Zn 中に微量存在する ^{67}Cu を、3 種類のカラムを用いて分離精製すると共に 90% 以上の高い収率でカラムから取り出す方法の開発に成功し、品質のいい ^{67}Cu を得ることができました。

5. ^{67}Cu の担癌マウス実験

加速器中性子を用いて高品質の ^{67}Cu を製造できることが明らかになりましたので、今後、停滞している ^{67}Cu を用いるがん診断・治療用医薬品の研究開発が加速されると期待しています。ところで、筆者らは、 ^{67}Cu 医薬品と結合していない ^{67}Cu そのもの（ ^{67}Cu

塩化物）が体内の臓器にどのように集積するかを確認する実験をまず行いました（なお、 ^{64}Cu 塩化物を用いた皮膚癌を移植したマウスについての先行研究はありましたが、 ^{67}Cu では初めての研究です）。

そこで、高崎の加速器で得られる中性子で製造した ^{67}Cu 塩化物を大腸癌細胞が移植されたマウスに注射し ^{67}Cu の体内分布を調べました。調査は、マウスの血液、肝臓、腎臓等の各臓器及び大腸癌（腫瘍）部への ^{67}Cu の集積率を ^{67}Cu 投与後、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 線を測定し行いました。その結果、 ^{67}Cu は大腸癌（腫瘍）部に顕著に集積することを発見しました。この予想外の結果は、複雑な医薬品として合成しなくても ^{67}Cu それ自体が大腸癌の診断・治療に役立つ可能性を示唆するものです。

6. 加速器で多量の中性子を発生させる方法

高品質の ^{67}Cu を大量に製造するには、多量の加速器中性子が必要ですが、中性子は半減期が 10 分で不安定な粒子です。そこで、中性子を発生させるために、安定な粒子である重陽子（陽子及び中性子が 1 個から構成される粒子）を加速器の中で加速して炭素板あるいはベリリウム板に衝突させています。（図 2 参照）。多量の加速器中性子を得るには、現在の数百倍も高い強度の重陽子を加速できる加速器が必要ですが、既存の加速器としてはまだ世界で使用されていません。しかし、日本の加速器メーカーは世界の最先端技術開発を行っていて、筆者らの必要とする性能の加速器は技術的には既に確立しています。なお、この加速器中性子は、原子炉の中性子よりも 10 億倍以上エネルギーが高いため、原子炉では製造できない様々な RI を製造できる可能性を持っています。

7. まとめ

低侵襲の RI 内用療法を推進するため、世界がその適切な製造方法の開発を待ち望んでいた ^{67}Cu の革新的な製造方法を提案しました。そして、実際に実験を行い従来法の課題を克服する優れた方法であることを立証しました。その製造法、すなわち、加速器中性子で製造し開発した化学分離法で得た ^{67}Cu

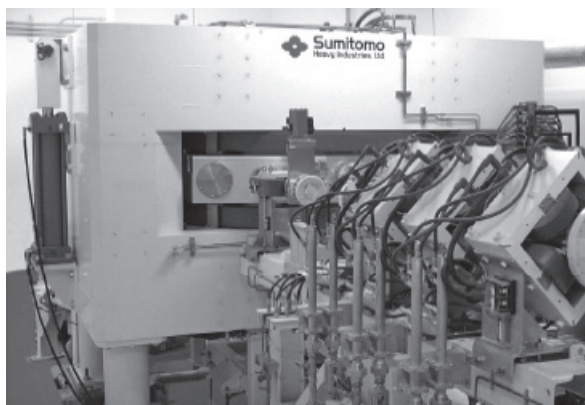


図2 加速器（左図）及び重陽子を炭素板に照射して中性子を発生する模式図（右図）

加速器中性子を利用する場合は、右図のように2個の試料を置いて、同時に2種類のRIを製造できます。図では、 ^{100}Mo と ^{68}Zn を置いて、 ^{99}Mo と ^{67}Cu を製造する例を示しています。陽子を利用する場合は、通常この様な製造はできません

を、医薬品無しで単独で大腸癌細胞を移植したマウスに投与しました。そして、マウスの体内分布を調べた結果、 ^{67}Cu が大腸癌に顕著に集積する性質も持つことを発見しました。今回の研究成果は、停滞していた ^{67}Cu の医薬品開発を加速する重要な結果と考えられます。現在、日本を含め世界に存在する既存の加速器では、大量製造できません。そのため、筆者らは大強度の重陽子ビームを提供できる加速器の新設に向け努力を続けます。また、 ^{67}Cu 医薬品が診断・治療薬として認可されるために既存の加速器を用いた研究開発を更に進める予定です。

参考文献

A) ^{67}Cu

- 1) 大腸癌マウス実験：Y. Sugo, *et al.*, *Journal of the Physical*

Society of Japan, **86**, 023201-1, 023201-3 (2017)

- 2) 製造法及び品質実験：T. Kin, *et al.*, *Journal of the Physical Society of Japan*, **82**, 034201-1, 034201-8 (2013). N. Sato, *et al.*, *Journal of the Physical Society of Japan*, **83**, 073201-1, 073201-4 (2014)

- 3) 分離・精製法実験：M. Kawabata, *et al.*, *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, **303**, 1205-1209 (2015)

B) ^{99}Mo

- 1) 製造法及び品質試験：Y. Nagai, *et al.*, *Journal of the Physical Society of Japan*, **78**, 033201-1, 033201-4 (2009), K. Hashimoto, *et al.*, *Journal of the Physical Society of Japan*, **84**, 043202-1, 043202-4 (2015)

(※ 1 (国研)量子科学技術研究開発機構

※ 2 (国研)日本原子力研究開発機構)