

標的 α 線治療薬における α 線放出核種の化学形・放射能同時分析装置開発



瀬川麻里子*¹
Segawa Mariko



西中 一朗*²
Nishinaka Ichiro



前田 亮*¹
Maeda Makoto



藤 暢輔*¹
Toh Yosuke

1 はじめに

標的 α 線治療 (Targeted Alpha Therapy : TAT) は、 α 線の極めて短い飛程を利用してがん細胞に高密度のエネルギーを与える治療法であり、正常組織への影響が少ないことから次世代の放射線治療として注目されている^{1,2)}。

この治療には、加速器や原子炉で人工的に生成される短寿命の α 線放出核種である²¹¹At ($T_{1/2}=7.2$ 時間) や²²⁵Ac ($T_{1/2}=9.9$ 日) 等が用いられる。これらの核種は製造・分離後、がん細胞に集積する標的化リガンドに標識して放射性医薬品として調整され、患者に投与される。生成から投与に至る各過程では、核種の化学形を同定し放射能を定量する必要がある。化学形はがん細胞への集積性を、放射能は細胞致死効果を左右し、いずれも治療効果に直結するためである。

しかし、従来広く用いられてきた薄層クロマトグラフィー (TLC) とイメージングプレート (IPs)、及び γ 線測定を組み合わせた分析法には、次の問題があった。①化学形と放射能分析には別装置で測定する必要があり、作業工程が多く効率が悪い。②複数の装置を使用するため広い作業スペースが必要になり、人や物の移動が増えて作業効率が低下する。③IPsはX線や γ 線にも感度を示すため、 α 線以外の放射線が混在する試料では一部の化学形を正しく分析できない上、感度も低く分析に時間を要する。これらの結果、①、③より貴重なRIの損失が生じ、



特許 第7128479号

仕様

型番	NuS-Alpha [20M12A060]
撮像装置	CMOSカメラ (空冷), Cマウントレンズ
試料サイズ	最大 100 × 150 mm
装置外寸	290 mm × 300 mm × 510 mm
データ保存	TIFFフォーマット
対応OS	Windows 11 日本語版
シンチレーター	ZnS (Ag) フィルム
電源	付属PC:単相 AC100 V (65W), 本体 : AC100 V
オプション	試料上下駆動装置, CCDカメラ

図1 NuS-Alphaの外観及び仕様

②より作業者の被ばくりスクが増大していた。したがって、短寿命核種を用いるTAT治療薬の分析には、化学形と放射能を迅速かつ同時に評価できる新たな一体型分析技術が求められていた。

そこで本研究では、これらのニーズに応える新分析システム「NuS-Alpha」を開発し (図1)、その開

発で得られた独自技術の特許³⁻⁵⁾を取得した。本稿ではその基本構成、動作原理、及び性能について述べる^{6,7)}。

2 NuS-Alpha：化学形と放射能の同時分析システム

NuS-Alpha は、TLC、 α 線シンチレーター、高感度 CCD/CMOS カメラを一体化した α 線分析システムである(図2)。TLCにより化学形ごとに分離したプレート状試料を、そのまま装置内にセットし、試料から放出される α 線をZnS(Ag)シンチレーターで光に変換後、対物レンズを介してカメラで測定する構成を採っている。これにより、化学形の分離像と放射能分布を同時に可視化分析でき、従来法(IPs)で分かれていた工程を一度の測定で完結できる。

本システムに用いているZnS(Ag)シンチレーターは、 α 線に対して高い発光効率を示し、X線・ γ 線の影響は無視できるレベルである。そのため、試料中の不純物由来のX線等の妨害を受けず、 α 線のみを選択的に測定できる。検出部には、微弱光の精密検出に適した超高感度 CCD カメラと、コスト面に優れる CMOS カメラの2種類を用意し、用途に応じて最適な検出系を選択可能としている。

システム内部には、測定精度と操作性を高める工夫を施した。3Dプリンターにより継ぎ目を極力減らして作成した暗箱により外光を遮断すると共に、光学系とカメラを専用フレームで固定して焦点位置の変動を抑えた。試料保持台には上下方向の微動ステージを組み込み、シンチレーター面との距離を自動調整できるピント調整機構(オプション)を設け、TLCプレートの厚みによるわずかな焦点ずれを容易に補正できるようにした。また、吸排気システムにより暗箱内部の急激な温度変化を防ぎ、CCD/CMOSカメラの暗電流増加や画質劣化を抑制した。更に、TLCプレートは専用ホルダーで固定し、測定位置の再現性を確保している。

また、従来は複数の装置を必要としたため約1.5畳程度(2m²)のスペースが必要であったが、本システムは1台で分析が完結するためA4サイズ程度(0.07m²)の省スペース化を実現した。この結果、分析時の人や物の移動が不要となり、作業者の被ばくリスクを低減すると共に、医療現場等スペースが限られた場所でも容易に導入できるようになった。

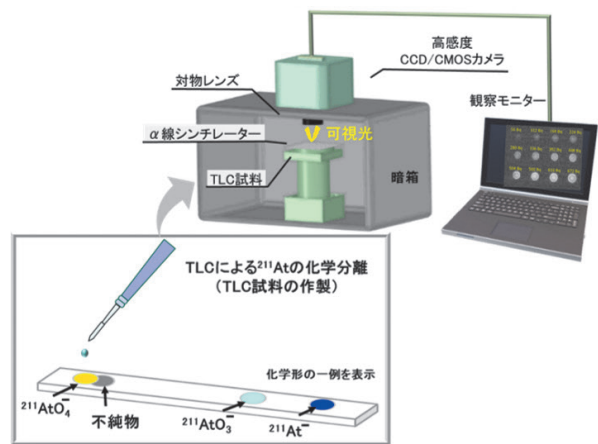


図2 NuS-Alphaの装置構成概略図

TLC、 α 線シンチレーター(ZnS(Ag))、カメラを組み合わせた構成。図1の白い筐体内部の構造を示す

3 性能評価

実験は、日本原子力研究開発機構タンデム加速器施設にて行った。試料には、²⁰⁹Bi(⁷Li, 5n)²¹¹Rn反応で合成した²¹¹RnのEC壊変(分岐比58%)で得られた²¹¹At及び^{nat}Pb(⁷Li, xn)²⁰⁹⁻²¹¹At反応により得られた²¹¹Atを用いた。性能評価には次の3種類の試料を用意した。①TLC試料：²¹¹At約377Bqをシリカゲルプレート(Merck社)に滴下し、エタノール/水(1:1)で展開したもの。化学形の分離性能の評価に使用した。②検量用試料：56~672Bqの²¹¹Atを同シリカゲルプレートに2cm間隔で12点滴下したもの。感度及び線形評価に使用した。③減衰評価用試料：²¹¹At1.1kBqを同シリカゲルプレートに滴下したもの。半減期評価に使用した。なお、TLC試料、検量用試料は²¹¹RnのEC壊変で生成した²¹¹Atを利用、減衰評価用試料は^{nat}Pb(⁷Li, xn)²⁰⁹⁻²¹¹At反応により生成した²¹¹Atを利用した^{8,9)}。

図3(a), (b)に、NuS-AlphaとIPsによるTLC試料の可視化結果を示す。図中の点線部が滴下原点であり、両者とも3か所の化学形分布が確認できる。次に図3(c)に、図3(a), (b)中の白線で囲んだ領域の輝度プロファイルを示す⁶⁾。黒線はNuS-Alpha、灰色線はIPsによる結果を示す。IPsでは²¹¹Rnの α 壊変(分岐比42%)で生成する副生成物²⁰⁷Po由来のX線の妨害で²¹¹AtO₄⁻が分析できなかったが、 α 線を選択的に可視化するNuS-Alphaでは、分析対象となる化学形をすべて識別し、評価可能であることを示している。

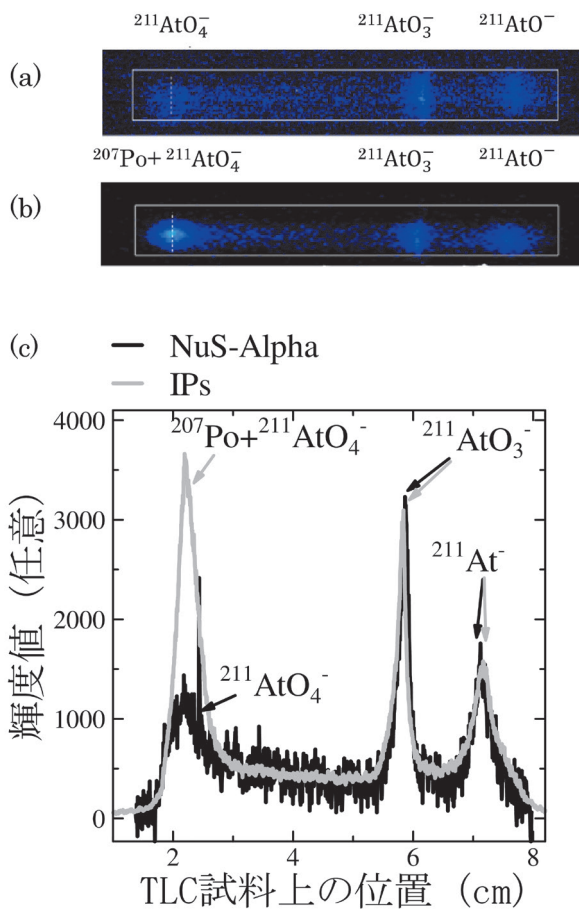


図3 ^{211}At TLC 試料の可視化結果 (a)NuS-Alpha (b)IPs (c)両者のプロファイル

黒線：NuS-Alpha, 灰色線：IPs, 横軸は TLC 上の位置 (cm), 縦軸は画像の輝度値 (任意) を示す

次に、検量用試料を用いて、NuS-Alpha と IPs より取得した画像の輝度値を比較した (図4)。その結果、NuS-Alpha は、CCD カメラを使用した場合、IPs と比較して約 200 倍の感度を示し、工程全体を含めて分析時間を 1/40 以下に短縮できることが分かった。

更に、NuS-Alpha の輝度値と放射能の関係を評価したところ (図5)、両者の間には不確かさ 5% 程度の高い線形性が認められ、画像中の輝度値から放射能を正確に導出できることを実証した。

最後に、CMOS カメラを利用した NuS-Alpha の性能の一部を述べる。一般的な CMOS センサーでは、測定時間に比例して暗電流が増加し、バックグラウンドが重畳して α 線の識別が困難になるという問題がある。そこで、本研究では、暗電流を抑制した CMOS センサー搭載カメラを採用し、一般的

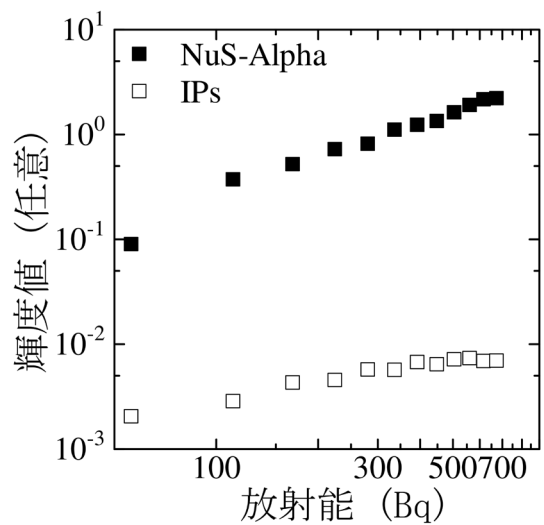


図4 ^{211}At 検量用試料による感度比較

黒マーカー：NuS-Alpha, 白マーカー：IPs, 横軸は ^{211}At の放射能 (Bq), 縦軸は画像の輝度値 (任意) を示す

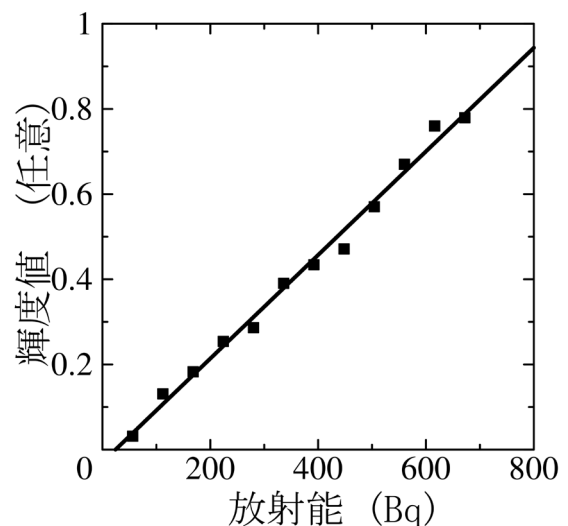


図5 ^{211}At 検量用試料の NuS-Alpha による線形性評価

黒マーカー：NuS-Alpha, 実線：最小二乗近似, 横軸は ^{211}At の放射能 (Bq), 縦軸は画像の輝度値 (任意) を示す

な CMOS カメラと比較し暗電流の増加を約 97% 抑制した⁷⁾。減衰評価用試料 (^{211}At 1.1 kBq) を 47 時間連続測定し、得られたデータを指数関数的減衰モデルで近似した結果 (図6), ^{211}At の半減期は評価値 ($T_{1/2}=7.2$ 時間) と良く一致する 7.0 ± 0.2 時間となった。また、 ^{211}At 約 17 Bq 程度の低放射能でも分析可能であることを確認した。これらの結果は、NuS-Alpha は暗電流の影響を受けにくく、幅広い放射能を持つ α 線を安定して分析できることを示している。

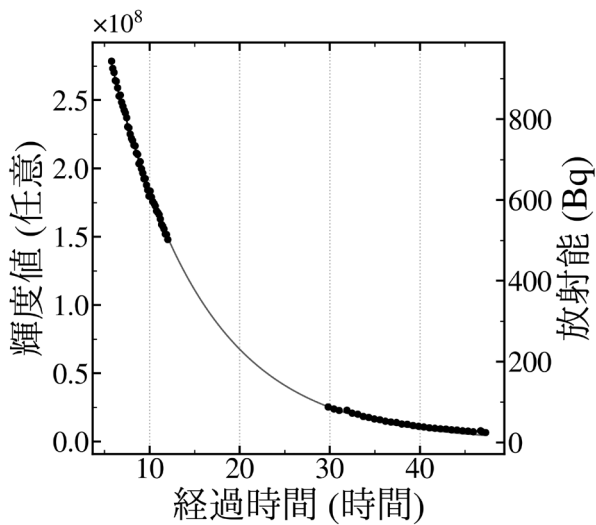


図6 ^{211}At 減衰評価用試料の NuS-Alpha (CMOS) による長時間測定結果

黒マーカー：NuS-Alpha, 実線：指数関数的減衰モデルによる近似, 横軸は経過時間 (時間), 左軸が画像の輝度値 (任意), 右軸が ^{211}At の放射能 (Bq) を示す

4 展望

NuS-Alpha は、TAT 治療薬に含まれる α 線放出核種の化学形と放射能を迅速に評価できる省スペースの一体型分析システムであり、TAT の実用化を支える基盤技術として大きく貢献できると考えられる。更に、本システムは他の放射線治療法や環境モニタリング等、多様な分野にも応用可能であり、今後はこれらの領域への展開を進めていく予定である。

なお、NuS-Alpha は、明昌機工(株)より 2025 年に製品化された。

謝辞

本研究の遂行に際しては、日本原子力研究開発機構 タンデム加速器施設にご支援をいただきました。更に、本研究の一部は科学研究費 (課題番号: 20K08147, 23K21835) の助成を受けて実施したものです。

参考文献

- 1) 細野真, α 線内用療法の現状と展望, *Isotope News*, **711** (2013)
- 2) 渡部直史, アスタチンをもちいた標的 α 線治療の今後と展望, *Isotope News*, **790** (2023)
- 3) 瀬川麻里子 他, α 線放出核種の分析方法及び分析装置, 特許第 7128479 号 (2022)
- 4) 瀬川麻里子他, 放射性同位体の分析方法及び分析装置, 特許第 7649041 号 (2025)
- 5) 瀬川麻里子他, α 線放出核種の分析方法及び分析装置, 特願 2023-016184 (2023)
- 6) M. Segawa, *et al.*, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **326**, 773 (2020)
- 7) M. Segawa, *et al.*, *JINST.*, **20**, P10048 (2025)
- 8) I. Nishinaka, *et al.*, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **304**, 1077 (2015)
- 9) I. Nishinaka, *et al.*, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **318**, 897 (2018)

(*¹ 日本原子力研究開発機構 原子力基礎工学研究センター, *² 量子科学技術研究開発機構 高崎量子技術基盤研究所)