

Pt-191の製造、精製、及び
白金系抗がん剤トレーサーとしての利用

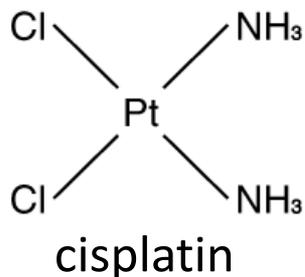
大阪大学理学研究科化学専攻

篠原研究室 M2

林 良彦

研究背景

○白金系抗がん剤とその動態追跡法



- ◆DNAに配位することで細胞の成長を阻害
- ◆幅広いがんに対し抗腫瘍効果をもつため抗がん剤として世界中で利用

白金系抗がん剤の主な挙動追跡方法

- ◆PIXE (表層分析)

細胞内での挙動の観察

- ◆ICP-MS (破壊分析)

細胞への取り込みや体内動態



白金系抗がん剤のヒト体内での挙動はほとんど知られていない

ヒト体内での動態観察には非破壊的で、深部も探れる放射性Ptトレーサーが必須

研究背景

○放射性Ptトレーサー

| | | | | | | | | | | |
|------------------------|------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Au 189 4.6 m 28 m | Au 190 42.8 m | Au 191 1 s 3.2 h | Au 192 5.0 h | Au 193 3.9 s 18 h | Au 194 38 h | Au 195 31 s 186 d | Au 196 9.7 h 6.2 d | Au 197 7.7 s 100 | Au 198 2.3 d 2.7 d | Au 199 3.1 d |
| Pt 188 10 d | Pt 189 11 h | Pt 190 0.01 | Pt 191 2.8 d | Pt 192 0.8 | Pt 193 4.3 d 50 a | Pt 194 33.0 | Pt 195 4.0 d 33.8 | Pt 196 25.2 | Pt 197 94 m 18 h | Pt 198 7.2 |
| Ir 187 11 h | Ir 188 42 h | Ir 189 13 d | Ir 190 3.0 h 12 d | Ir 191 5.0 s 37.3 | Ir 192 1.4 m 74 d | Ir 193 11 d 62.7 | Ir 194 171 d 19 h | Ir 195 3.8 h 2.5 h | Ir 196 1.4 h 52 s | Ir 197 8.9 m 5.8 m |
| Os 186 1.59 | Os 187 1.96 | Os 188 13.24 | Os 189 5 h 16.2 | Os 190 9.9 m 26.3 | Os 191 13 h 15 d | Os 192 6.1 s 40.9 | Os 193 30 h | Os 194 6.0 a | Os 195 6.5 m | Os 196 35 m |

| Nuclide | Half-life | E_{γ} (keV) | I_{γ} (%) |
|---------------|-----------|--------------------|------------------|
| Pt-191 | 2.8 d | 63-74 | 102 |
| | | 82 | 4.9 |
| | | 96 | 3.28 |
| | | 129 | 3.2 |
| | | 172 | 3.52 |
| | | 538 | 13.7 |

| Nuclide | Half-life | E_{γ} (keV) | I_{γ} (%) |
|----------------|-----------|--------------------|------------------|
| Pt-195m | 4.0 d | 65-76 | 68 |
| | | 99 | 11.7 |
| | | 130 | 2.9 |

研究背景

○従来の製造法の問題点

| | | | | | | | | | | |
|------------------------|------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Au 189 4.6 m 28 m | Au 190 42.8 m | Au 191 1 s 3.2 h | Au 192 5.0 h | Au 193 3.9 s 18 h | Au 194 38 h | Au 195 31 s 186 d | Au 196 9.7 h 6.2 d | Au 197 7.7 s 100 | Au 198 2.3 d 2.7 d | Au 199 3.1 d |
| Pt 188 10 d | Pt 189 11 h | Pt 190 0.01 | Pt 191 2.8 d | Pt 192 0.8 | Pt 193 4.3 d 50 a | Pt 194 33.0 | Pt 195 4.0 d 33.8 | Pt 196 25.2 | Pt 197 94 m 18 h | Pt 198 7.2 |
| Ir 187 11 h | Ir 188 42 h | Ir 189 13 d | Ir 190 3.0 h 12 d | Ir 191 5.0 s 37.3 | Ir 192 1.4 m 74 d | Ir 193 11 d 62.7 | Ir 194 171 d 19 h | Ir 195 3.8 h 2.5 h | Ir 196 1.4 h 52 s | Ir 197 8.9 m 5.8 m |
| Os 186 1.59 | Os 187 1.96 | Os 188 13.24 | Os 189 5 h 16.2 | Os 190 9.9 m 26.3 | Os 191 13 h 15 d | Os 192 6.1 s 40.9 | Os 193 30 h | Os 194 6.0 a | Os 195 6.5 m | Os 196 35 m |

◆ $^{192}\text{Os}(\text{He}^3, 4n)^{191}\text{Pt}$ → 毒性の非常に強い OsO_4 ガスが発生

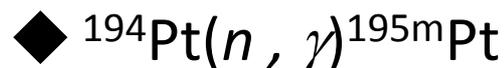
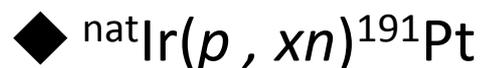
◆ $^{\text{nat}}\text{Ir}(p, xn)^{191}\text{Pt}$ → ^{191}Pt 製造後の分離精製が困難

◆ $^{194}\text{Pt}(n, \gamma)^{195\text{m}}\text{Pt}$ → 比放射能の高い $^{195\text{m}}\text{Pt}$ の製造が困難

研究背景

○従来の製造法の問題点

| | | | | | | | | | | |
|------------------------|------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Au 189 4.6 m 28 m | Au 190 42.8 m | Au 191 1 s 3.2 h | Au 192 5.0 h | Au 193 3.9 s 18 h | Au 194 38 h | Au 195 31 s 186 d | Au 196 9.7 h 6.2 d | Au 197 7.7 s 100 | Au 198 2.3 d 2.7 d | Au 199 3.1 d |
| Pt 188 10 d | Pt 189 11 h | Pt 190 0.01 | Pt 191 2.8 d | Pt 192 0.8 | Pt 193 4.3 d 50 a | Pt 194 33.0 | Pt 195 4.0 d 33.8 | Pt 196 25.2 | Pt 197 94 m 18 h | Pt 198 7.2 |
| Ir 187 11 h | Ir 188 42 h | Ir 189 13 d | Ir 190 3.0 h 12 d | Ir 191 5.0 s 37.3 | Ir 192 1.4 m 74 d | Ir 193 11 d 62.7 | Ir 194 171 d 19 h | Ir 195 3.8 h 2.5 h | Ir 196 1.4 h 52 s | Ir 197 8.9 m 5.8 m |
| Os 186 1.59 | Os 187 1.96 | Os 188 13.24 | Os 189 5 h 16.2 | Os 190 9.9 m 26.3 | Os 191 13 h 15 d | Os 192 6.1 s 40.9 | Os 193 30 h | Os 194 6.0 a | Os 195 6.5 m | Os 196 35 m |



PtのRIが供給された例は非常に少なく
創薬研究における需要を満たす
新たな製造法の開発が必要

研究概要

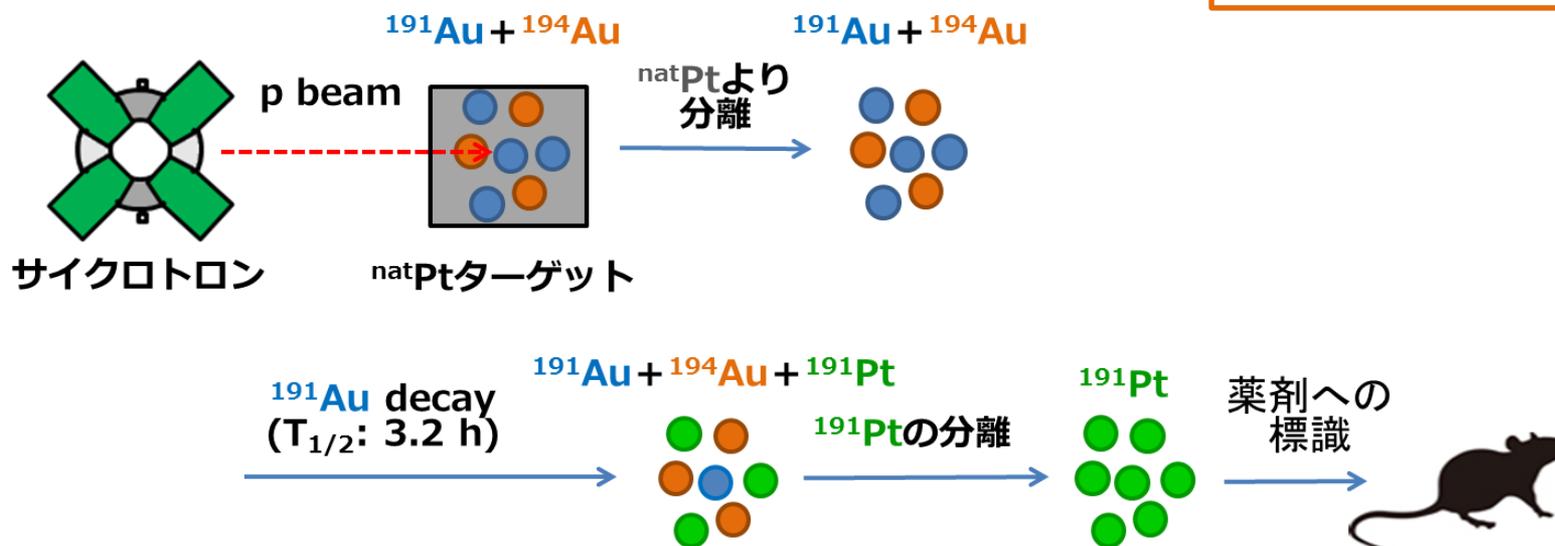
○本研究の目的

新規放射性Ptトレーサー供給法の開発

- ① $\text{natPt}(p, xn)^{191}\text{Au} \rightarrow ^{191}\text{Pt}$ 反応による ^{191}Pt の製造
- ② 同製造系からの ^{191}Pt の分離
- ③ ^{191}Pt 標識薬剤による in vivo 実験

臨床試験を
想定した目標

- ◆ 放射能
> 10 GBq
- ◆ 比放射能
> 50 GBq/g
- ◆ 放射性核種純度
> 99%^[1]



[1] 核データニュース, No.70 (2001).

研究概要

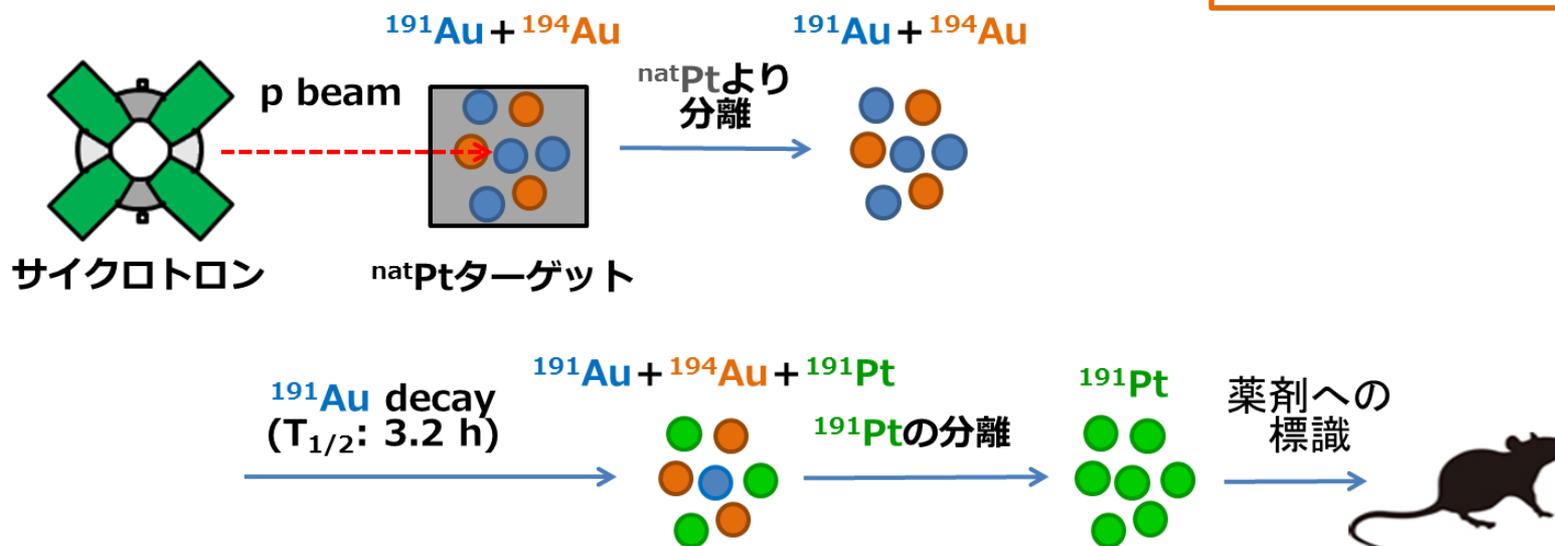
○本研究の目的

新規放射性Ptトレーサー供給法の開発

- ① $\text{natPt}(p, xn)^{191}\text{Au} \rightarrow ^{191}\text{Pt}$ 反応による ^{191}Pt の製造
- ② 同製造系からの ^{191}Pt の分離
- ③ ^{191}Pt 標識薬剤によるin vivo実験

臨床試験を
想定した目標

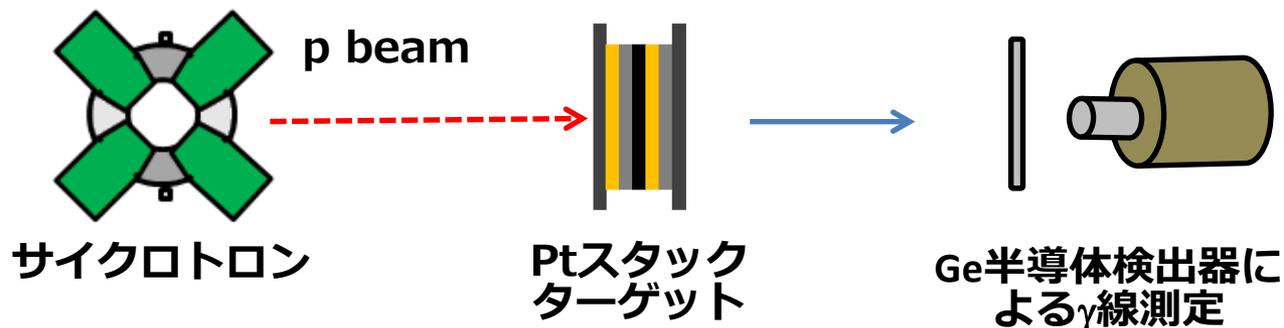
- ◆ 放射能
> 10 GBq
- ◆ 比放射能
> 50 GBq/g
- ◆ 放射性核種純度
> 99%^[1]



[1] 核データニュース, No.70 (2001).

① ^{191}Pt の製造

○核反応断面積の測定: 実験



○照射条件

加速器: 大阪大学核物理研究センターAVFサイクロトロン

ビームエネルギー: 41.2, 46.6, 49.7, 53.3, 57.3, 60.2 MeV

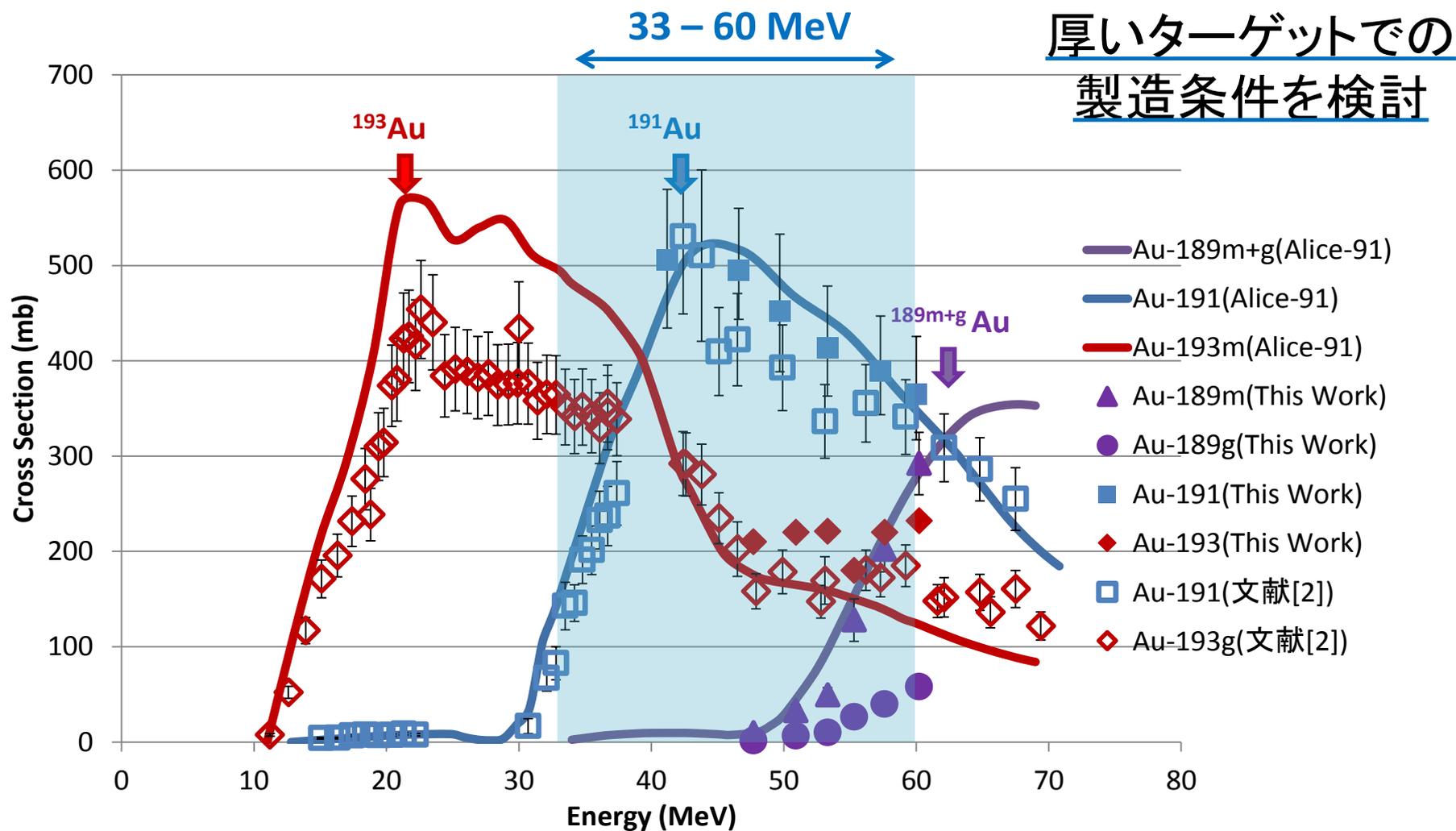
電流値: 9 - 52 nA 照射時間: 1 - 5 min

ターゲット: 20 μm 厚 Pt箔 減速材: 0.5 - 2 mm厚 Al板

電流値モニター: $^{197}\text{Au}(p, 3n)^{195}\text{gHg}$, ビームによる2次電子の検出

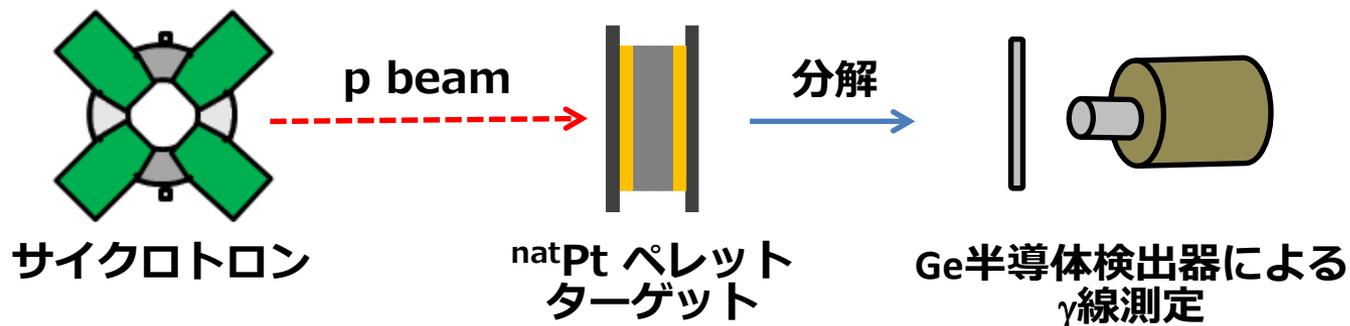
① ^{191}Pt の製造

○核反応断面積の測定: 結果



① ^{191}Pt の製造

○ ^{191}Pt 製造効率の測定: 実験



○ 照射条件

加速器: 大阪大学核物理研究センターAVFサイクロトロン

ターゲット: 2 mm厚 natPt ペレットターゲット

ビームエネルギー: 60 MeV

電流値: 121 nA 照射時間: 3 min

電流値モニター: $^{197}\text{Au}(p, 3n)^{195}\text{gHg}$, ビームによる2次電子の検出

① ^{191}Pt の製造

○ ^{191}Pt 製造効率の測定：結果

| Nuclear reaction | Energy | Yield (MBq/*) | Impurities (%) |
|--|-----------------|---------------|--|
| $^{\text{nat}}\text{Pt}(p, xn)^{191}\text{Au} \rightarrow ^{191}\text{Pt}$ | 60 → 33 MeV | 144 (198**) | ^{189}Pt : ~0.5 ($T_{1/2}$: 11 h) |
| $^{192}\text{Os}(^3\text{He}, 4n)^{191}\text{Pt}$ [3] | 36 → 25 MeV | 6.4 | none |
| $^{197}\text{Au}(p, x)^{191}\text{Pt}$ [4] | 75 → 65 MeV | 1-5 | none |
| $^{194}\text{Pt}(n, \gamma)^{195\text{m}}\text{Pt}$ [5] | ~ 0.01 eV | 1.8 | ^{197}Pt : ~58 ($T_{1/2}$: 18 h) |
| $^{\text{nat}}\text{Pt}(n, 2n)^{195\text{m}}\text{Pt}$ [6] | 13.5 - 14.6 MeV | 9.1 | ^{197}Pt : ~20 ($T_{1/2}$: 18 h) |

* ($\mu\text{A h}$) or ($10^{12}\text{n cm}^{-2}\text{s}^{-1}\text{g h}$).

** Calculation

過去の製造法に比べても
非常に高い効率、放射性核種純度で ^{191}Pt の製造が可能

[3] S. M. Qaim et al., Appl. Radiat. Isot., 67, 6 (2009).

[4] K. Hilgers et al., Appl. Radiat. Isot., 66 (2008).

[5] J. Areberg et al., Acta Oncologica., 38 (2006).

[6] J. Luo et al., Radiochim. Acta, 93 (2005).

研究概要

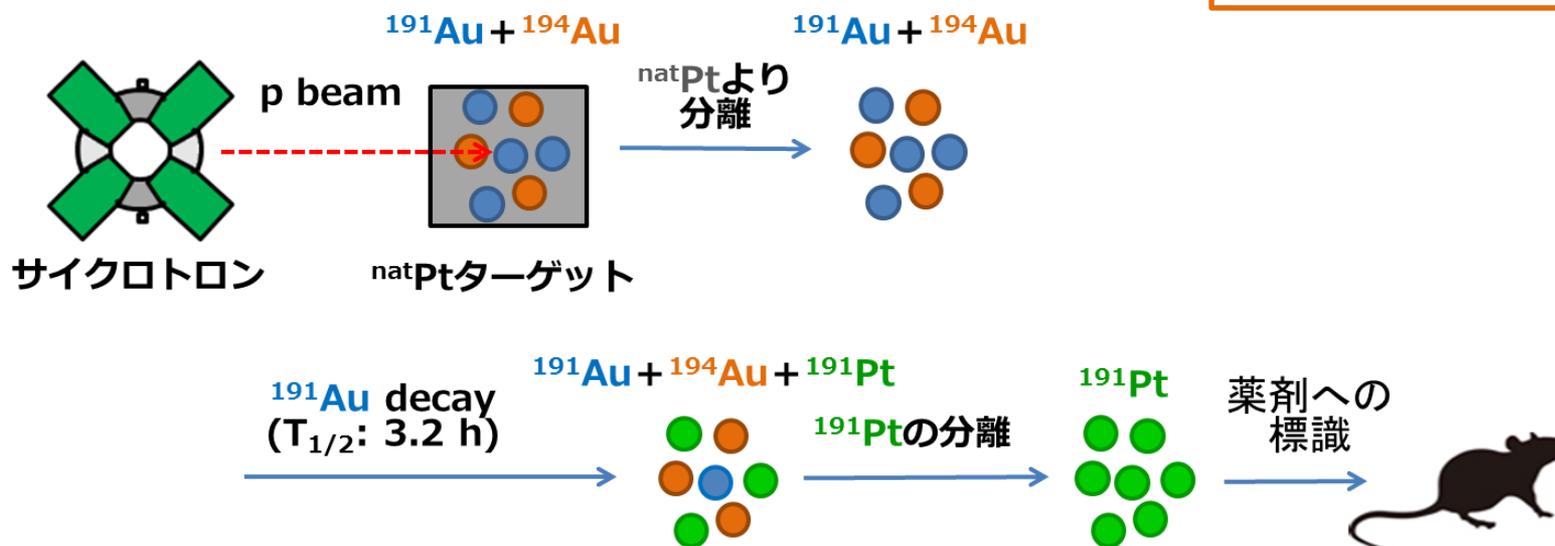
○本研究の目的

新規放射性Ptトレーサー供給法の開発

- ① ${}^{\text{nat}}\text{Pt}(p, xn){}^{191}\text{Au} \rightarrow {}^{191}\text{Pt}$ 反応による ${}^{191}\text{Pt}$ の製造
- ② 同製造系からの ${}^{191}\text{Pt}$ の分離
- ③ ${}^{191}\text{Pt}$ 標識薬剤による in vivo 実験

臨床試験を
想定した目標

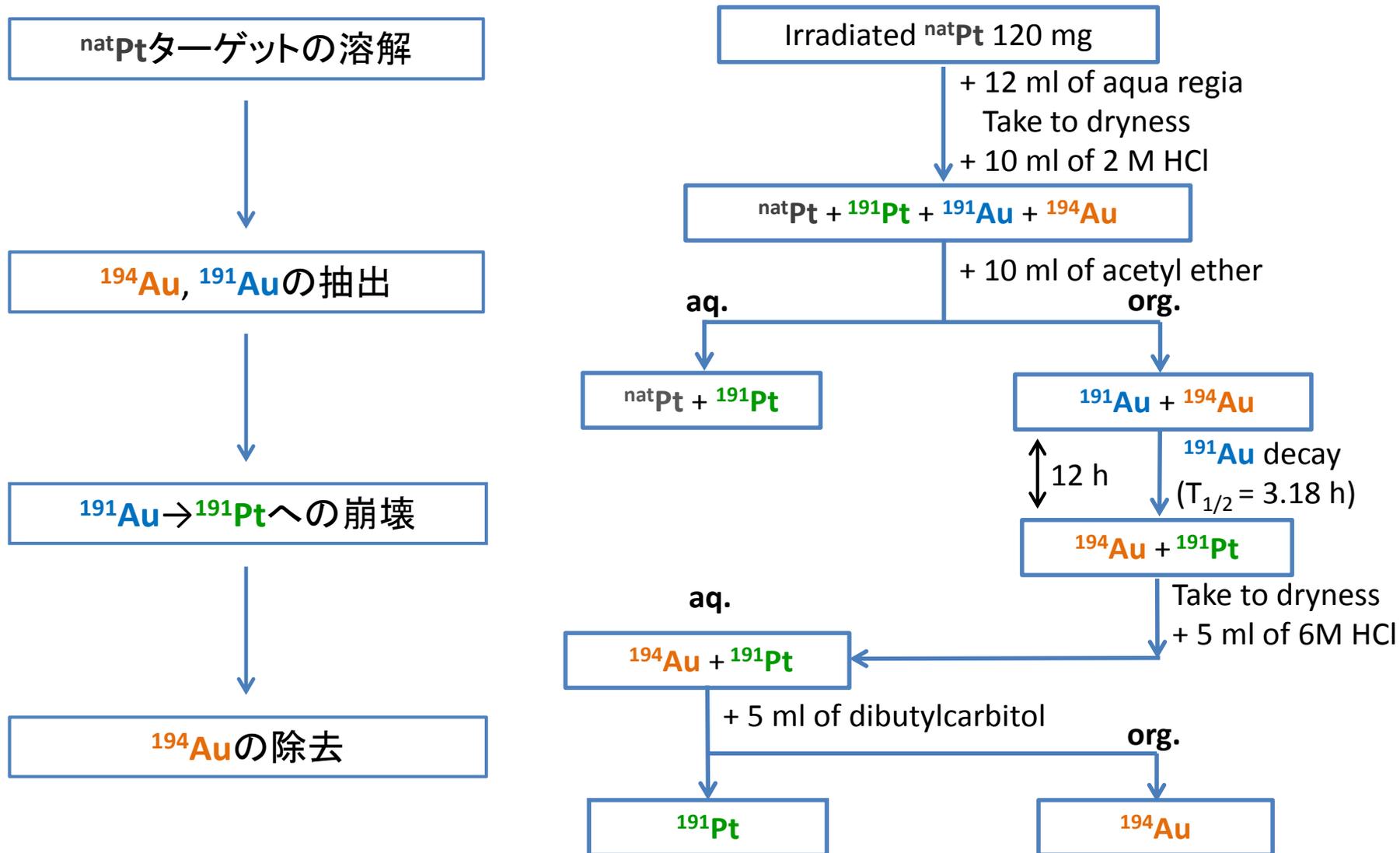
- ◆ 放射能
> 10 GBq
- ◆ 比放射能
> 50 GBq/g
- ◆ 放射性核種純度
> 99%^[1]



[1] 核データニュース, No.70 (2001).

② ^{191}Pt の精製

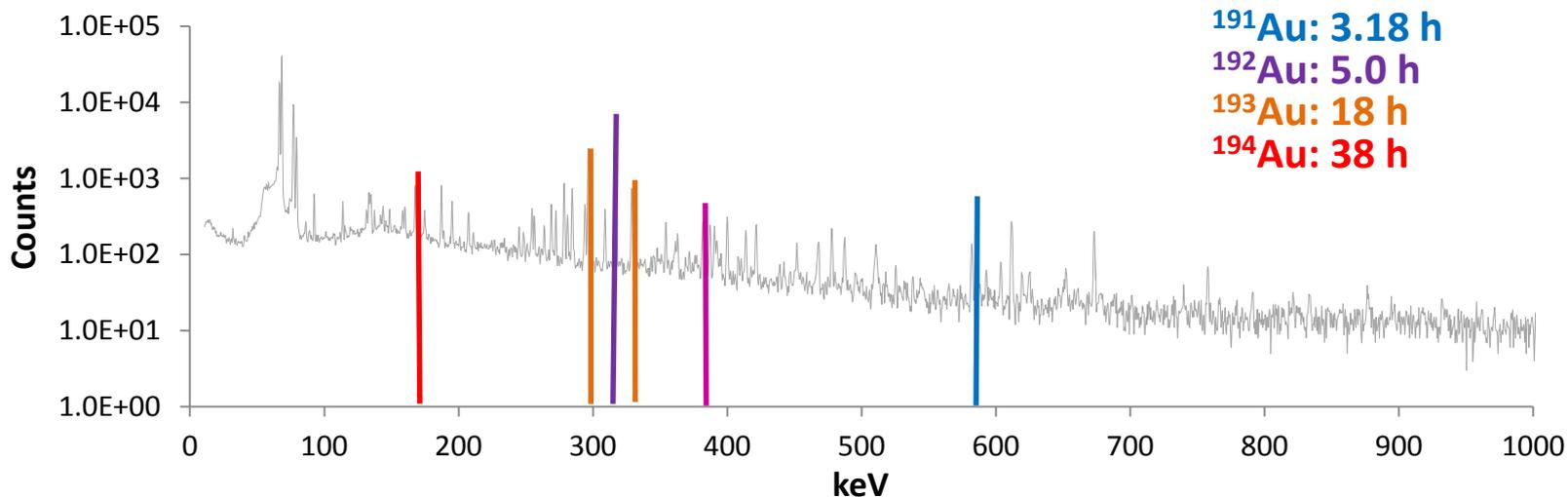
○ $\text{natPt}(p, xn)^{191}\text{Au} \rightarrow ^{191}\text{Pt}$ 製造系からの ^{191}Pt の分離: 実験



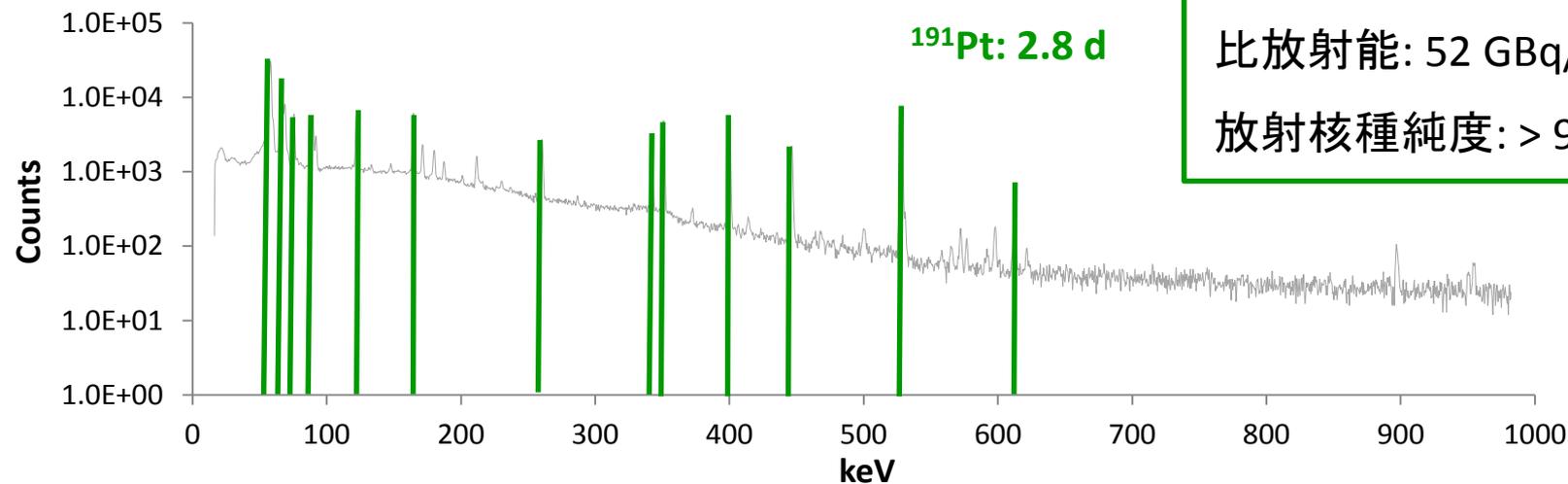
② ^{191}Pt の精製

○ $\text{natPt}(p, xn)^{191}\text{Au} \rightarrow ^{191}\text{Pt}$ 製造系からの ^{191}Pt の分離: 実験

○ 精製前



○ 精製後



研究概要

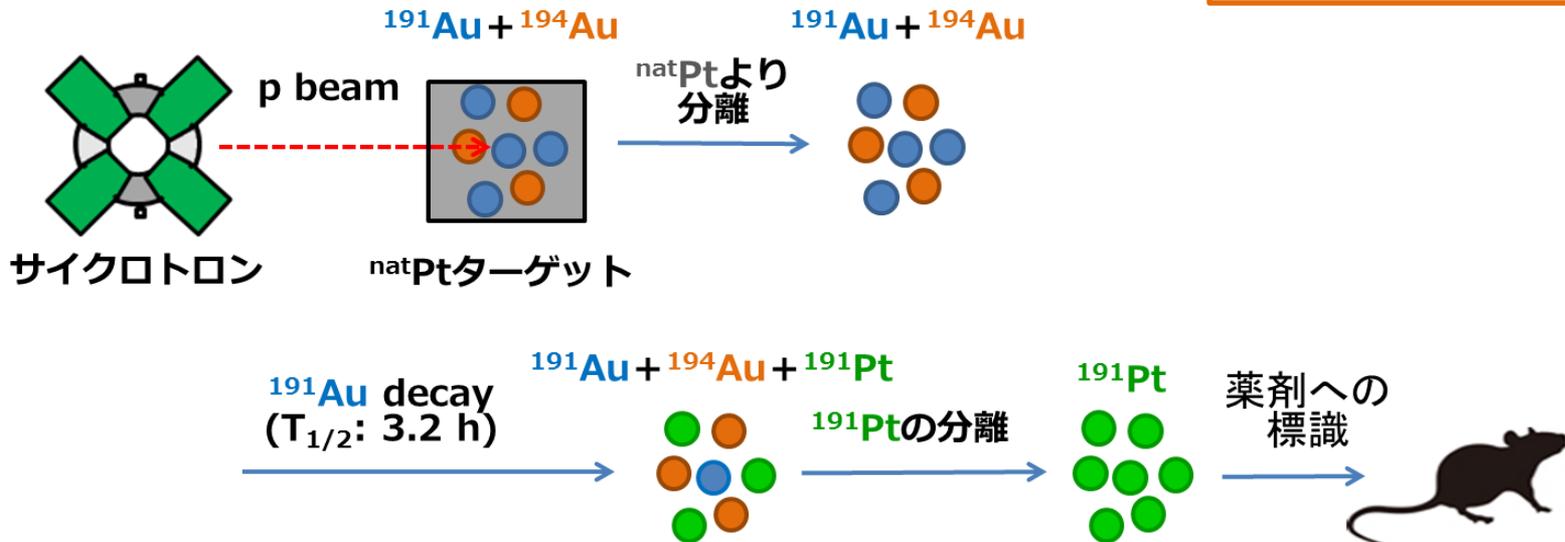
○本研究の目的

新規放射性Ptトレーサー供給法の開発

- ① ${}^{\text{nat}}\text{Pt}(p, xn){}^{191}\text{Au} \rightarrow {}^{191}\text{Pt}$ 反応による ${}^{191}\text{Pt}$ の製造
- ② 同製造系からの ${}^{191}\text{Pt}$ の分離
- ③ ${}^{191}\text{Pt}$ 標識薬剤による in vivo 実験

臨床試験を
想定した目標

- ◆ 放射能
> 10 GBq
- ◆ 比放射能
> 50 GBq/g
- ◆ 放射性核種純度
> 99%^[1]



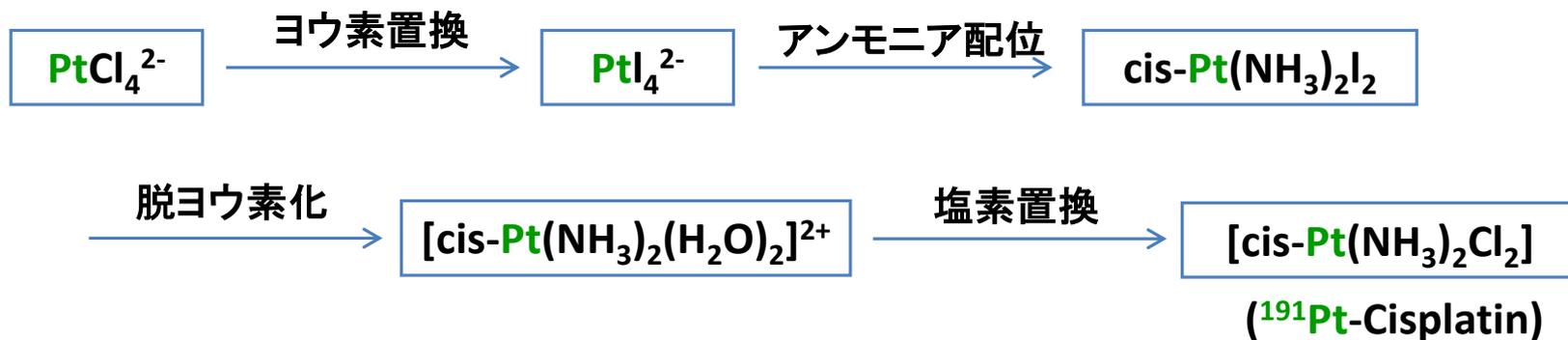
[1] 核データニュース, No.70 (2001).

③ ^{191}Pt 標識薬剤によるin vivo実験

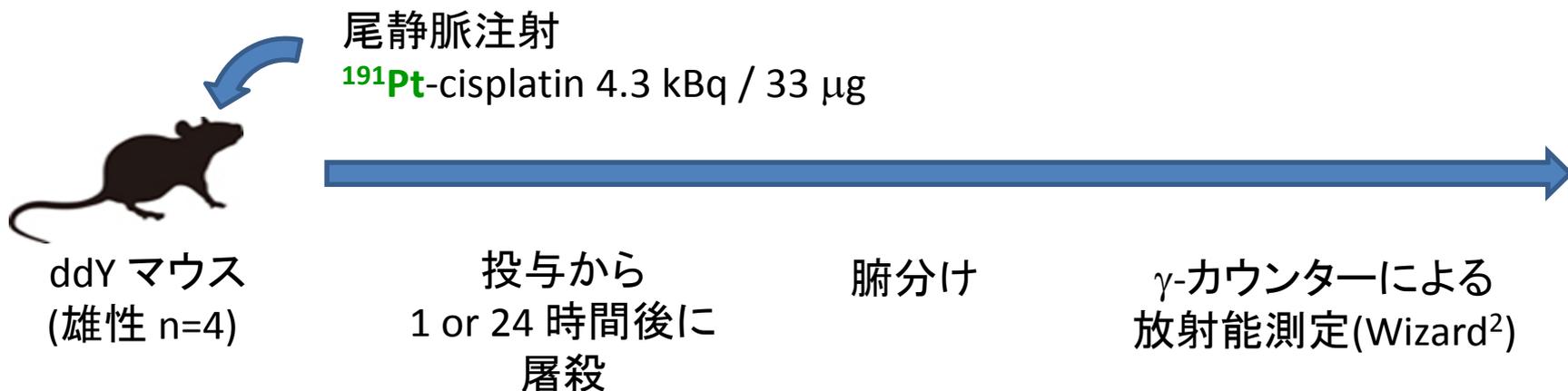
○ ^{191}Pt -cisplatinの合成とマウス体内での動態: 実験

○ 合成

※ ^{191}Pt に数mgの K_2PtCl_4 キャリアを添加



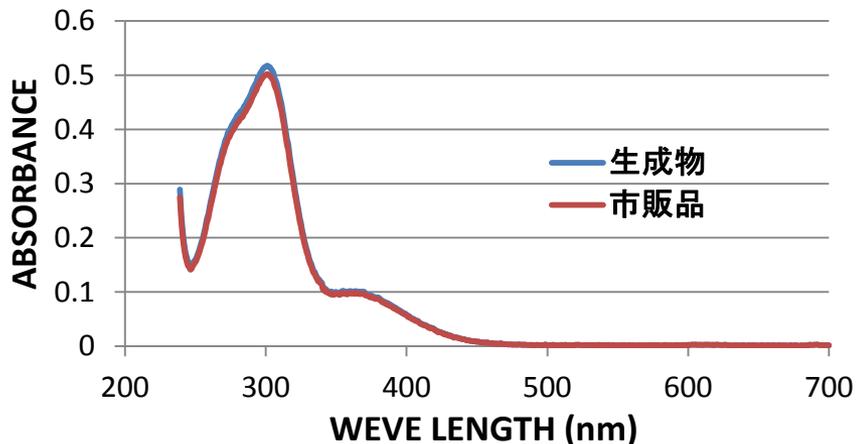
○ 動態試験



③ ^{191}Pt 標識薬剤によるin vivo実験

○ ^{191}Pt -cisplatinの合成とマウス体内での動態: 結果

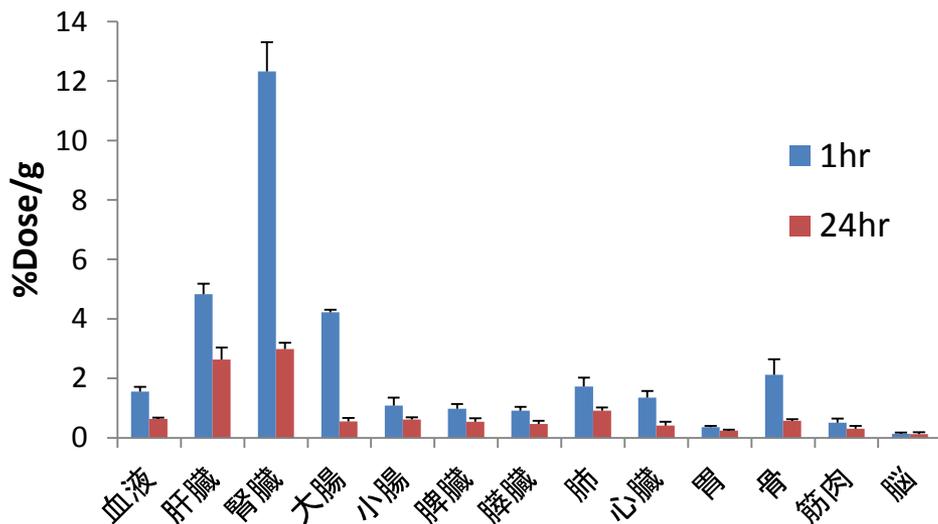
○ 合成



| | 生成物 | 市販品 |
|----------------|-----|-----|
| 極大波長 (nm) | 301 | 301 |
| 極小波長 (nm) | 247 | 246 |
| ショルダー (nm) | 366 | 366 |
| モル吸光係数 (301nm) | 130 | 129 |

合成収率: ~52%
化学純度: > 96%

○ 動態試験



過去の文献と
おおよその一致^[7]



本手法にて
供給される ^{191}Pt の
実用性を証明

まとめ

○本研究の目的

新規放射性Ptトレーサー供給法の開発

- ① $^{nat}\text{Pt}(p, xn)^{191}\text{Au} \rightarrow ^{191}\text{Pt}$ 反応による ^{191}Pt の製造  製造、精製
- ② 同製造系からの ^{191}Pt の分離  操作の自動化
- ③ ^{191}Pt 標識薬剤によるin vivo実験  シンチグラムの撮像
オージェ電子治療への応用

今回の結果

- ◆ 製造効率: 144 MBq/ $\mu\text{A h}$
- ◆ 比放射能: > 52 GBq/g $\mu\text{A h}$
- ◆ 放射性核種純度: > 99%

臨床試験を想定した目標

- ◆ 放射能: > 10 GBq
- ◆ 比放射能: > 50 GBq/g
- ◆ 放射性核種純度: > 99%

30 μA 程度のビームにより十分達成可能

本製造、精製法によって供給される ^{191}Pt の有効性を確認