

「新規医療イノベーションのためのシンポジウム」

2014年11月10日(月)-11(水) 大阪大学会館 講堂

JAEAタンデム加速器施設での Rn-211/At-211ジェネレータ開発



西中 一郎



原子力機構



先端基礎研究センター
重原子核反応フロンティア研究Gr

内容

- $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータプロジェクト
 - がん治療用 α 放射性同位体の新規供給方法
- $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータ開発基礎実験
 - 湿式化学分離(金沢)
 - 乾式化学分離(JAEA)
- 低融点金属Bi用照射装置開発
- ^7Li イオンビームを用いたAt, Iの製造と利用
 - $^7\text{Li} + \text{natPb}$, $^7\text{Li} + \text{natSn}$
- まとめと今後、将来の計画

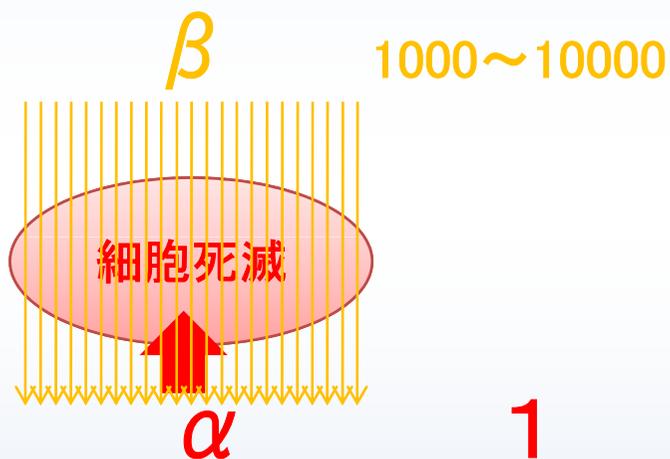
がん治療用 α 放射性同位体

放射性医薬品 (^{90}Y , ^{131}I , ^{111}In)

β 線(^{90}Y)

平均飛程 4000 μm

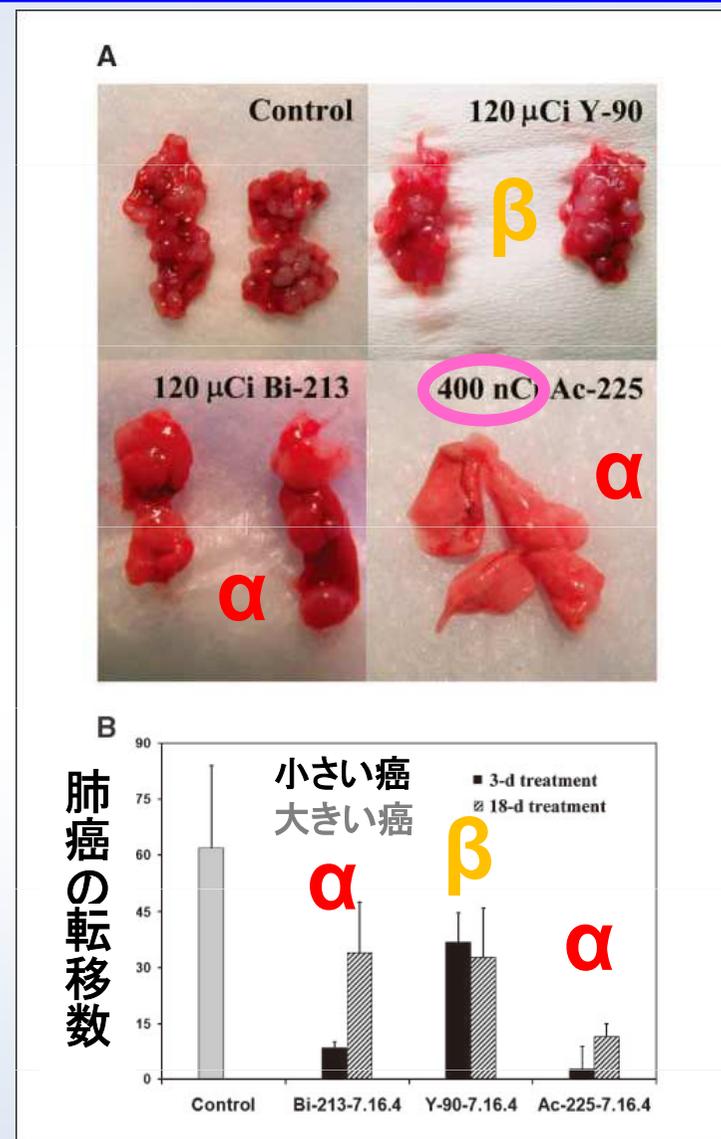
LET $\sim 0.2 \text{ keV}/\mu\text{m}$



α 線(^{211}At)

平均飛程 70 μm = 細胞10個分

LET $\sim 100 \text{ keV}/\mu\text{m}$





$^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータプロジェクト

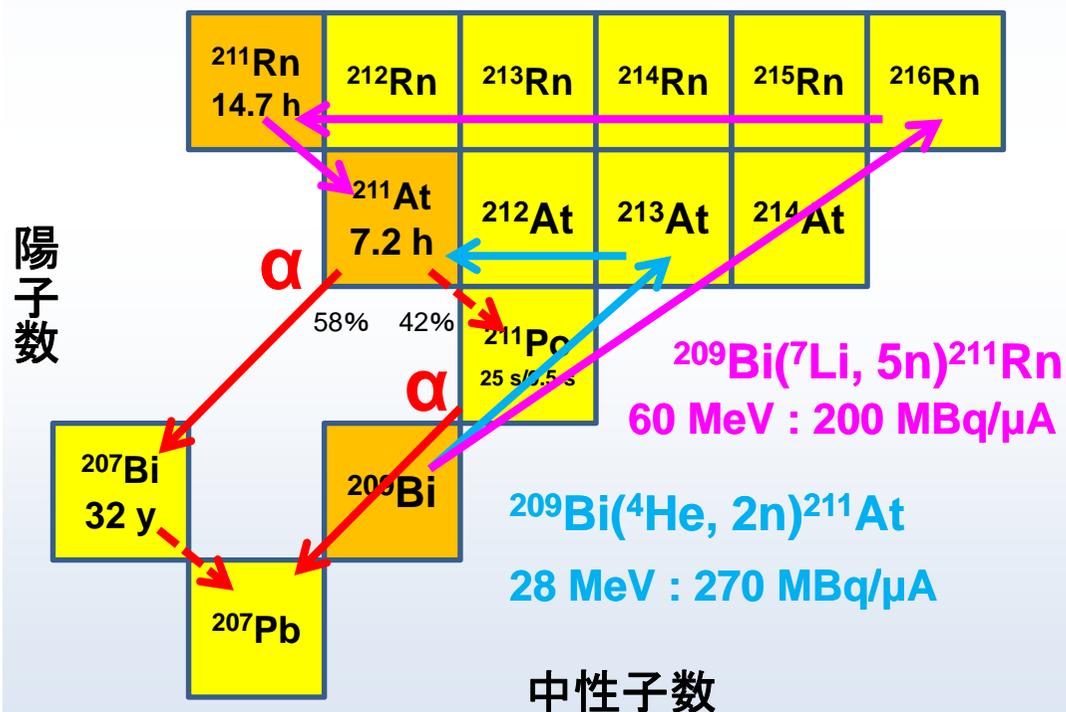
^{211}At の特徴

7.2h 短半減期: 治療効果

ハロゲン元素: 薬剤合成

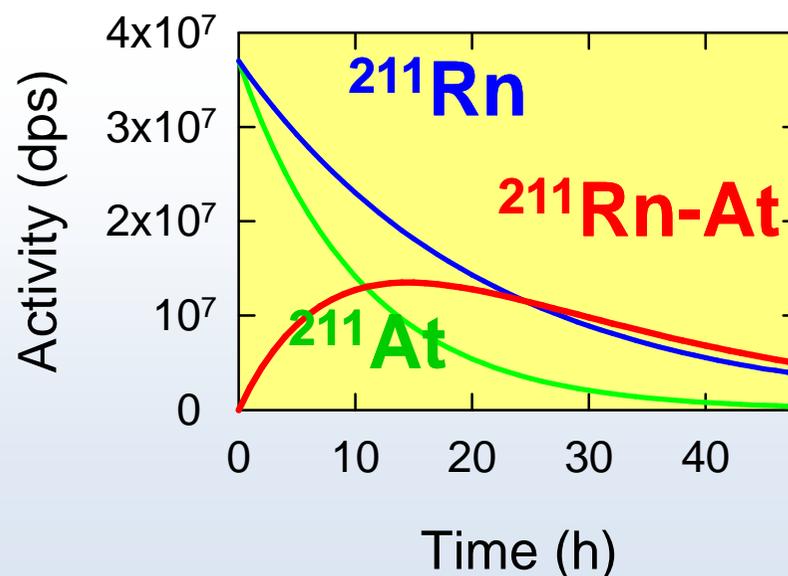
加速器でしか生成できないRI

核医学で注目されている ^{211}At の一般的な合成反応とは違う反応での合成方法とその利点に着目



α 放射性同位体による
新しいがん治療を目指して

利点: ジェネレータ(親核種 ^{211}Rn から生成する娘核種 ^{211}At を利用)
放射過渡平衡を利用して半減期を約2倍にする。長距離(日本全国、アジア地域)輸送が可能

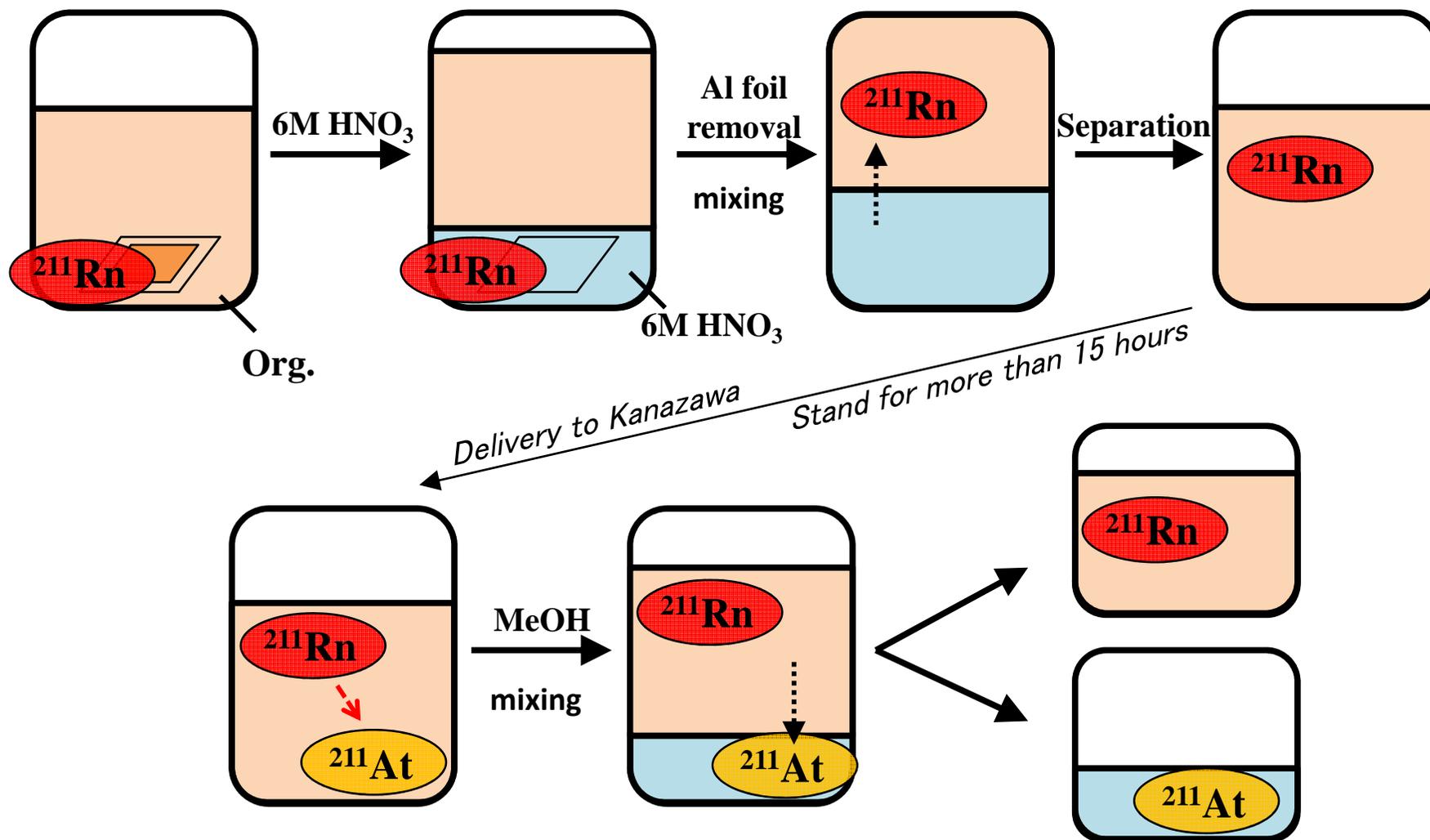




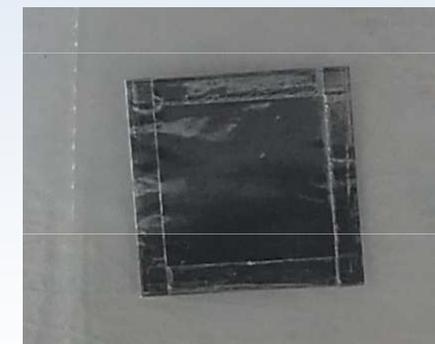
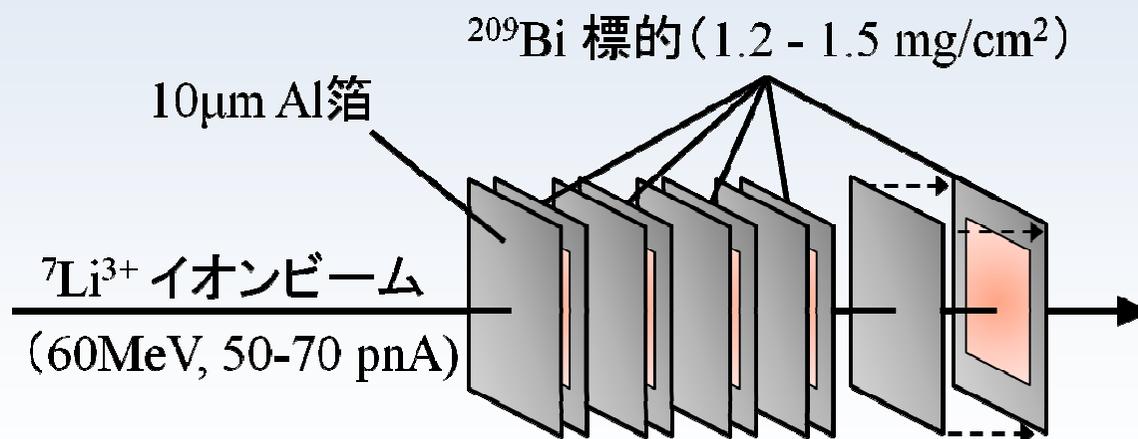
$^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータ開発基礎実験

- $^{209}\text{Bi}(^7\text{Li},5\text{n})^{211}\text{Rn}$ 反応で生成した ^{211}Rn から ^{211}At トレーサーを作るためのジェネレーターシステムの基礎検討
- 湿式化学分離(金沢大)
 - 酸溶解＋有機溶媒トラップ＋溶媒抽出
- 乾式化学分離(JAEA)
 - 乾式蒸留法＋コールドトラップ＋溶媒洗浄

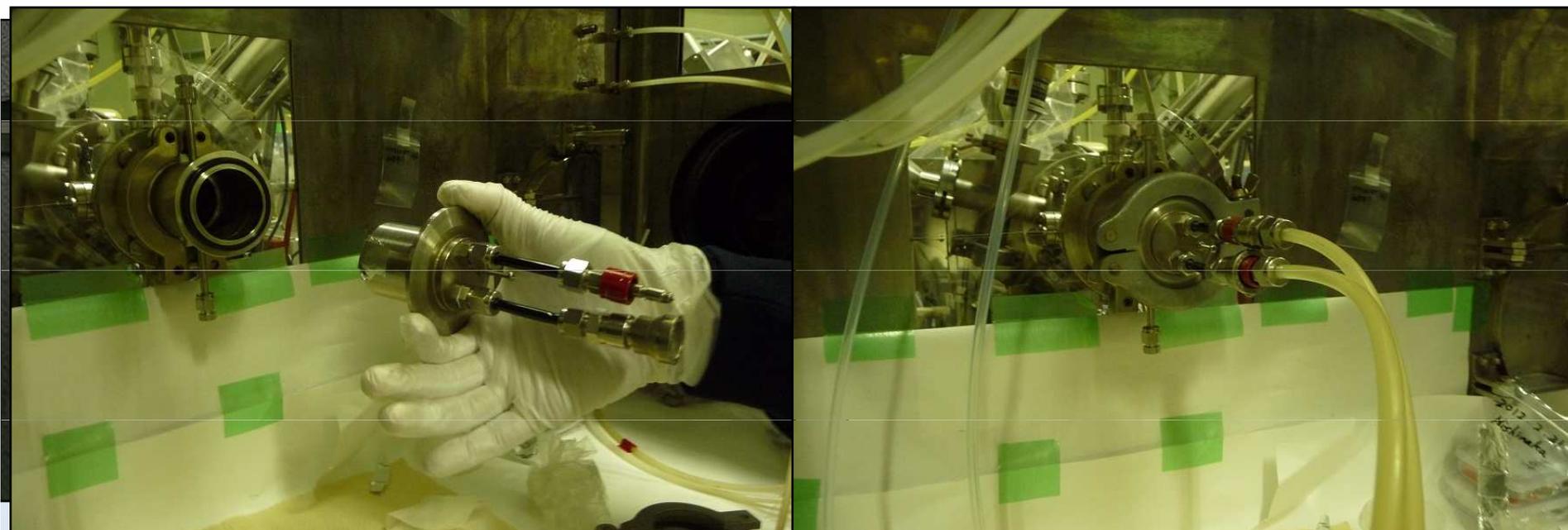
湿式化学分離概念図



照射、 ^{211}Rn 製造

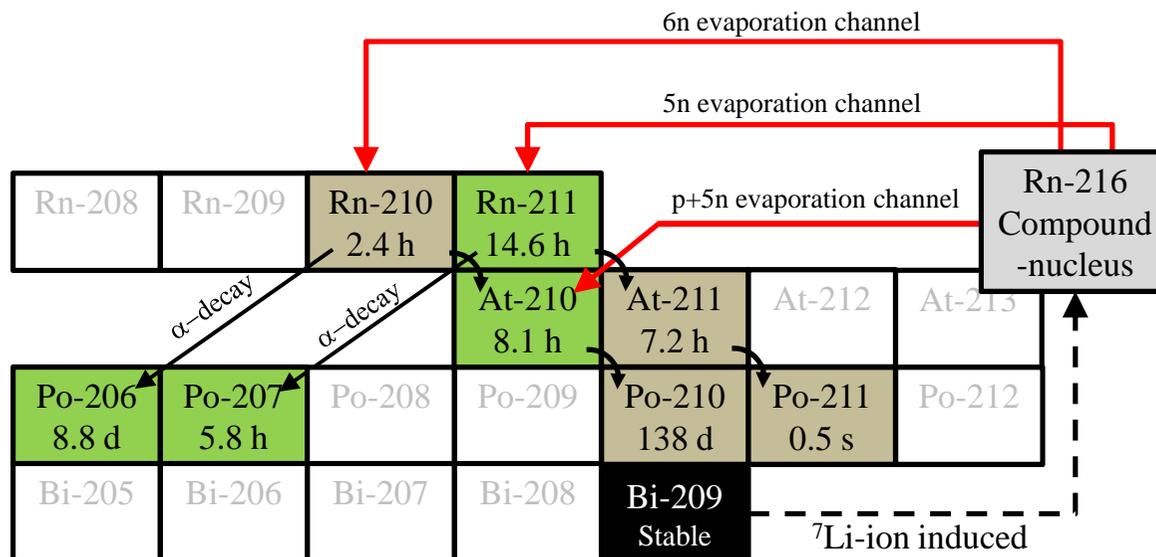


前田、修論(2014)



照射、 ^{211}Rn 製造

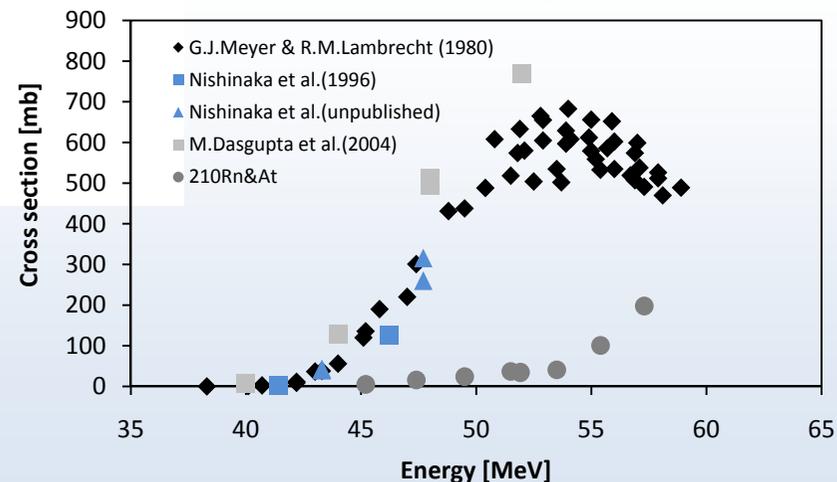
Nuclear Reactions & produced radionuclides



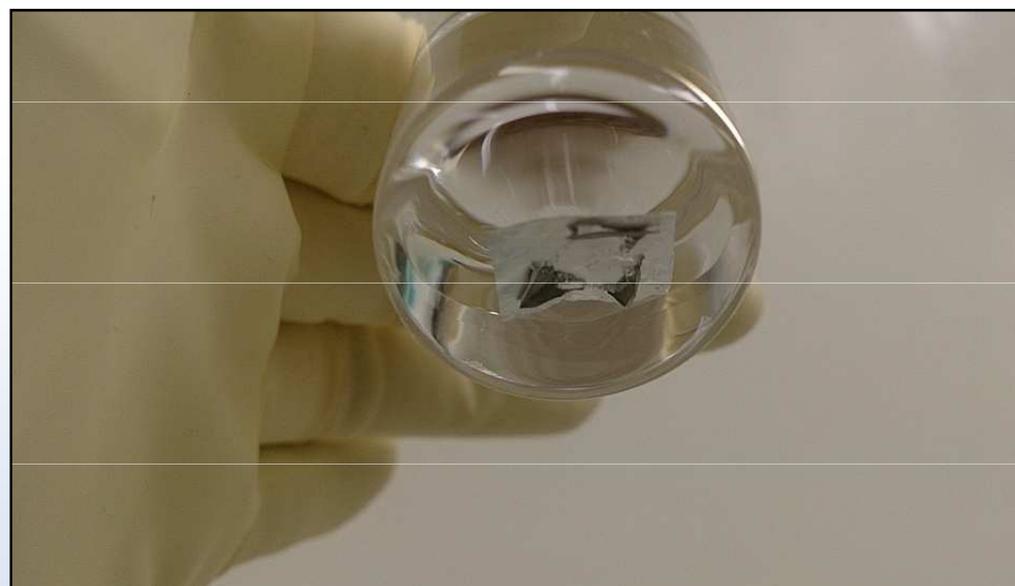
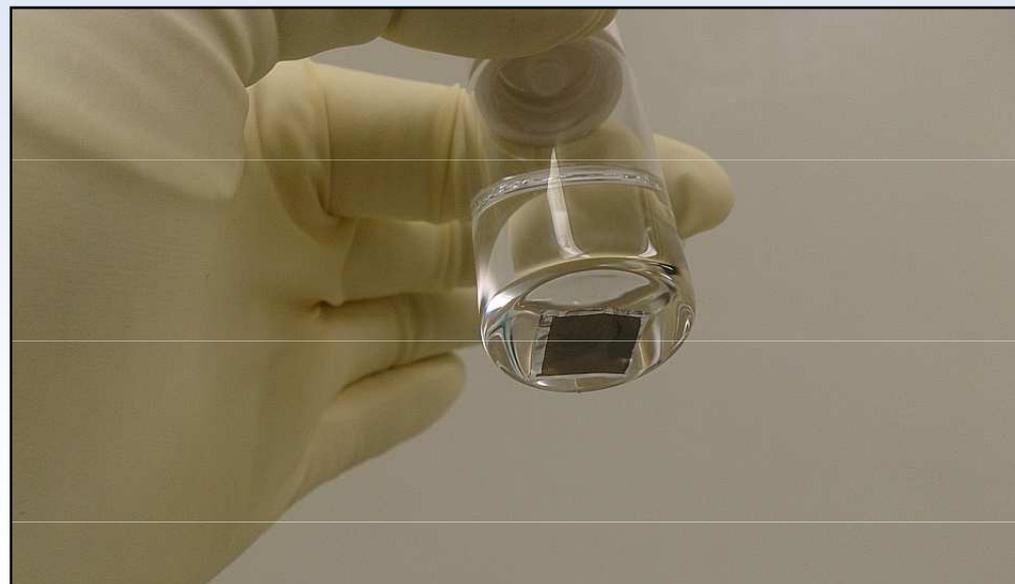
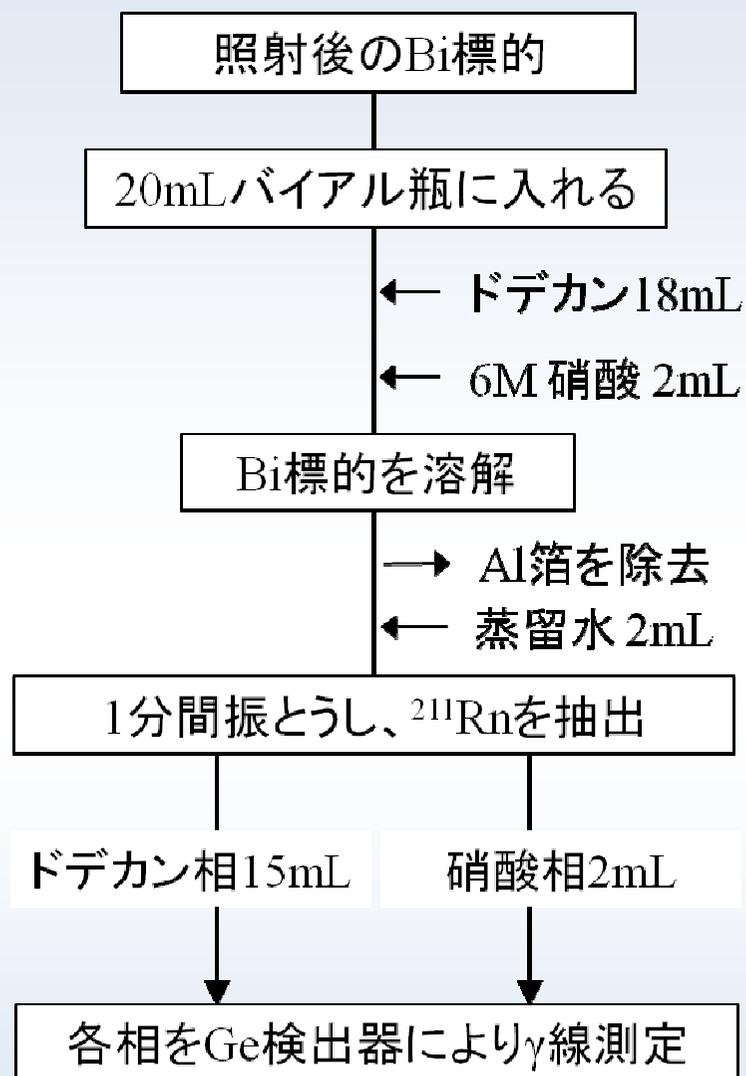
- Detectable nuclides by gamma spectrometry
- Detectable nuclides by alpha spectrometry

鷺山ら、第54回日本核医学会学術総会(2014)

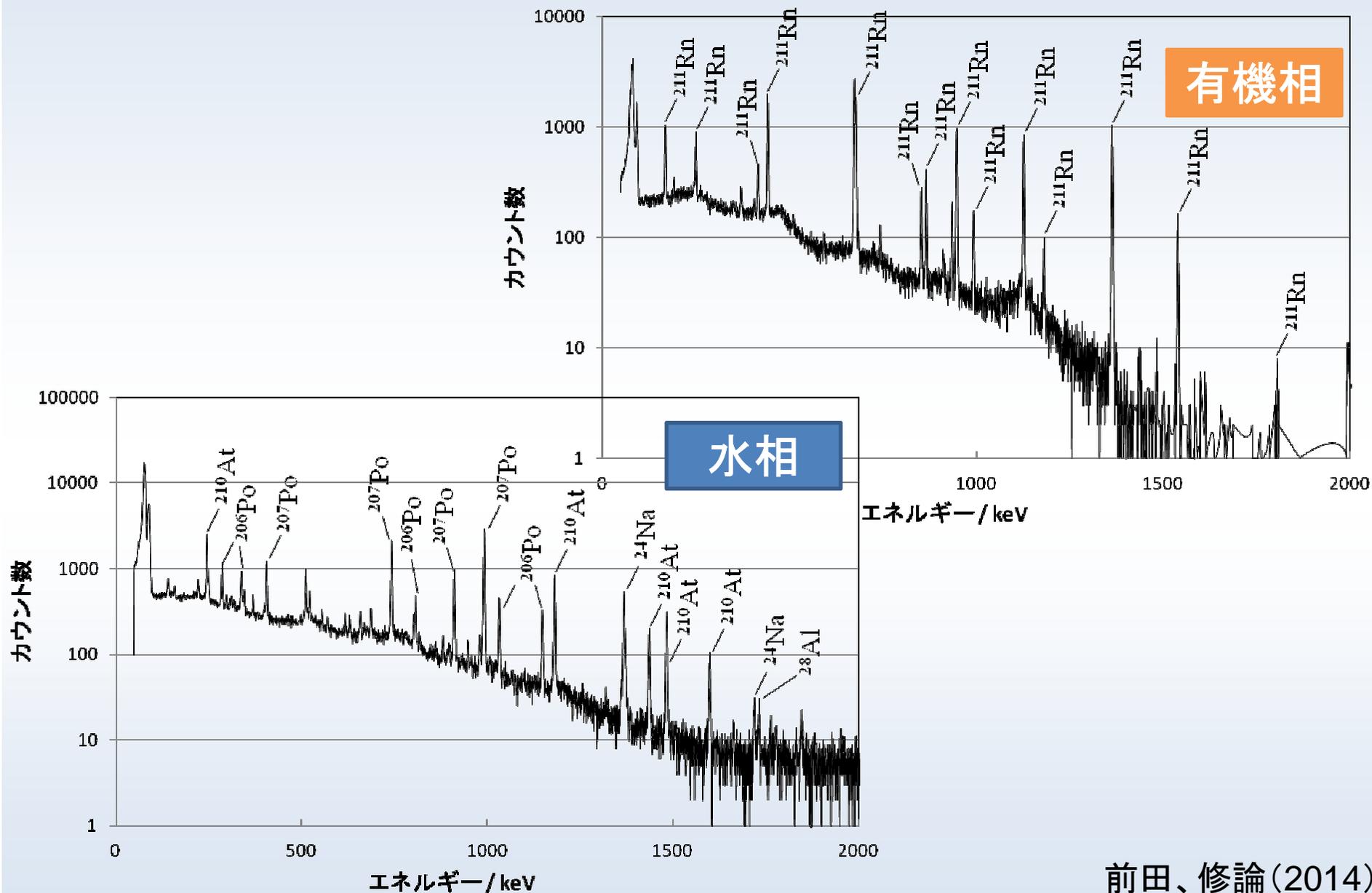
$^{209}\text{Bi}(^7\text{Li}, 5n)^{211}\text{Rn}$



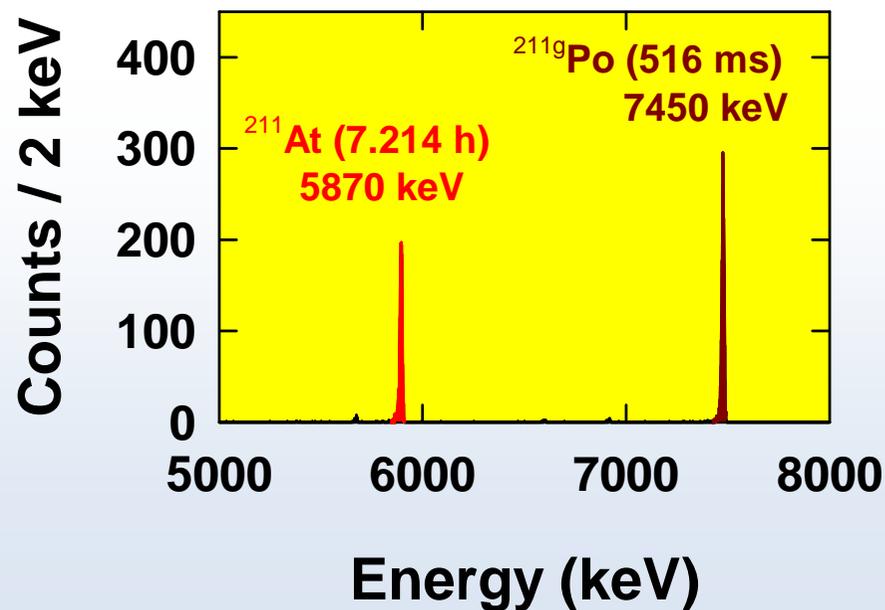
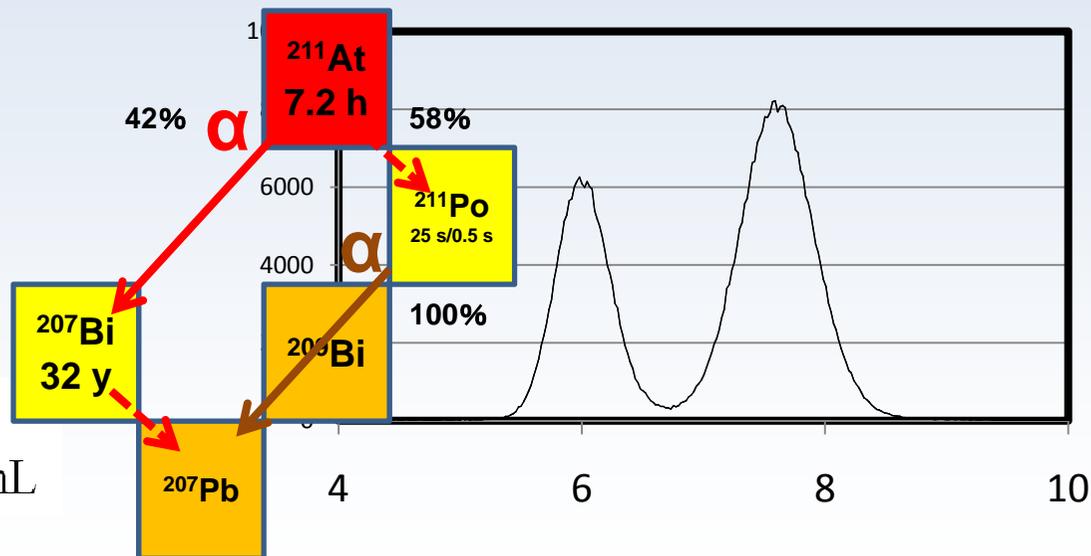
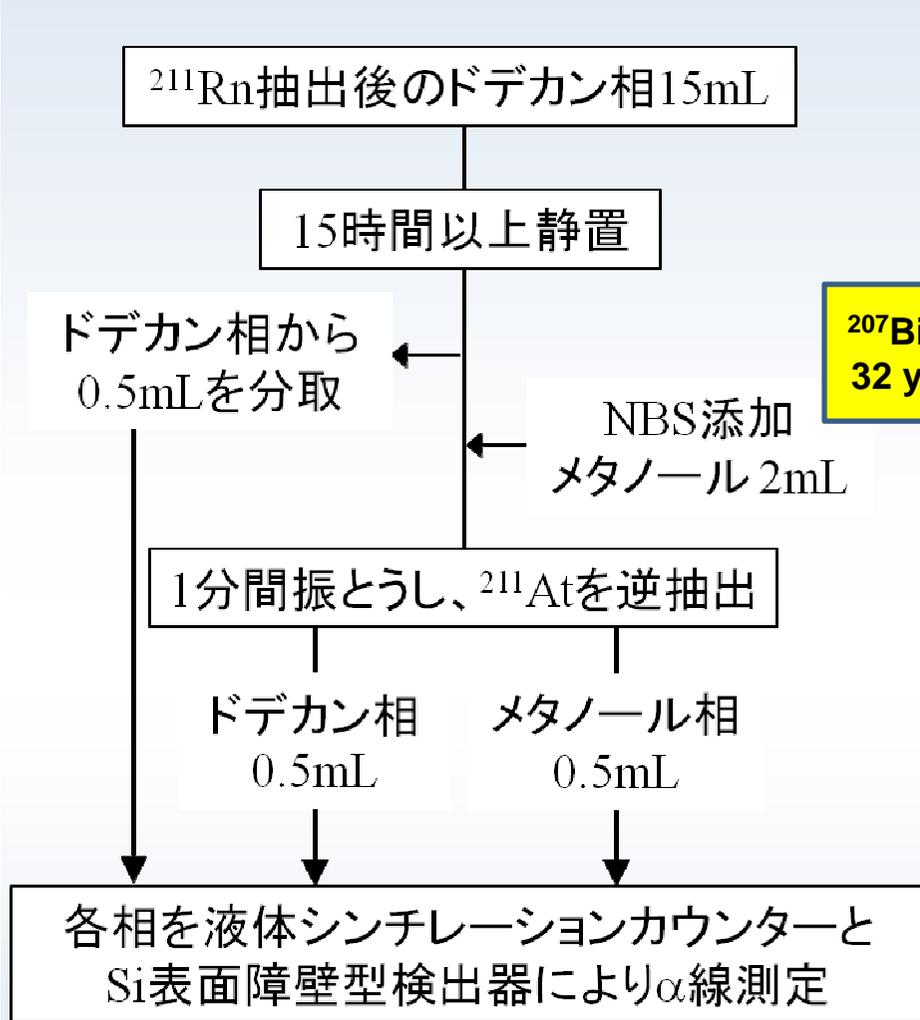
Bi溶解、 ^{211}Rn 分離



^{211}Rn 分離 (γ 線スペクトロメトリー)

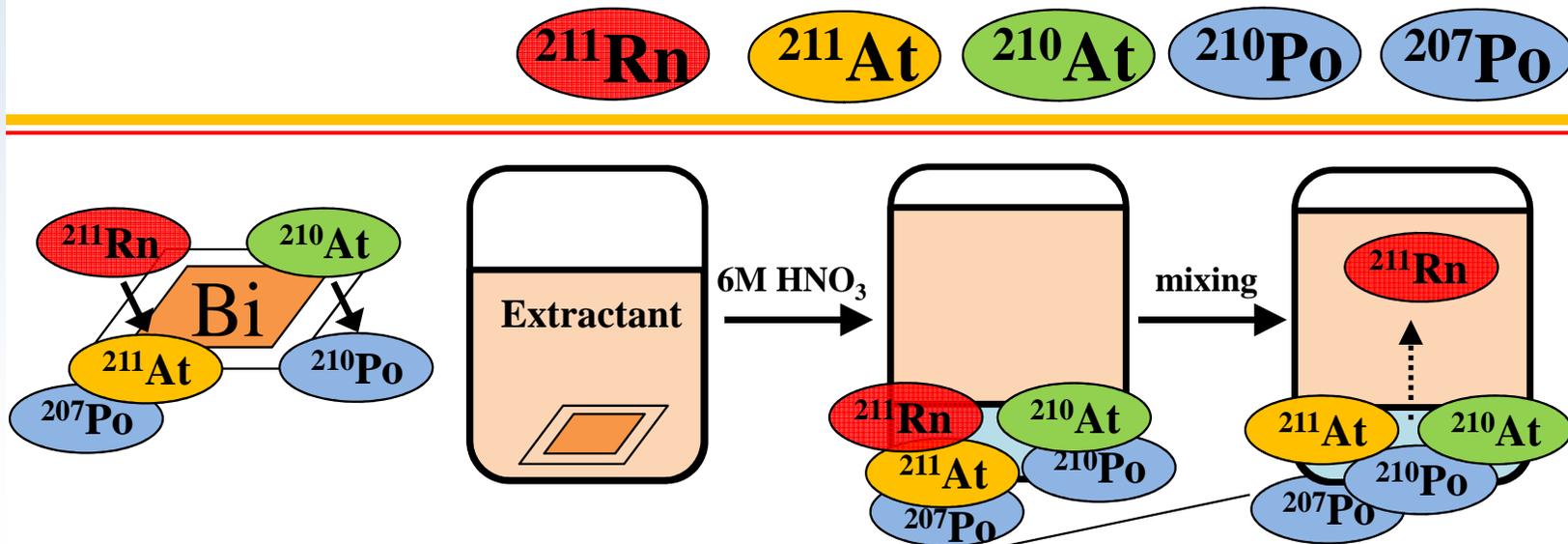


有機相からの ^{211}At 逆抽出



メタノール: 98%収率

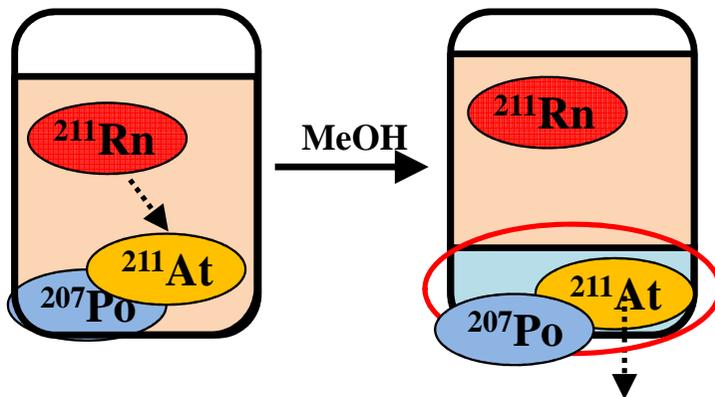
湿式分離のまとめ



Delivery to destination

Rn抽出率: >81%

問題点: 気相への移行



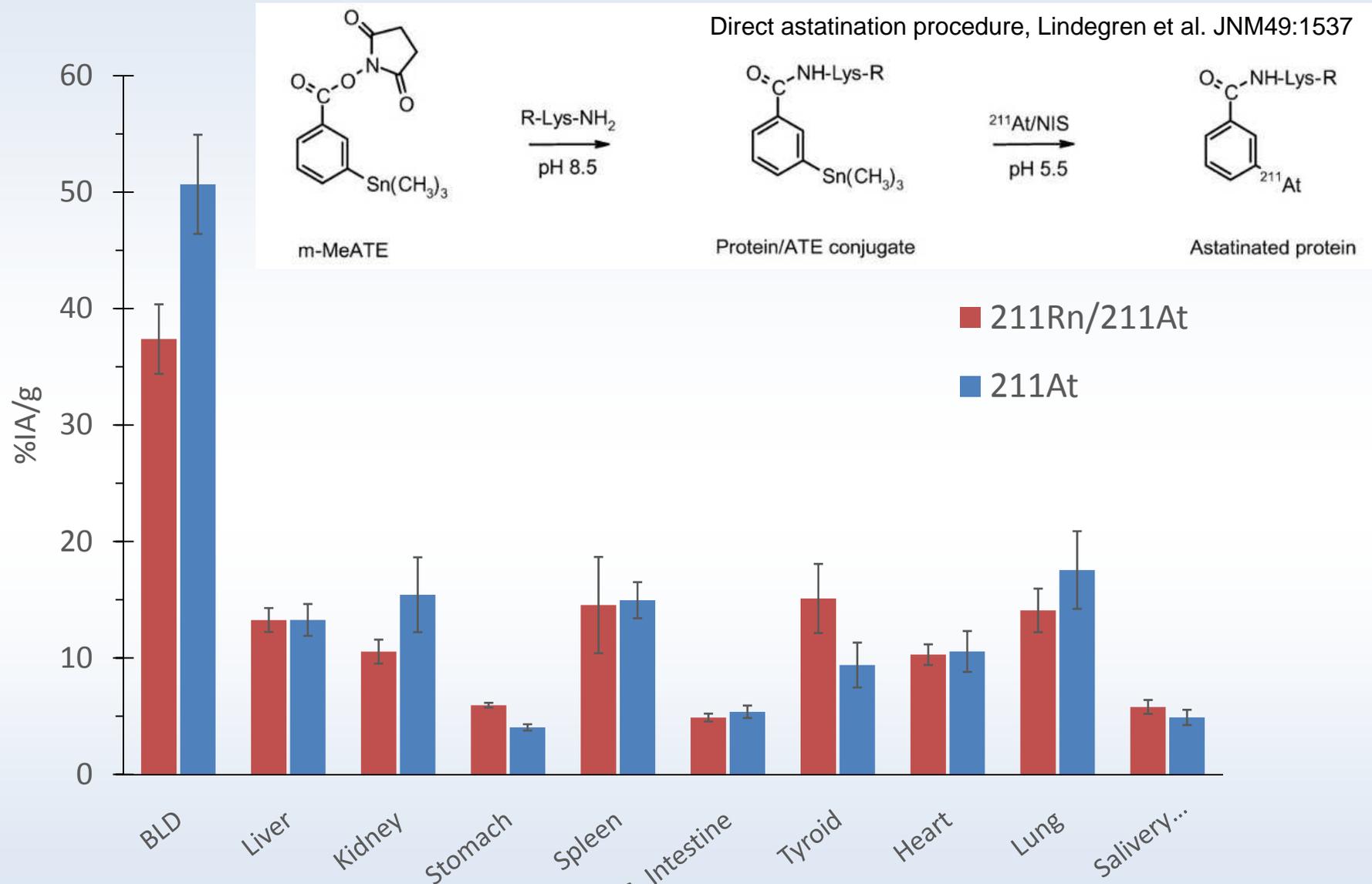
Labelling

鷺山ら、第54回日本核医学会学術総会(2014)

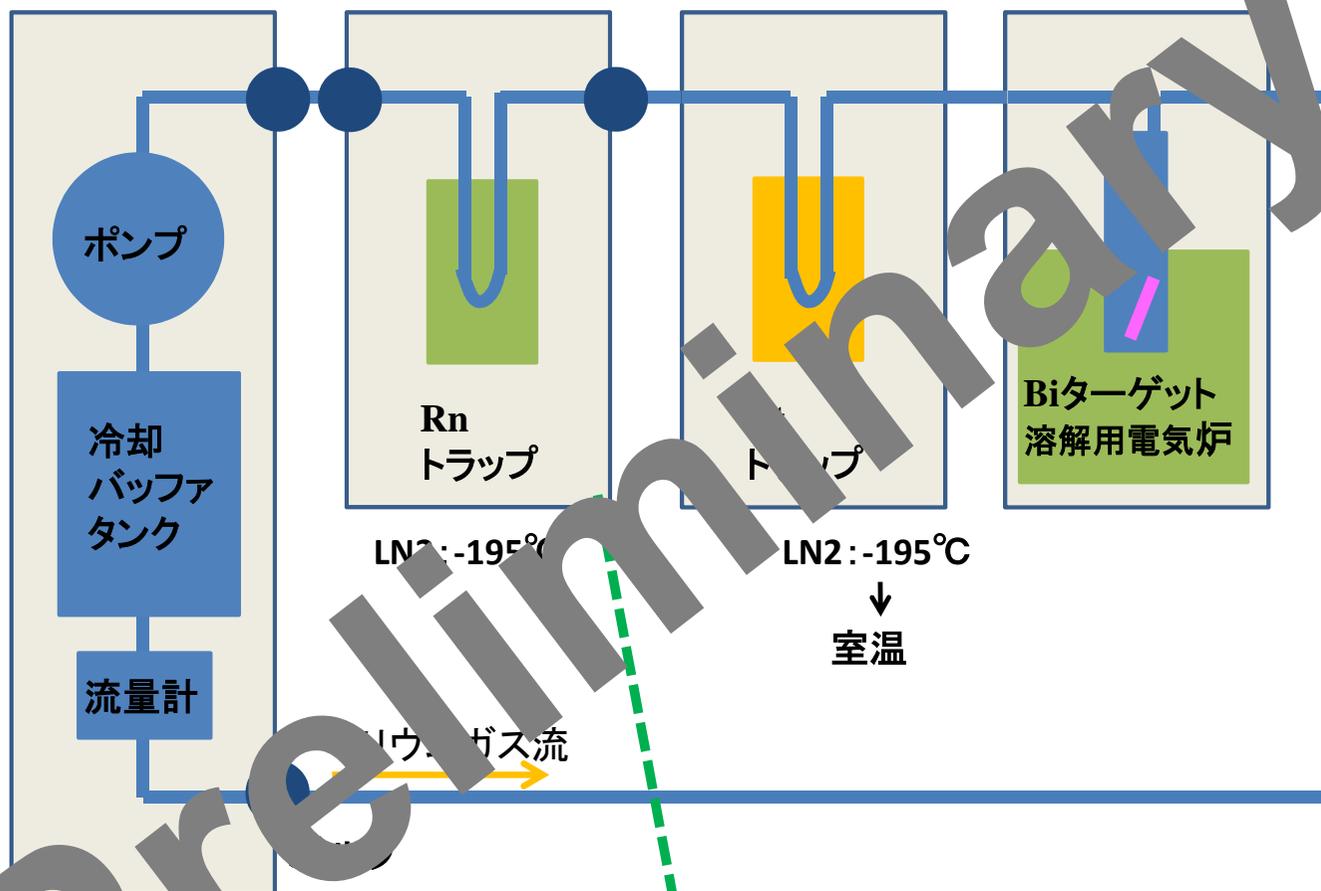
At逆抽出率: 98% メタノール



Biodistribution of ^{211}At -trastuzumab 1h post-injection



乾式分離

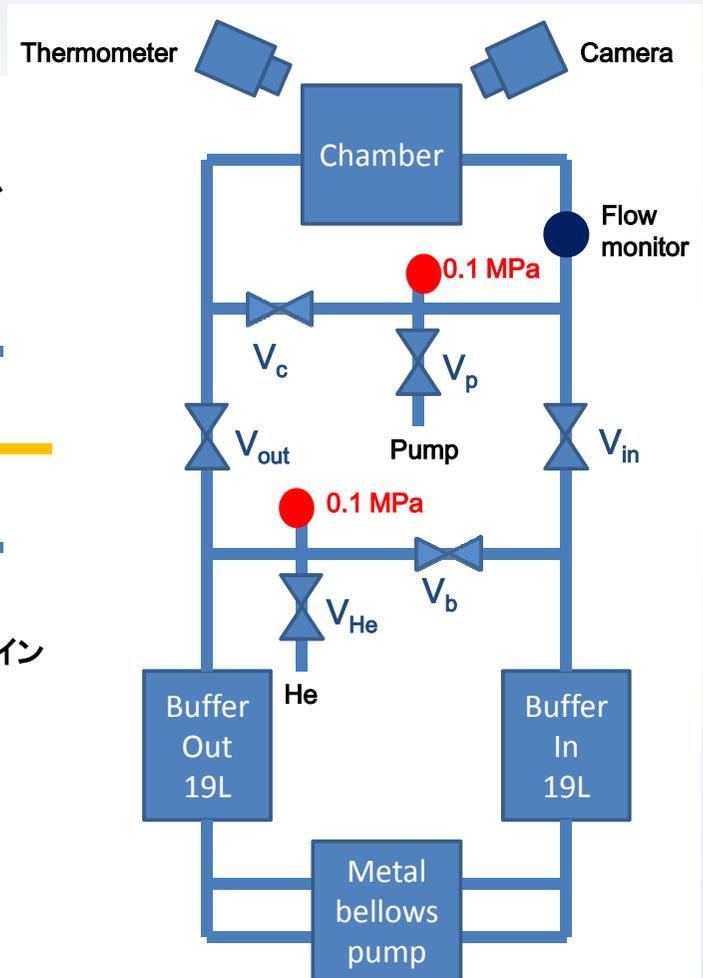
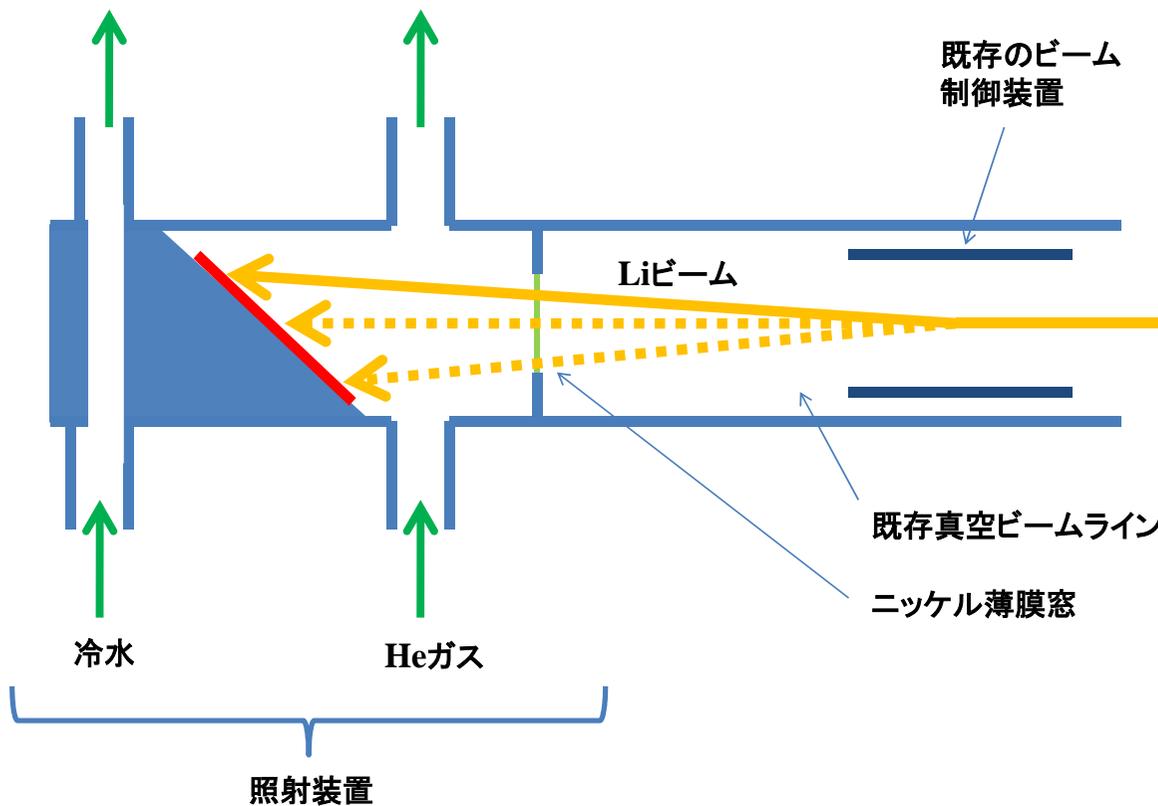


Rn-At
ジェネレータ

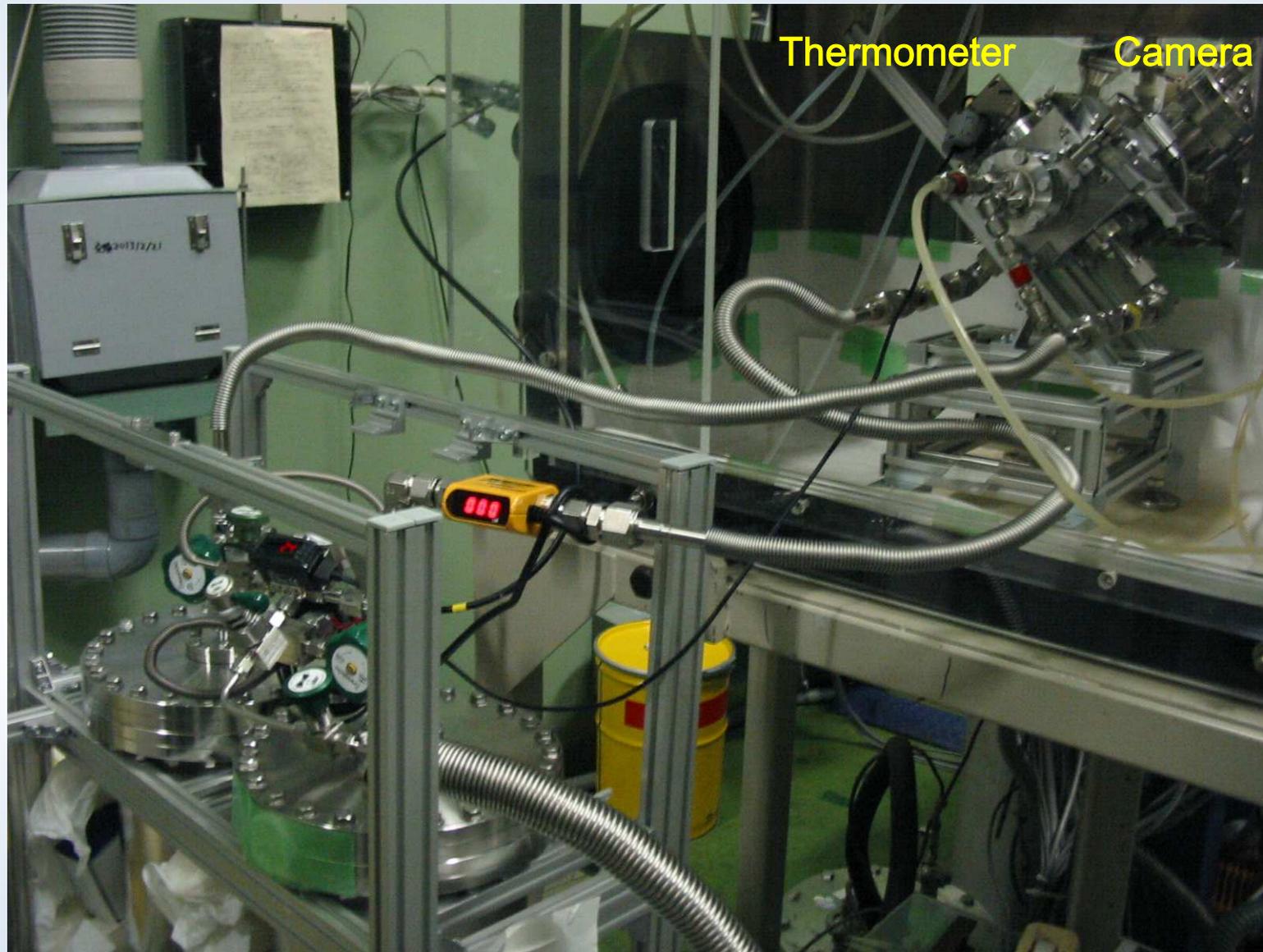
回収率: 15-43%

照射装置開発

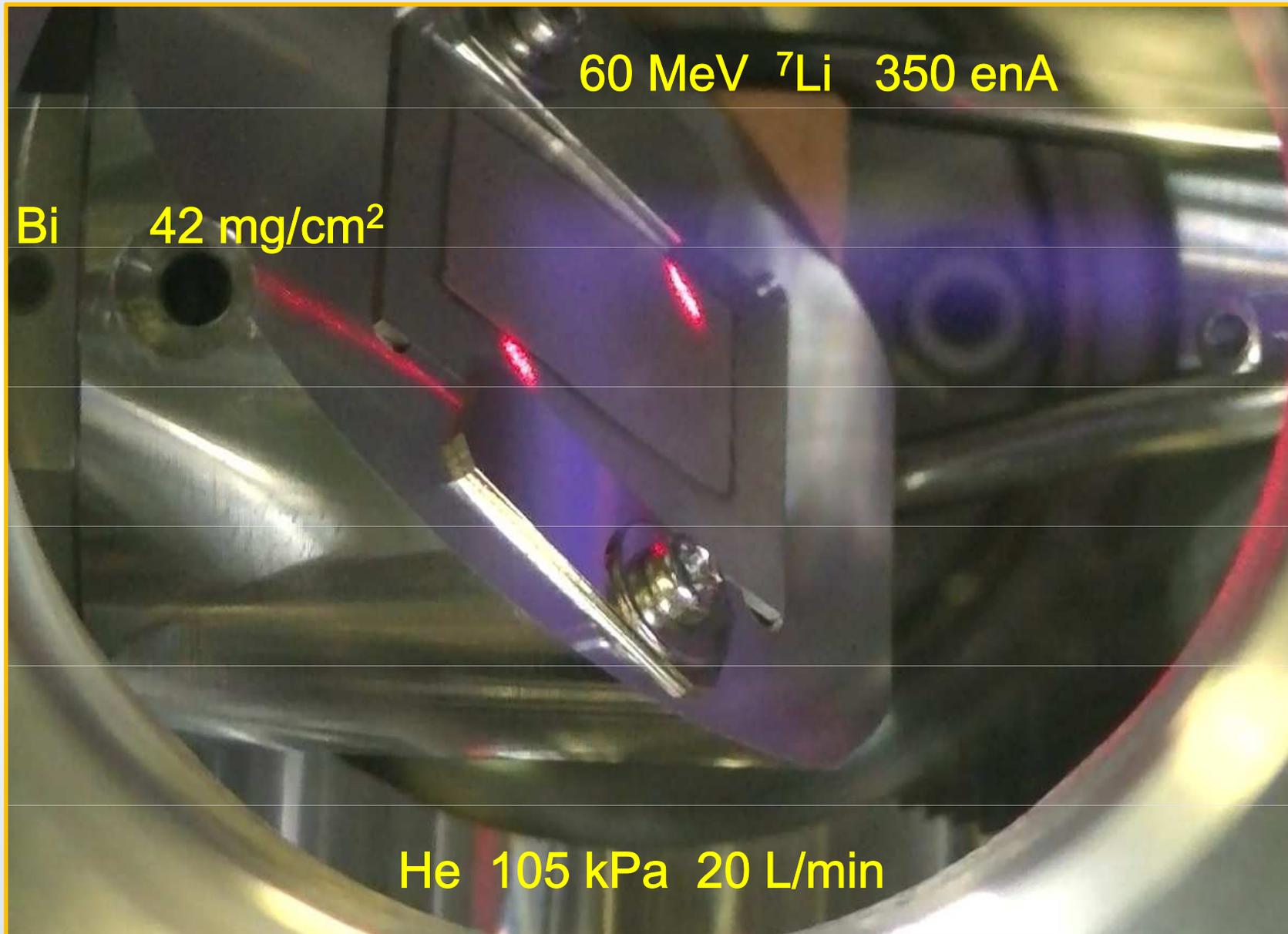
目的: 大量合成、厚いターゲット、大強度ビーム
 金属ビスマス: 融点 271°C 、低熱伝動性
 水 & He 高冷却効率、モニター



照射装置開発

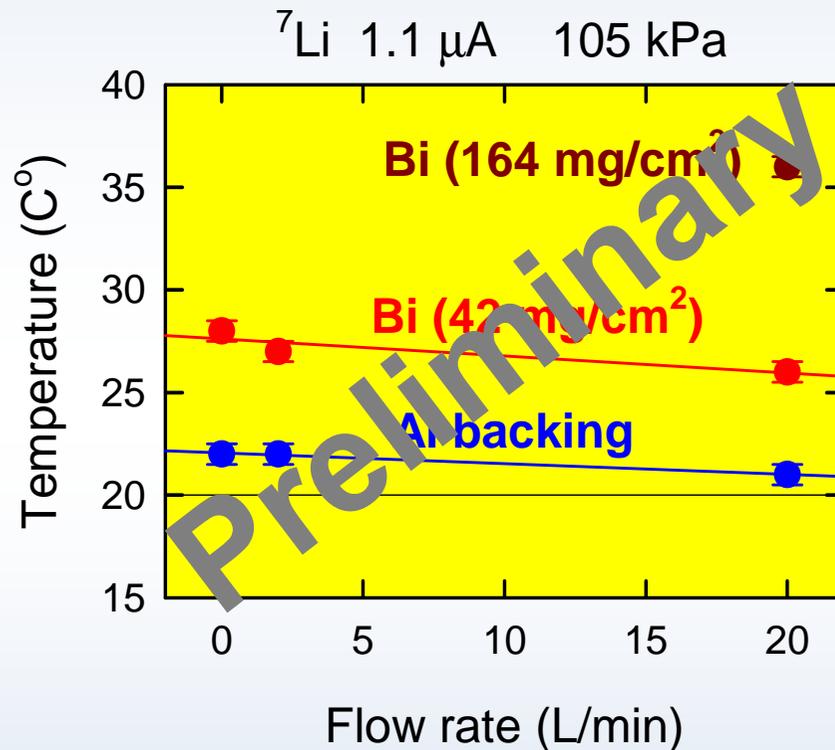


照射装置開発

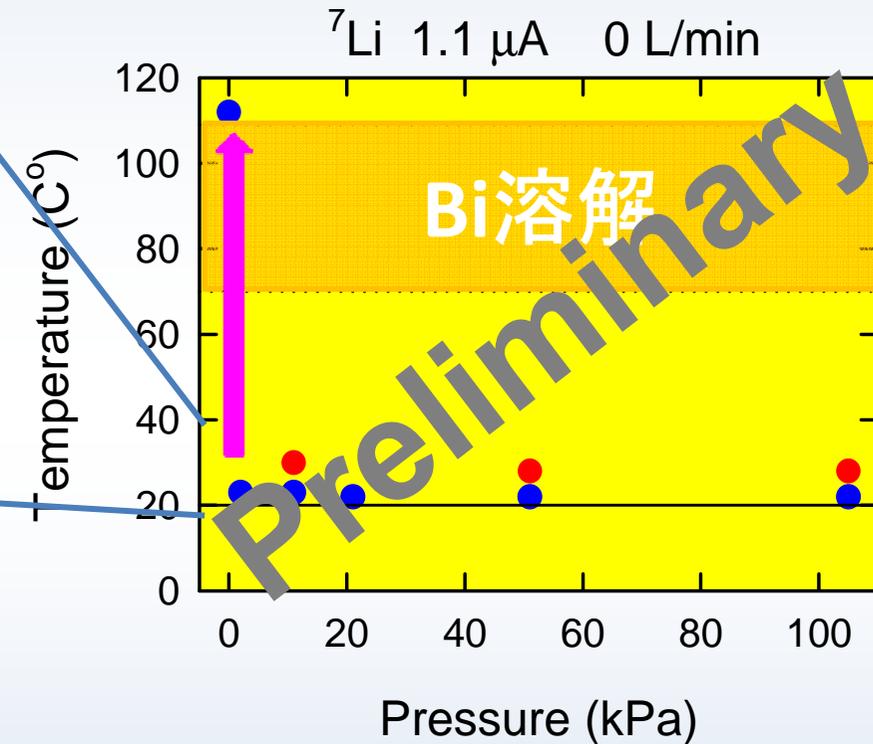


照射装置開発

冷却効果の流量依存性



圧力依存性



Heガスの冷却効果が需要

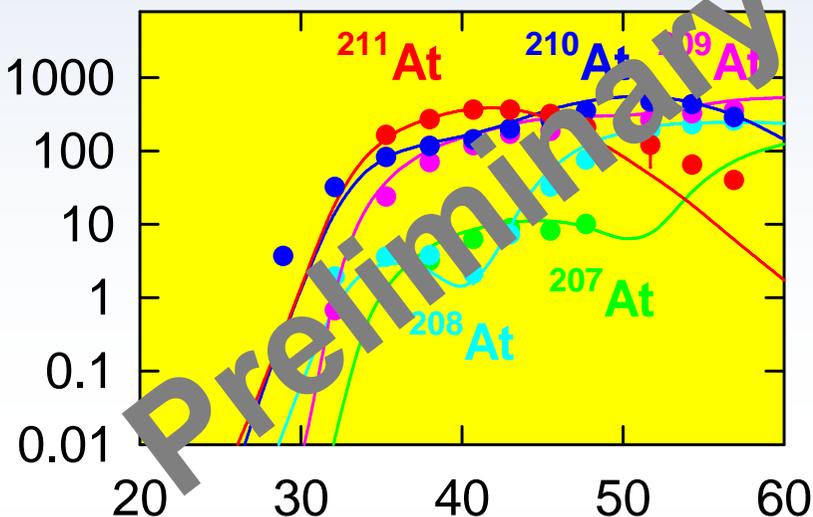


At, I製造(励起関数、トレーサー利用)

- ${}^7\text{Li} + \text{natPb}, \text{natSn}, ({}^{209}\text{Bi})$
 - 励起関数測定
 - 製造の基礎基盤となる核データの取得
 - 簡易蒸留化学分離法の開発
 - 標識薬剤合成の研究
 - 薄層クロマトグラフィー(TLC)による化学種分析
 - 標識薬剤合成のための知見
 - 標識化合物の合成研究例
 - トレーサーの有用性

励起関数(At)

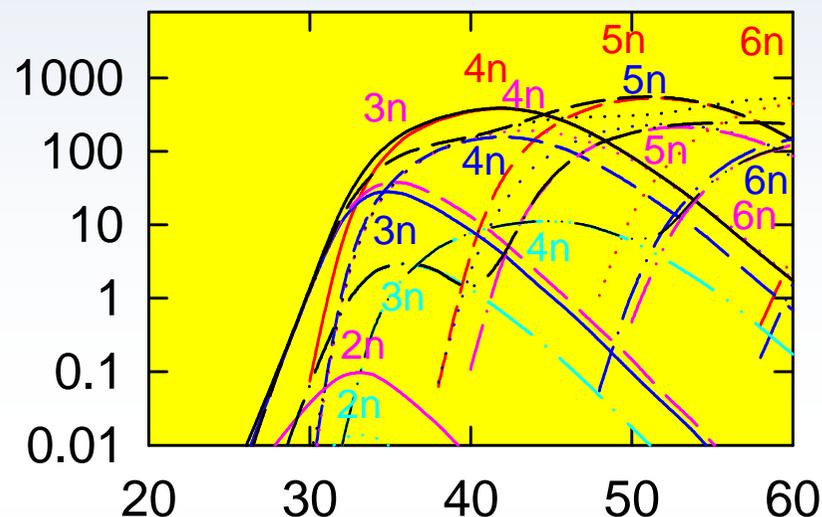
Cross section (mb)



Incident energy (MeV)

^{204}Pb	1.4%	^{207}Pb	22.1%
^{206}Pb	24.1%	^{208}Pb	52.4%

Cross section (mb)



Incident energy (MeV)

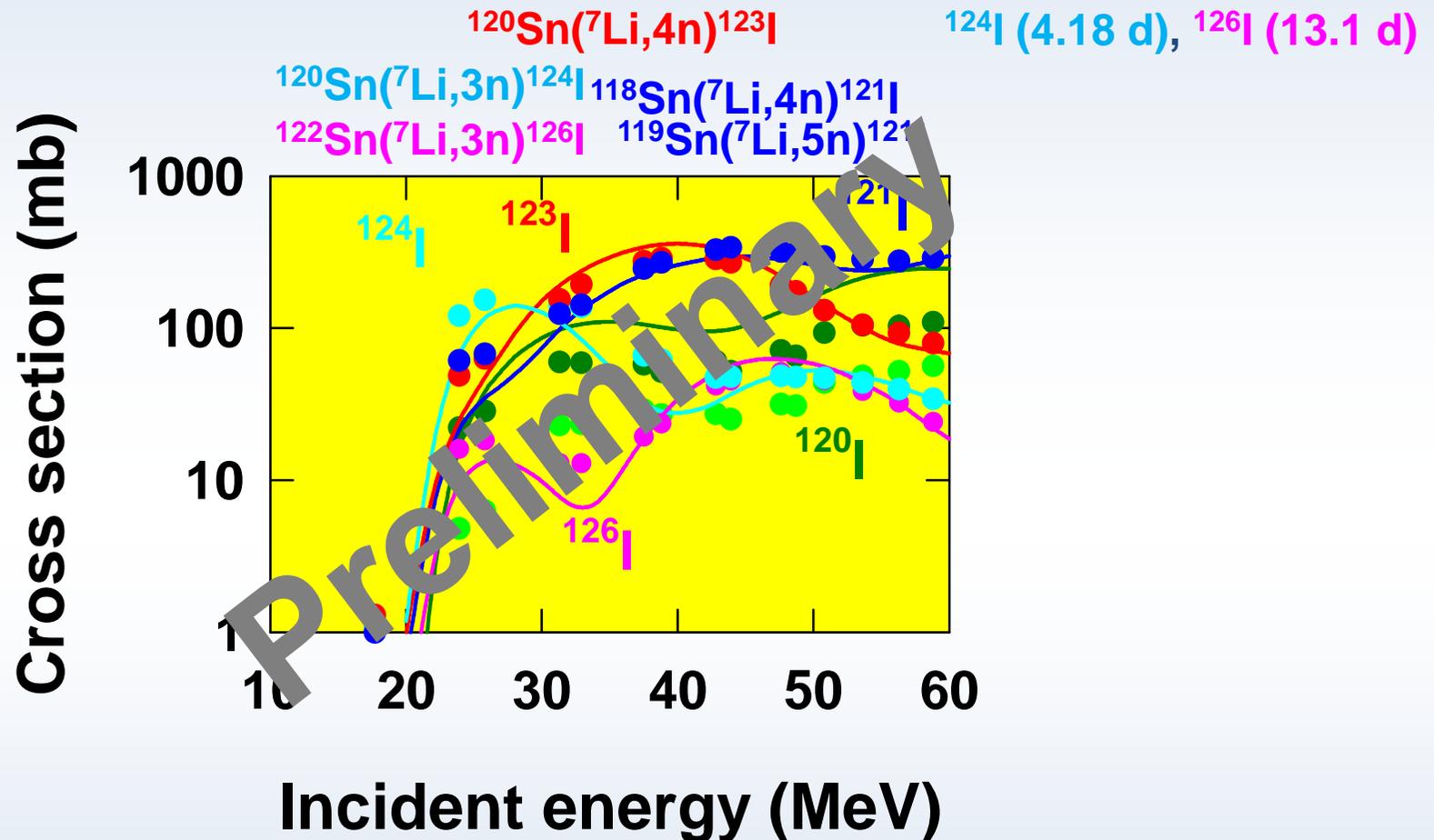
統計模型計算(HIVAP)が実験データをよく再現する。

^{211}At (7.2 h)は、主に $^{208}\text{Pb}(^7\text{Li},4n)^{211}\text{At}$ 反応により生成する。

ガンマ線放出核種 ^{210}At (8.1 h)、 ^{209}At (5.4 h)を生成する。

励起関数 (I)

^{116}Sn 14.7%, ^{117}Sn 7.7%, ^{118}Sn 24.3%, ^{119}Sn 8.5%, ^{120}Sn 32.4%, ^{122}Sn 4.6%, ^{126}Sn 5.6%



統計模型計算(HIVAP)が実験データをよく再現する。
 ガンマ線放出核種 ^{123}I (13.1 h)、 ^{121}I (2.12 h)を生成する。



簡易蒸留化学分離法の開発

- 従来の蒸留
 - 電気炉 + He気流 + コールドトラップ



鷲山ら、第54回日本核医学会学術総会(2014)

簡易蒸留

- 簡易
- 迅速
- 高純度
- 高收率

試験管: $\phi 18 \times 180$ mm

120 mm

シール

電気炉
650°C

1. Put sample
2. Fill N₂ & Seal
3. Heat for 20 min
4. Cool test tube
5. Take sample
6. Rinse with 1.8 ml EtOH

簡易



50 min 迅速

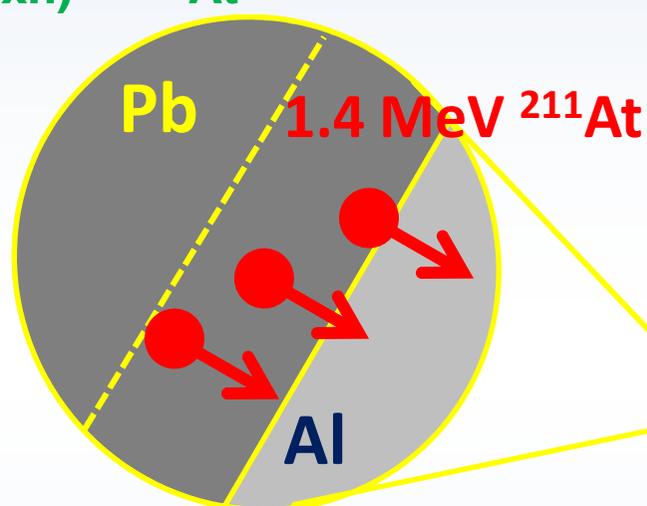


Atの乾式蒸留化学分離

乾式蒸留後、試験管を1.8 mlのエタノール、水、ジイソピルエーテルで無担体Atを洗いだす。

高収率

$\text{natPb}(^7\text{Li}, \text{xn})^{207-211}\text{At}$



$160 \mu\text{g}/\text{cm}^2 = 0.21 \mu\text{m}$

5%

全回収率

80%

81%

65% エタノール、水

I: ~3%

31%

25%

ジイソプロピルエーテル

15%

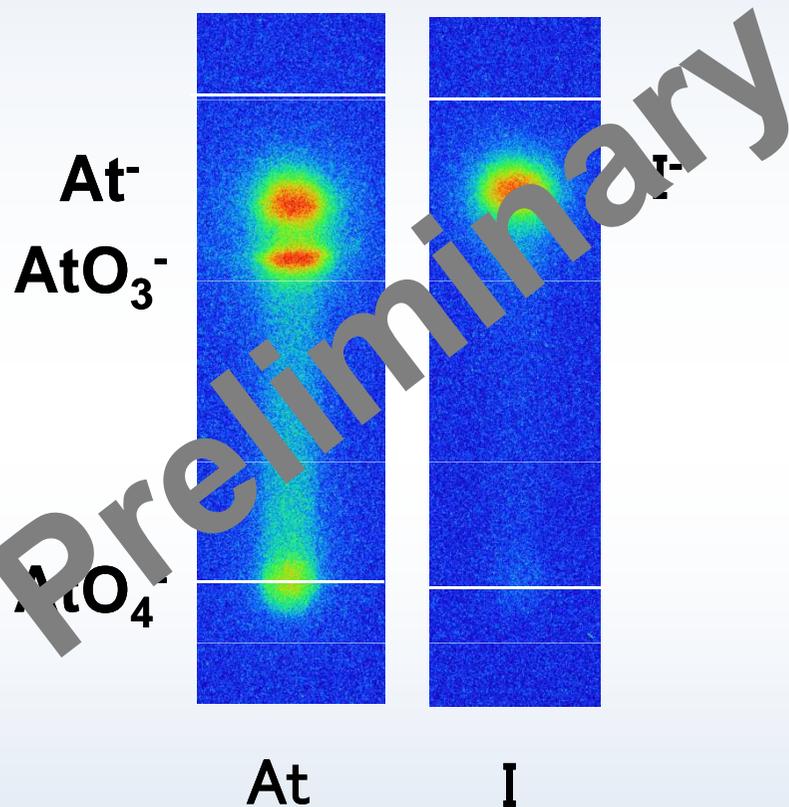
高純度

薄層クロマトグラフィー(TLC)による化学種分析



薄層クロマトグラフィーによる化学種分析

無担体At, Iの化学



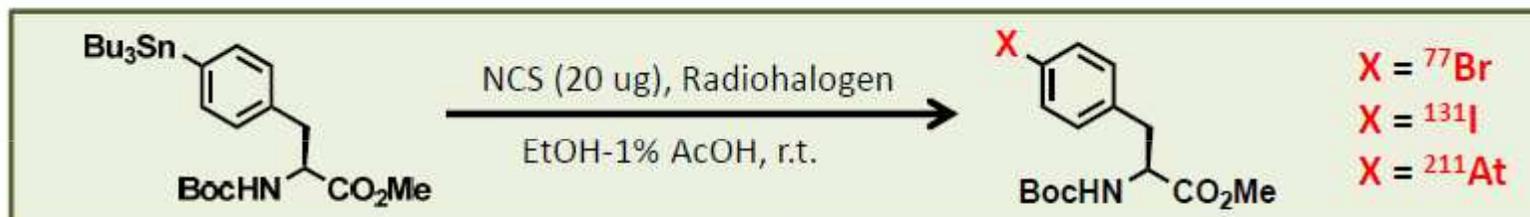
10^9

10^{-15} M

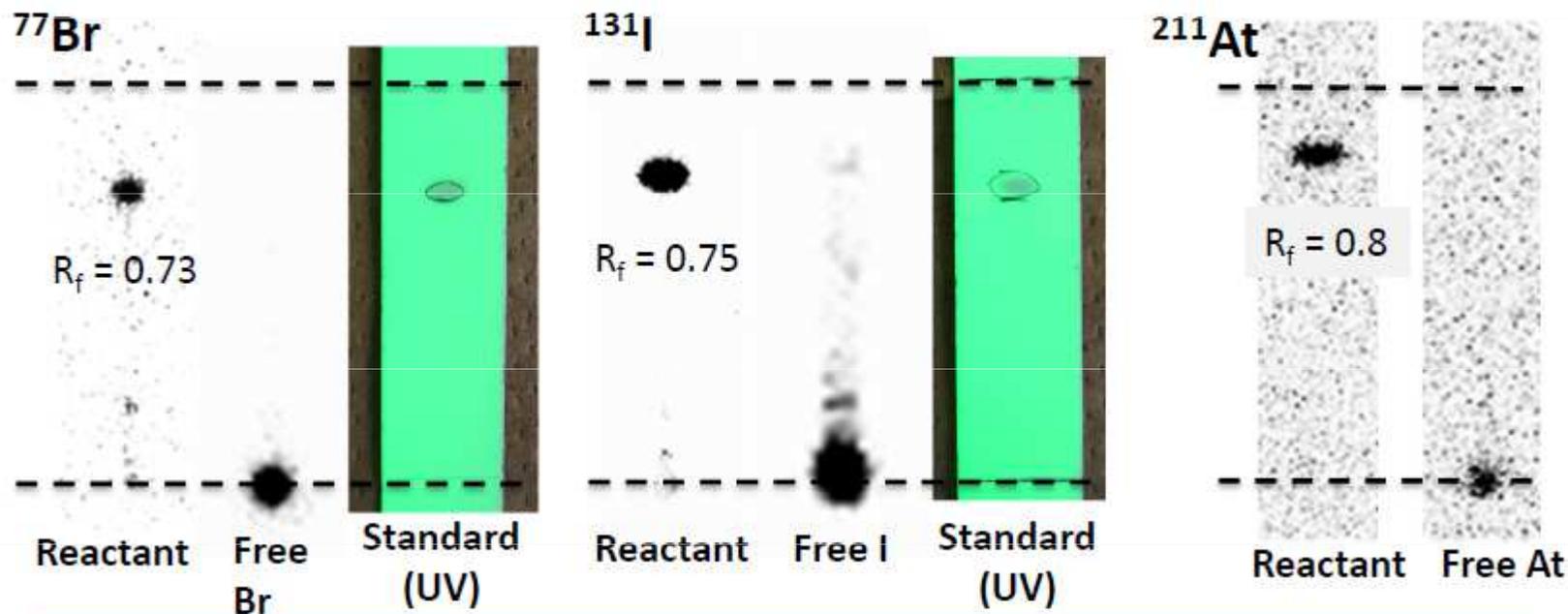
TLC: SiO₂, H₂O/MeOH=1/1
イメージングプレート



Radiohalogenation of Amino acids



TLC analysis of the reactant imaged by BAS (TLC:SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 20/1)

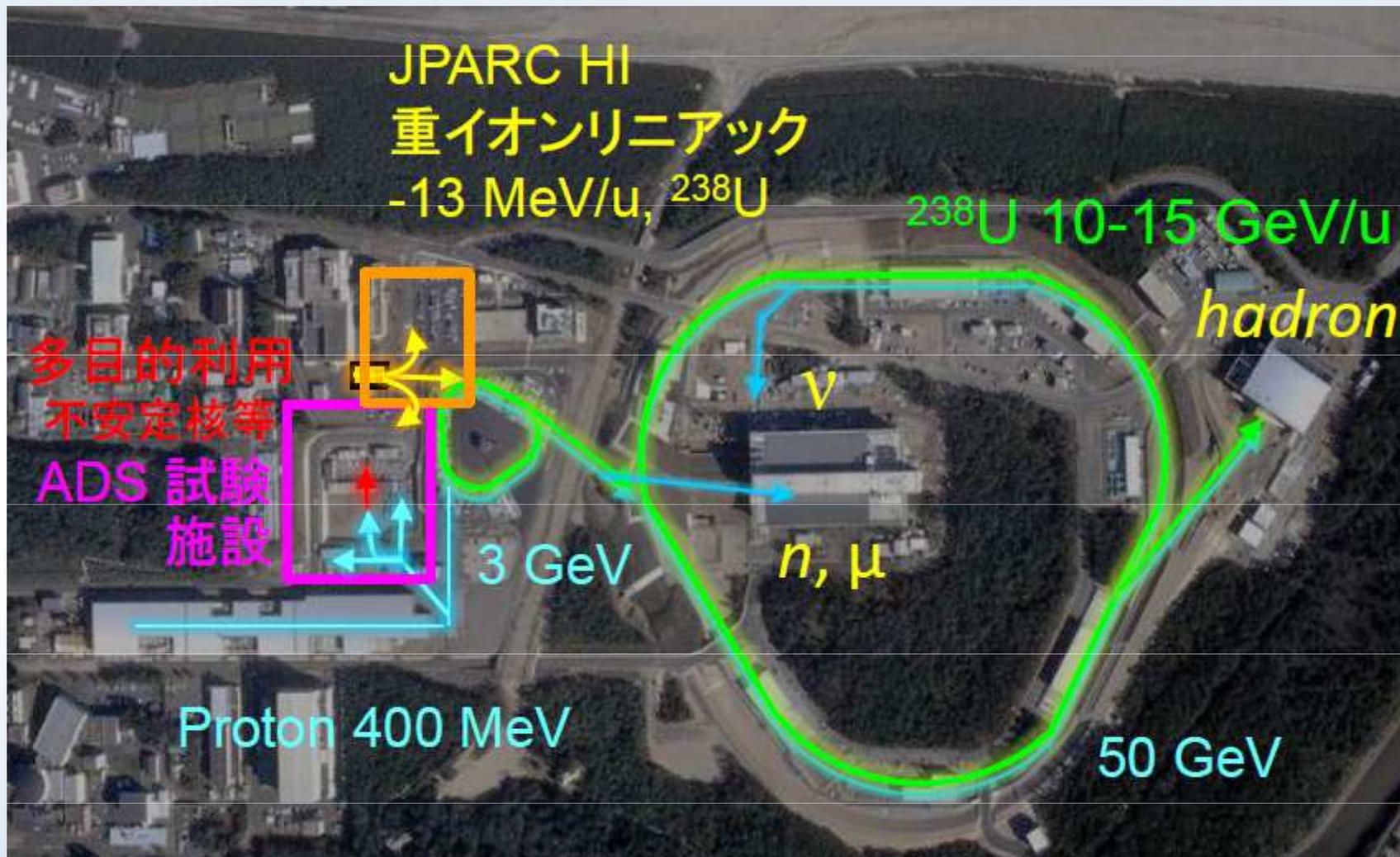


Compound	X = ⁷⁷ Br	X = ¹³¹ I	X = ²¹¹ At
RCY	77.1%	>97%	>97%

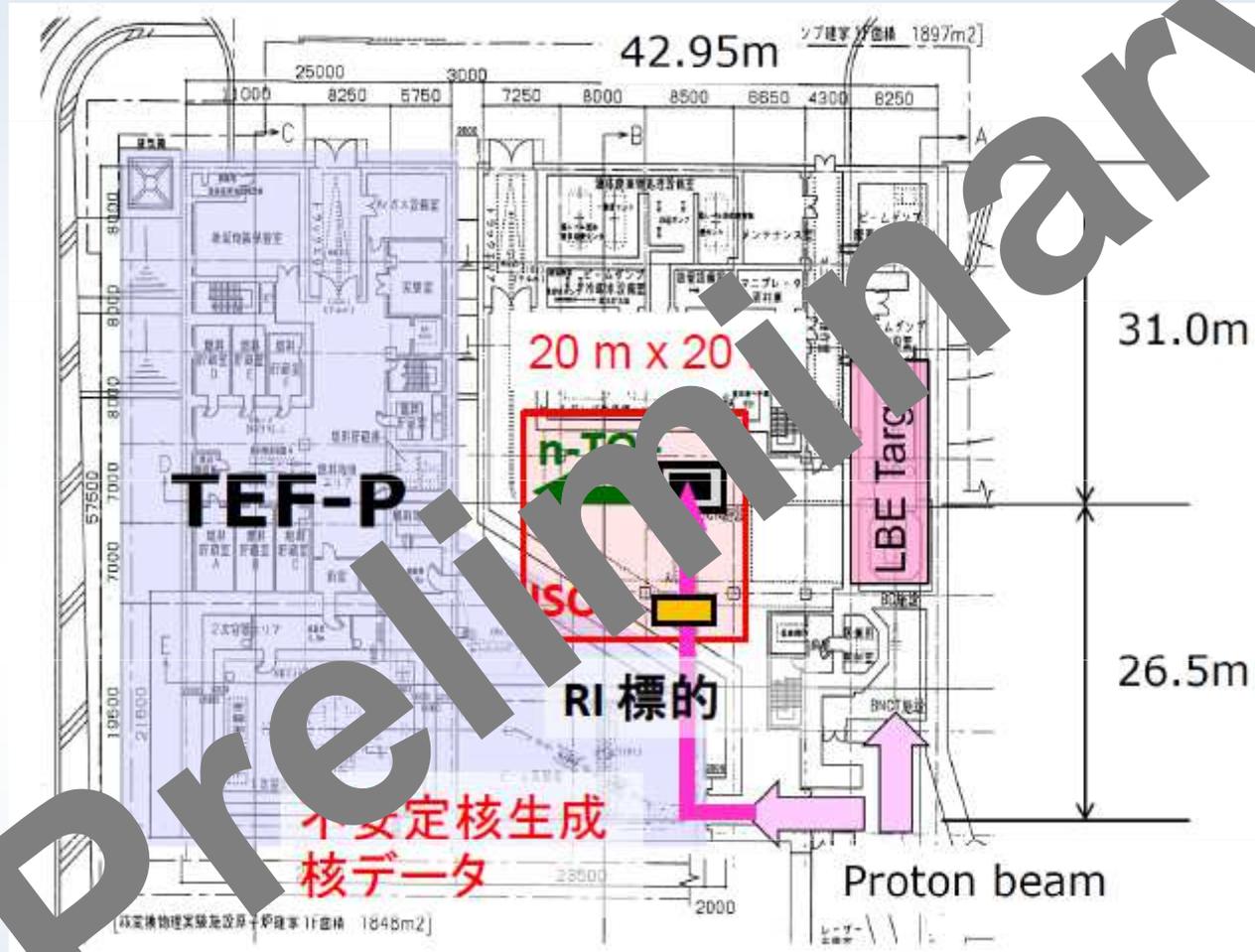
まとめと今後、将来計画

- $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータプロジェクト
- $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ ジェネレータ開発基礎実験
 - 湿式化学分離(金沢) $\sim 80\%$ Rn気化損失
 - 乾式化学分離(JAEA) $< 43\%$ 効率向上
- 低融点金属Bi用照射装置開発
 - Heガスの冷却効果が重要
- ^7Li イオンビームを用いたAt, Iの製造と利用
 - $^7\text{Li} + \text{natPb}$ 、 $^7\text{Li} + \text{natSn}$
 - 励起関数測定(核データ)
 - 簡易乾式蒸留化学分離法の開発
 - TLC化学種分析: At^- , AtO_3^- , AtO_4^-
 - 標識化合物の合成
- 今後、将来の計画
 - 本格的な開発(問題点の改良)、Atトレーサー利用促進
 - J-PARC 第二期計画TEF施設での核破砕による α 放射体の製造

J-PARC TEF施設



J-PARC TEF施設



400 MeV p 照射場での核破砕反応による α 放射性同位体(^{225}Ac , ^{211}At)の合成

共同研究者

- 原子力機構・先端基礎研究センター
 - 西中一郎、牧井宏之、豊島厚史
- 金沢大・理工
 - 横山明彦、前田英太、谷口拓海、村上拳冬、山田記大
- 金沢大・医薬保健
 - 鷺山幸信、天野良平

- 原子力機構・量子ビーム応用センター
 - 渡邊茂樹、鈴木博元、石岡典子、橋本和幸
- 原子力機構・原子力基礎工学研究センター
 - ...