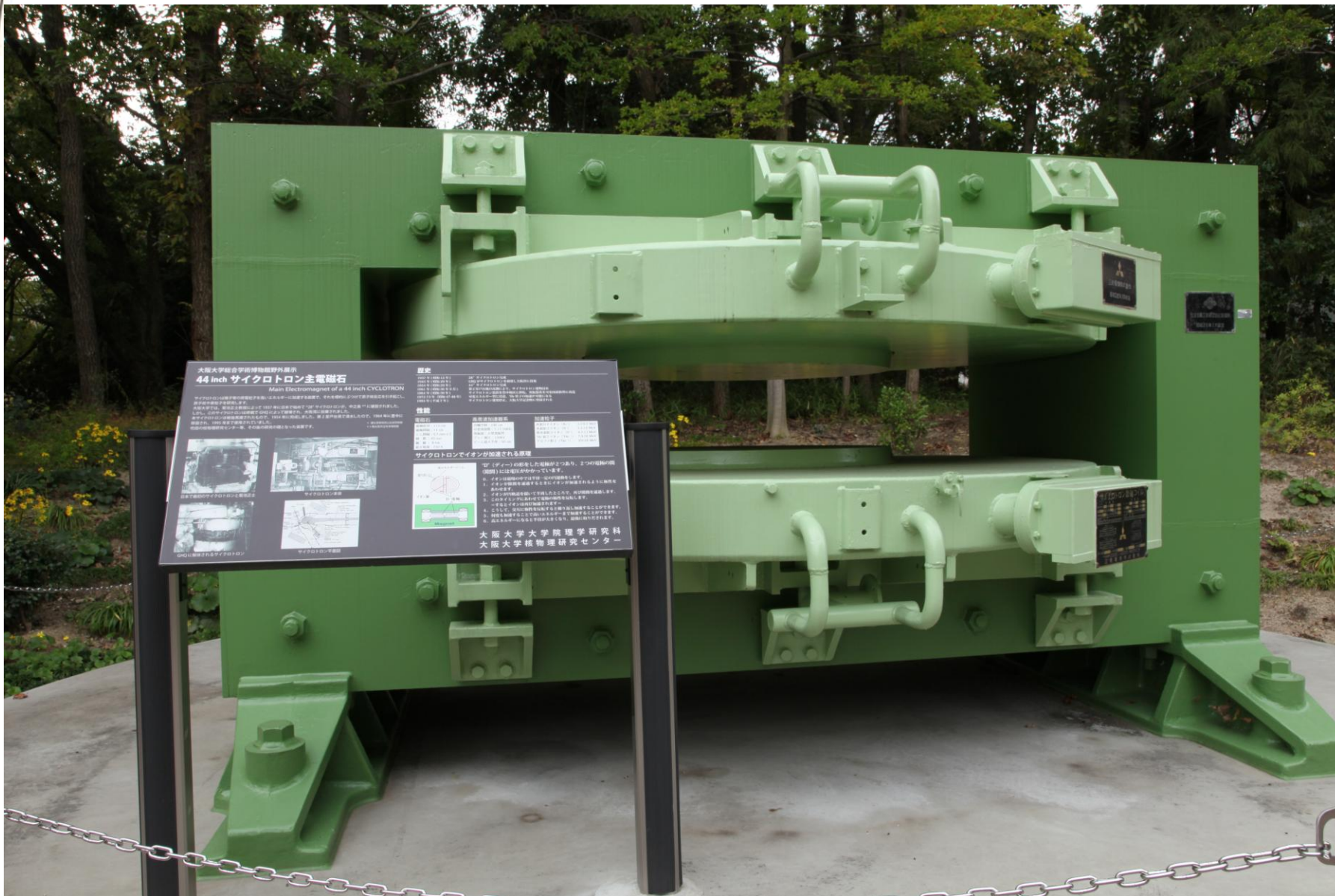


Theragnosis (Therapy + Diagnosis) を目的とするRadioisotopesの製造

大阪大学大学院理学研究科
高橋成人

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-11日

かって原子核実験施設で稼働していたサイクロトロンも今ではモニュメントとして展示されています（このサイクロトロンにてAtが造られた）



大阪大学総合学術博物館野外展示

44 inch サイクロトロン主電磁石

Main Electromagnet of a 44 inch CYCLOTRON

サイクロトロンは陽子等の荷電粒子を高いエネルギーに加速する装置で、それを標的にぶつけて原子核反応を引き起こし、原子核や素粒子を研究します。

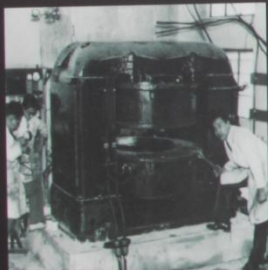
大阪大学では、菊池正士教授によって1937年に日本で始めて*28"サイクロトロンが、中之島**に建設されました。

しかし、このサイクロトロンは終戦でGHQによって破壊され、大阪湾に投棄されました。

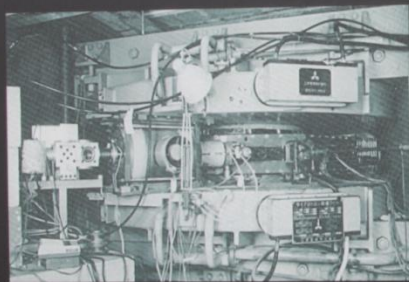
本サイクロトロンは戦後再建されたもので、1954年に完成しました。第2室戸台風で浸水したので、1964年に豊中に移設され、1995年まで使用されていました。

吹田の核物理研究センター等、その後の研究の礎となった装置です。

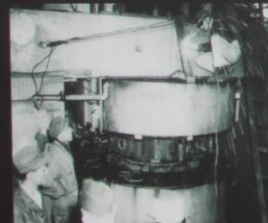
* 理化学研究所とほぼ同時期
** 現大阪市立科学博物館



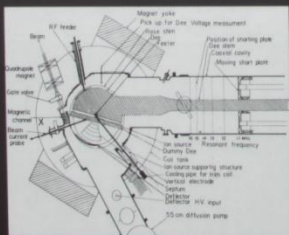
日本で最初のサイクロトロンと菊池正士



サイクロトロン本体



GHQに解体されるサイクロトロン



サイクロトロン平面図

歴史

1937年(昭和12年)
1945年(昭和20年)
1954年(昭和29年)
1961年(昭和36年9月)
1964年(昭和39年)
1972-73年(昭和47-48年)
1995年(平成7年)

28"サイクロトロン完成
GHQがサイクロトロンを破壊し大阪湾に投棄
44"サイクロトロン完成
第2室戸台風の高潮により、サイクロトロン建物浸水
サイクロトロン装置を豊中地区に移転、発振器系を可変周波数型に改造
可変エネルギー型に改造、³He粒子の加速が可能になる
サイクロトロン使用停止、大阪大学記念物に登録される

性能

電磁石

磁極直径: 112 cm
磁極間隔: 14 cm
シム間隔: 6.5 mm x 2
純鉄: 45 ton
銅線: 8 ton
最大電流: 250 A

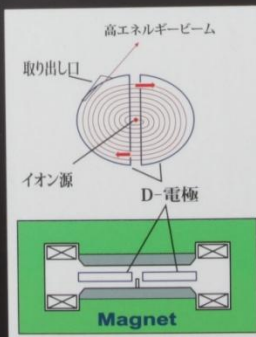
高周波加速器系

共軸空洞: 100 cm
可変周波数: 7-17.5 MHz
発振器: 大型発振管
ディー電圧: 130 kV
ビーム最大半径: 50 cm

加速粒子

水素分子イオン (H ₂ ⁺)	2.2-6.5 MeV
水素原子イオン (H ⁺)	2.2-10 MeV
重水素原子イオン (D ⁺)	4.5-13 MeV
³ He原子イオン (³ He ⁺⁺)	7.0-26 MeV
アルファ粒子 (⁴ He ⁺⁺)	9.0-26 MeV

サイクロトロンでイオンが加速される原理



“D” (ディー) の形をした電極が2つあり、2つの電極の間(隙間)には電圧がかかっています。

0. イオンは磁場の中では半径一定の円運動をします。
1. イオンが隙間を通過するときにイオンが加速されるように極性をあわせませす。
2. イオンが円軌道を描いて半周したところで、再び隙間を通過します。
3. このタイミングにあわせて電極の極性を反転します。
=するとイオンは再び加速されます=
4. こうして、交互に極性を反転すると繰り返し加速することができます。
5. 何度も加速することで高いエネルギーまで加速することができます。
6. 高エネルギーになると半径が大きくなり、最後に取りだされます。

大阪大学大学院理学研究科
大阪大学核物理研究センター



Episode 1

Basic Studies of Astatine Chemistry

Naruto Takahashi*

Dept. of Chem., Grad. School of Sci., Osaka Univ.

- Astatine is the heaviest element in the halogens.
- Astatine has no stable isotopes. They are short-lived isotopes and even the longest half-lives is 8.1 hours.
- The At-211 and At-210 can be produced by a cyclotron.
- Generally, the chemical properties of astatine are similar to iodine, but in partly they are different from iodine.
- Astatine is useful element for nuclear medicine.

*E-mail: naruto@chem.sci.osaka-u.ac.jp



Chemical properties of astatine

1) The boiling point of astatine is lower than the extrapolated value from the other halogens.

2) The chemical form of astatine is diatomic molecule same as the other halogens.

3) The reactions of astatine with organic solvents are induced by the radioactive decay.



Production

○ **Nuclear reaction:** $^{209}\text{Bi}(\alpha, xn)^{213-x}\text{At}$

$^{211}\text{At}(T_{1/2}=7.21 \text{ h})$

Decay mode: α (5.867 MeV) 41.7%
EC 58.3%

○ **Activity produced**

Target thickness: 10mg/cm²

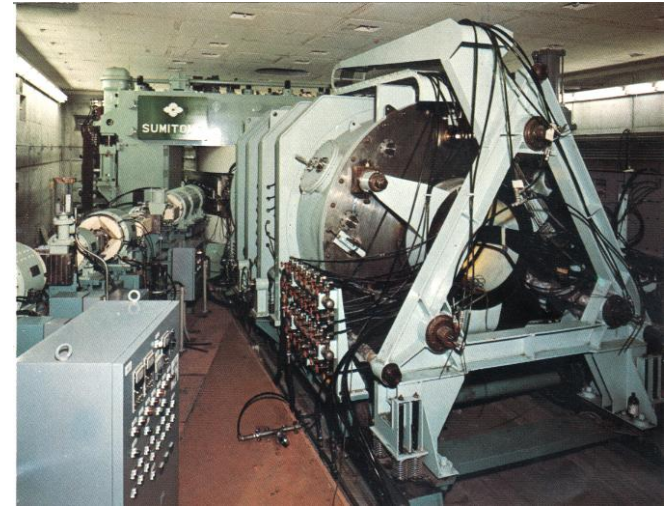
Beam energy: 30 MeV

current: 1 μA

Irradiation time: 8 h

Cross section: 0.9b

^{211}At activities: 40 MBq



AVF cyclotron at Osaka University

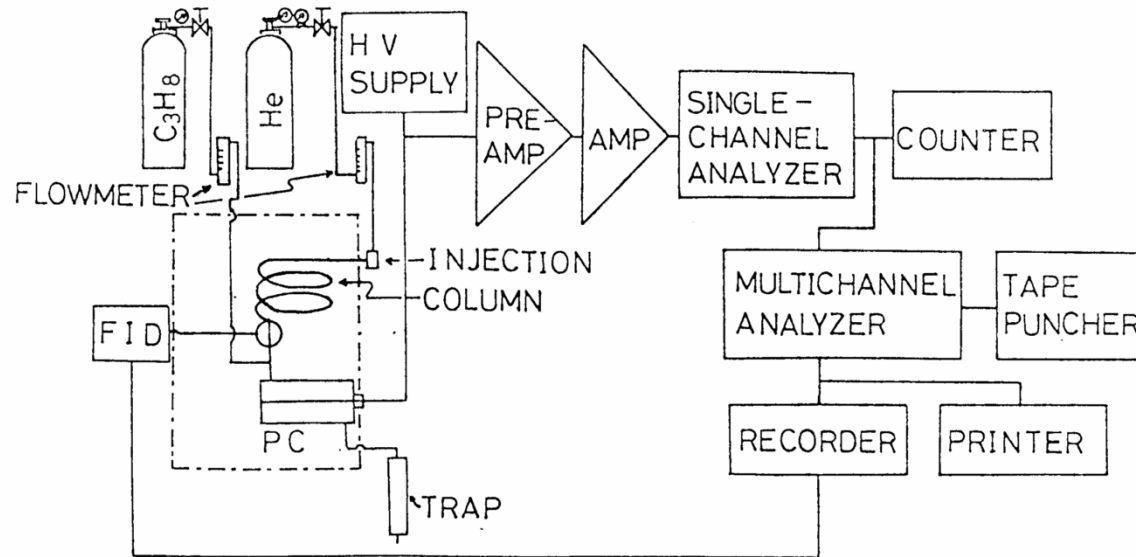


RI production port



Analysis

Astatine samples were analyzed by means of a radiogaschromatography.

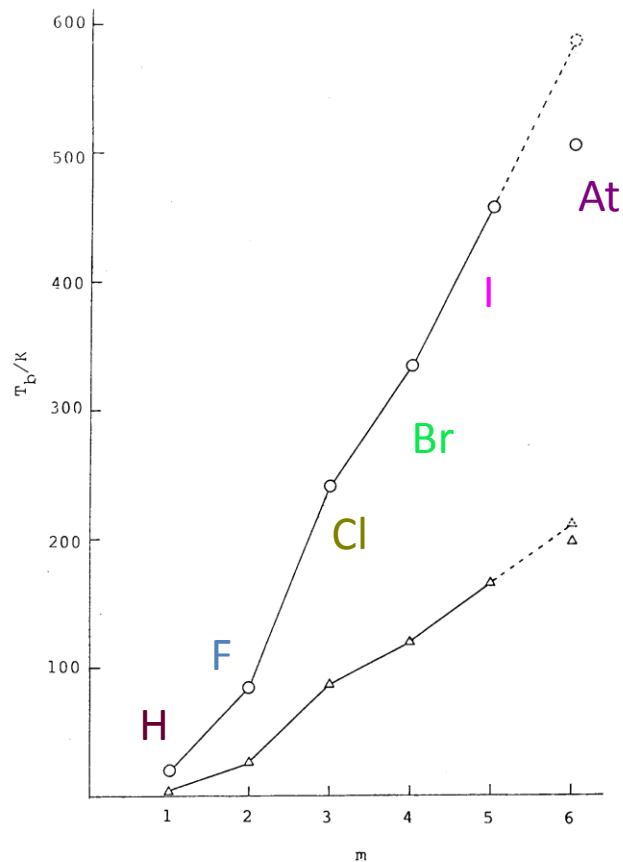


BLOCK DIAGRAM OF GAS RADIOCHROMATOGRAPHY



Results

1) Boiling points



Boiling points of halogen and rare gas

m	f	halogen			rare gas		
		z	T_b (K)		z	T_b (K)	
			calc.	expt.		calc.	expt.
1	0	1	20	20.28 ^{a)}	2	4	4.22 ^{a)}
2	-4.90	9	85	85.01 ^{a)}	10	27	27.10 ^{a)}
3	+2.50	17	239	238.55 ^{a)}	18	87	87.45 ^{a)}
4	-2.45	35	333	331.93 ^{a)}	36	120	120.85 ^{a)}
5	+2.00	53	457	457.5 ^{a)}	54	165	166.05 ^{a)}
6	-1.63	85	586	503 ^{b)}	86	210	198 ^{b)}
7	+1.55	117	720	-	118	257	-

a) Given in Ref. [IV-2].

b) Obtained in the present study.

Boiling points of halogens and rare gases
(linear scale).
O : halogen, Δ : rare gas.
Dashed lines indicate the extrapolation.

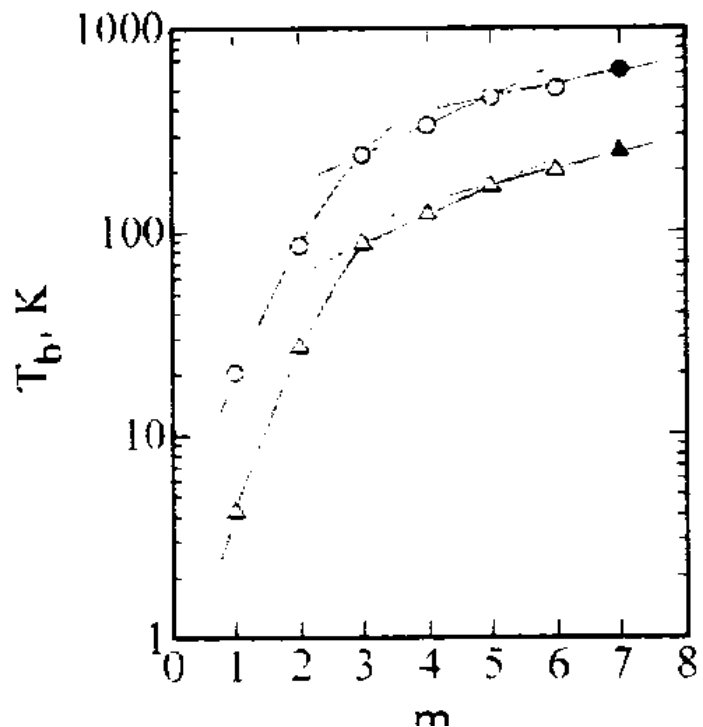


Table 1. Boiling points and Pauling's effective nuclear charges of halogens and rare gases

m	Element	Z-S	Halogens				Element	Z-S	Rare gases			
			calc.(a)	calc.(b)	calc.(c)	expt.			calc.(d)	calc.(e)	calc.(f)	expt.
1	H ₂	1	20				He	1.81	4			4.22 ⁶
2	F ₂	4.85	85				Ne	5.43	27			27.10 ⁶
3	Cl ₂	6.6	239	239			Ar	7.1	87	87		87.45 ⁶
4	Br ₂	8.9	333	331	333	331.93 ⁶	Kr	9.4	120	121	120	120.85 ⁶
5	I ₂	11.9	457	459	454	457.5 ⁶	Xe	12.2	165	166	167	166.05 ⁶
6	At ₂	13.2	586	635	506	503 ⁴	Rm	14	210	229	197	198 ⁵
7	117	16	720	880	618	-	118	17	257	316	247	-

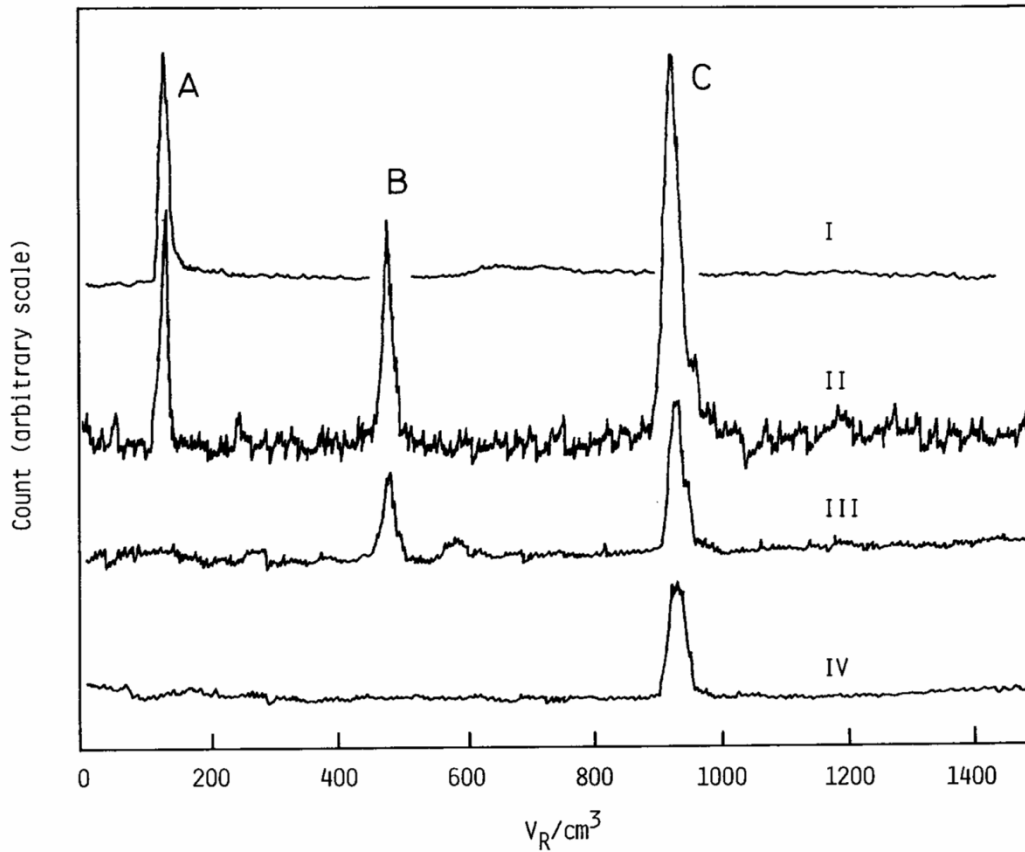
The calc.(a), (b), (c), (d), (e) and (f) are obtained from the Eqs (4), (5), (7), (1), (6) and (8), respectively.

The expt. shows experimental values.



Results

2) Diatomic molecule At₂



Radiogaschromatograms of I₂ + At₂

- I) Chromatogram of I₂ (detect $\beta+\alpha$)
- II) I₂+At₂ (detect $\beta+\alpha$)
- III) I₂+At₂ (detect α)
- IV) At₂ (detect α)

A: I₂ peak
B: AtI peak
C: At₂ peak

Fig. 2



Results

3) Chemical reaction with organic solvents



(1) Radioactive decay

(2) Chemical reaction

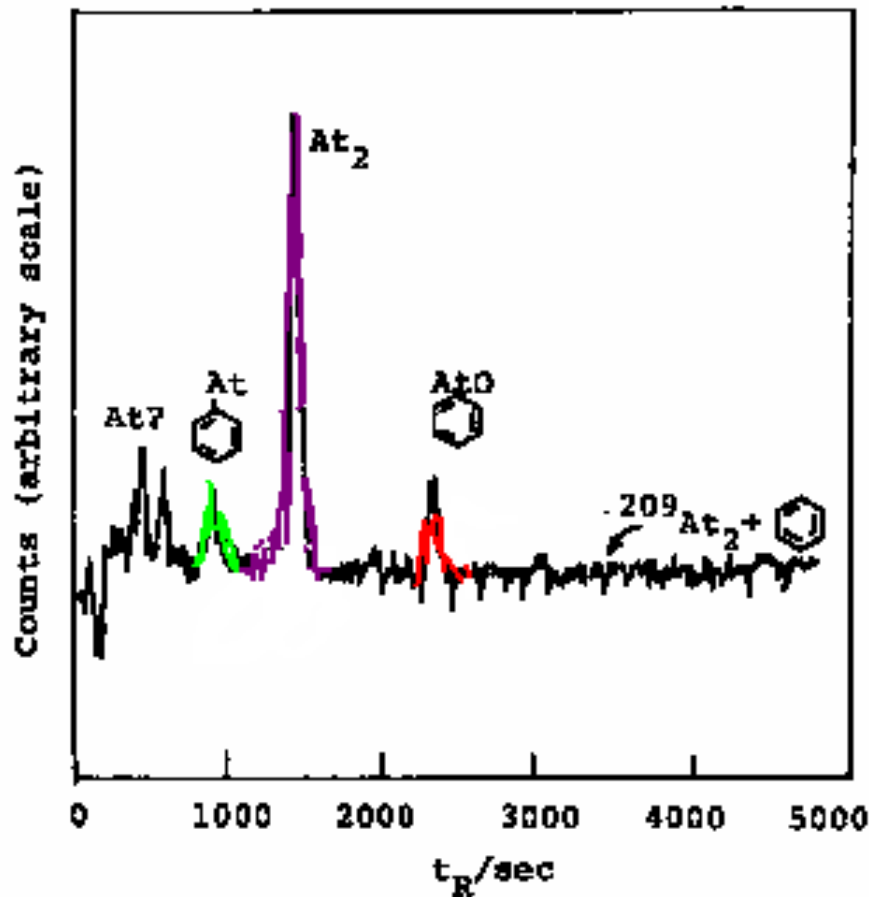


Fig. 1. Radiochromatogram of astatine compound obtained at 420 K



4) Reaction mechanism of astatine molecule

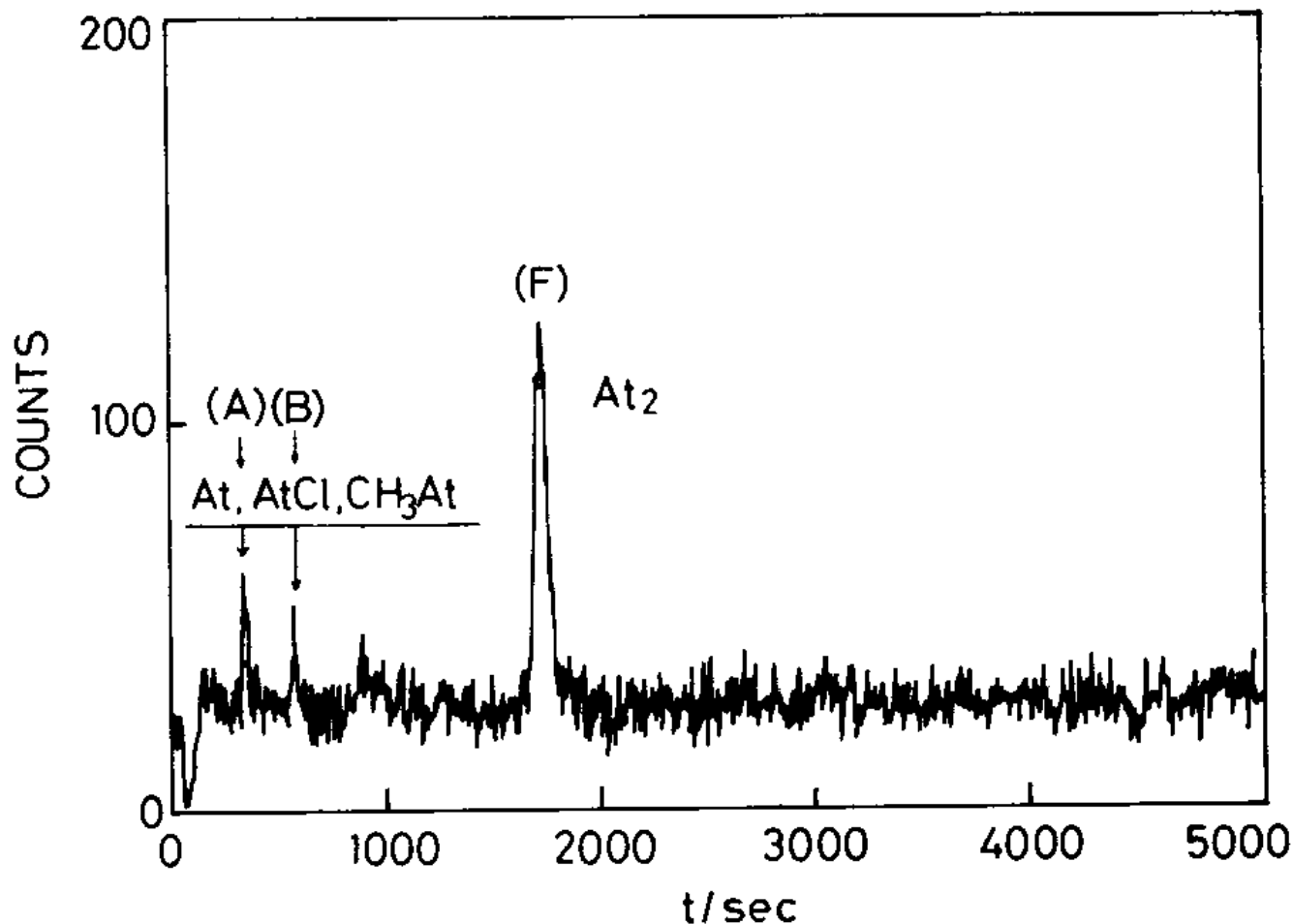


Fig. 1. Radiochromatogram obtained for sample 1. The 3 m glass column was packed with 10% w/w Silicon DC550 on Chromosorb W/AW. Column temperature was 393 K.

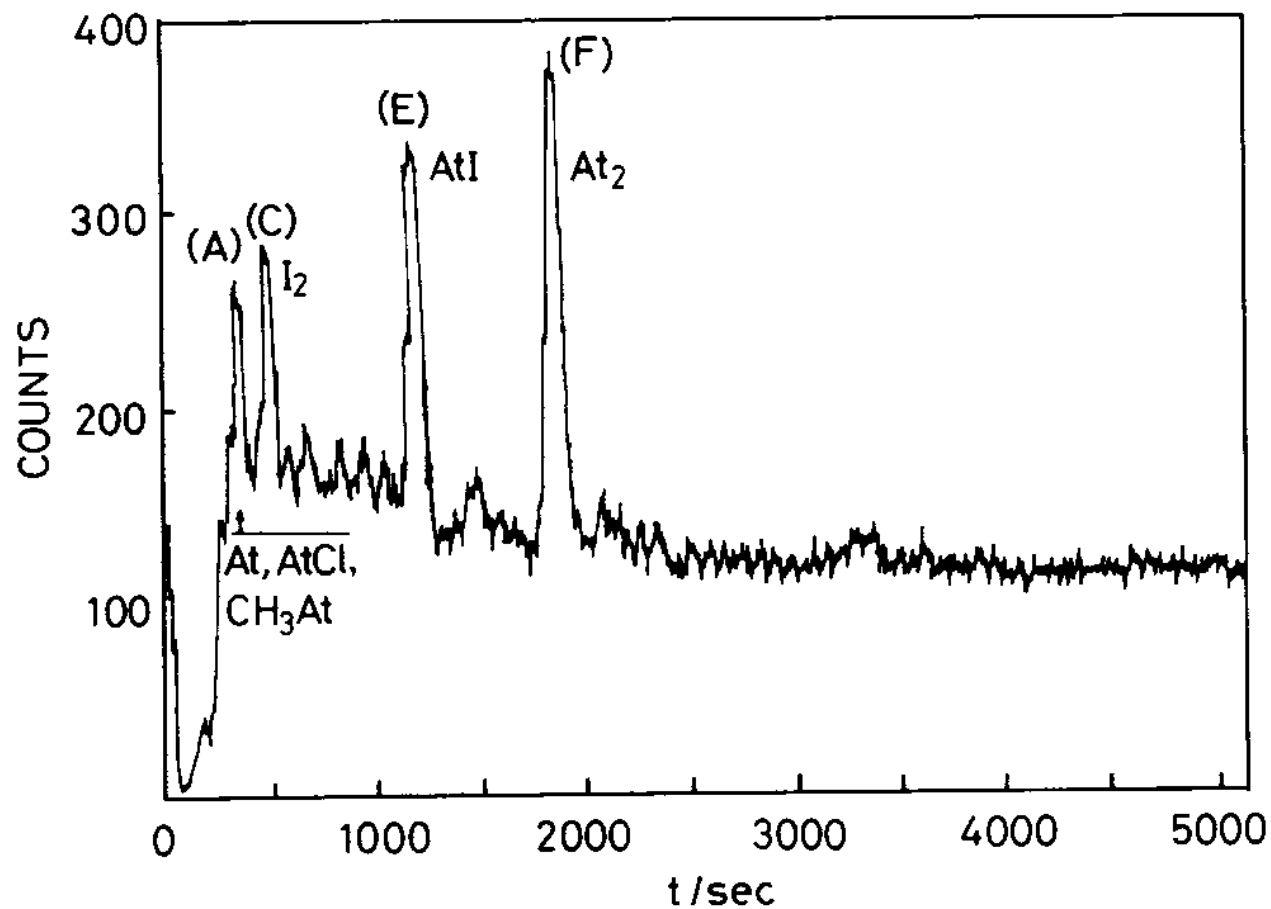



Fig. 2. Radiochromatogram obtained for sample 2. The condition of the radiogaschromatograph was same as that of Fig. 1 except for the moles of Silicon DC550.



Table 1. Boiling points of observed peaks and expected substances

Boiling points of CH_3At and AtCl in literature are 350 ± 5 K and 443 K, respectively.

Peak	A	B	C	D	E	F
Estimated boiling point (K)	450 ± 2	467 ± 2	457 ± 2	484 ± 3	486 ± 2	503 ± 3
Expected substance	$\text{At}, \text{CH}_3\text{At}, \text{AtCl}$		I_2	At 	AtI	At_2
Boiling point in literature (K)	350 ± 5 [5], 443 [6]		457 [7]	485 ± 2 [8]	473 [6]	586 [7]

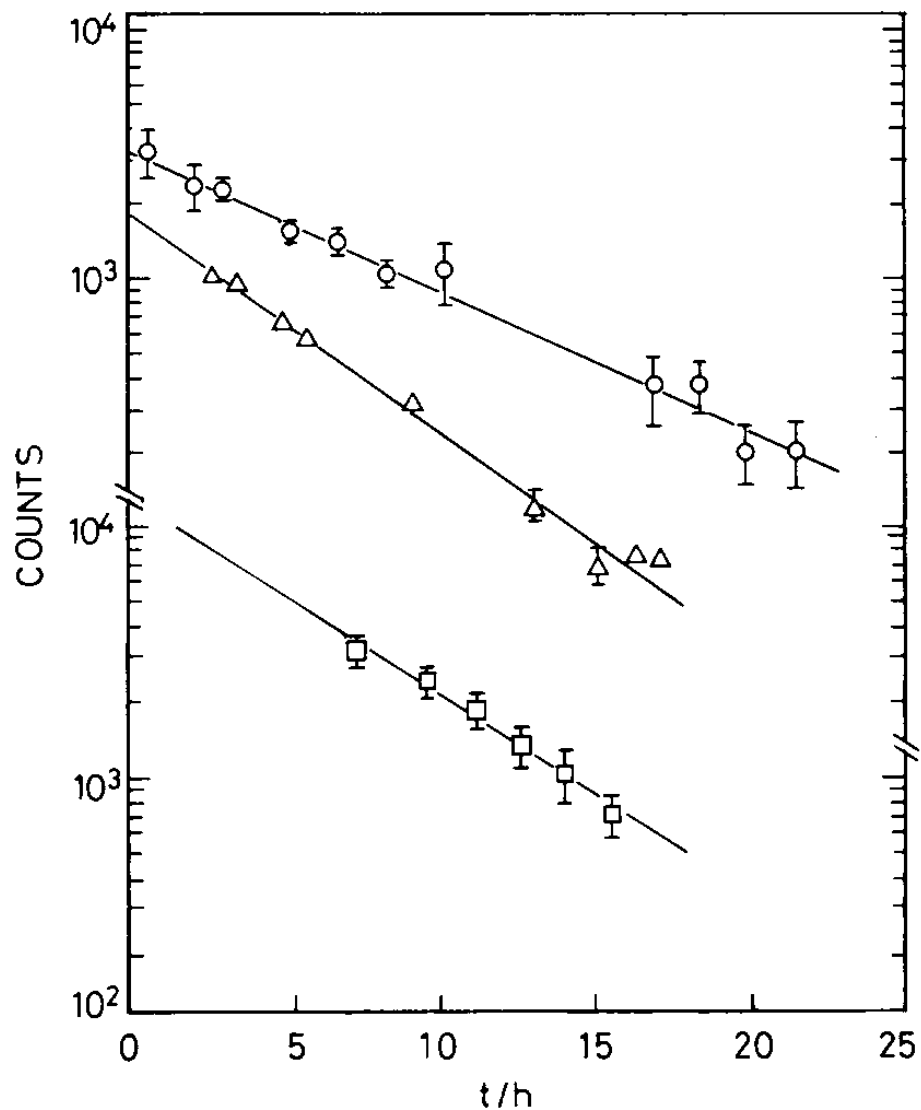
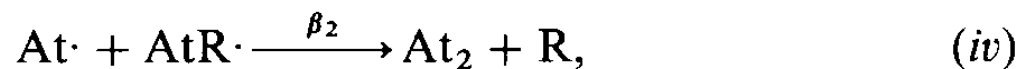


Fig. 4. Decay of At_2 peak in samples 1, 2 and 3. \circ : sample 1, \triangle : sample 2, \square : sample 3. The solid lines show the results of least square fit of the data. The decay rates are λ , 1.7λ and 1.4λ for samples 1, 2 and 3, respectively.



and



Radiolysis

These processes are expressed as



and



where the rate constants γ_1 and γ_2 contain $[\text{At}_2]$ and $[\text{AtX}]$, respectively*.



Reaction rate equation

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{At}_2]}{dt} = & -2(1 + \gamma_1)\lambda[\text{At}_2] - \gamma_1\lambda[\text{AtX}] \\ & + \beta_2[\text{At}\cdot][\text{AtR}\cdot] \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{At}\cdot]}{dt} = & 2(1 + 2\gamma_1 + \gamma_2)\lambda(\text{At}_2) \\ & + (2\gamma_1 + \gamma_2)\lambda[\text{AtX}] \\ & - (\alpha + \beta_1)[\text{At}\cdot] - \beta_2[\text{At}\cdot][\text{AtR}\cdot] = 0 \end{aligned} \quad (2)$$

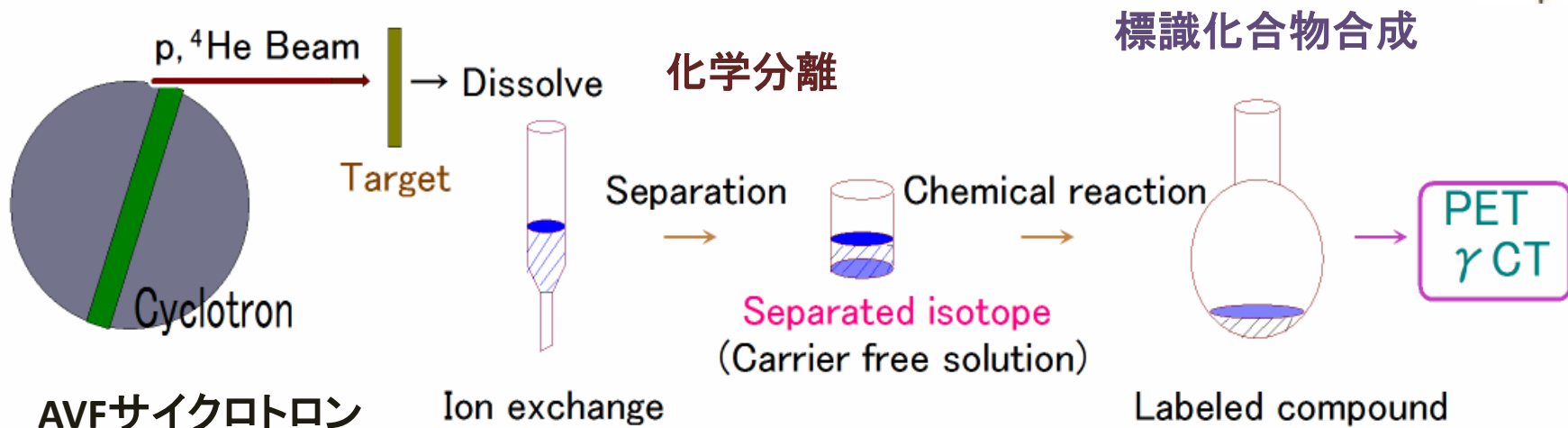
$$\frac{d[\text{AtR}\cdot]}{dt} = \beta_1[\text{At}\cdot] - \beta_2[\text{At}\cdot][\text{AtR}\cdot] = 0 \quad (3)$$

and

$$\frac{d[\text{AtX}]}{dt} = \alpha[\text{At}\cdot] - (1 + \gamma_2)\lambda[\text{AtX}] - 2\gamma_2\lambda[\text{At}_2]. \quad (4)$$

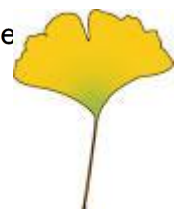
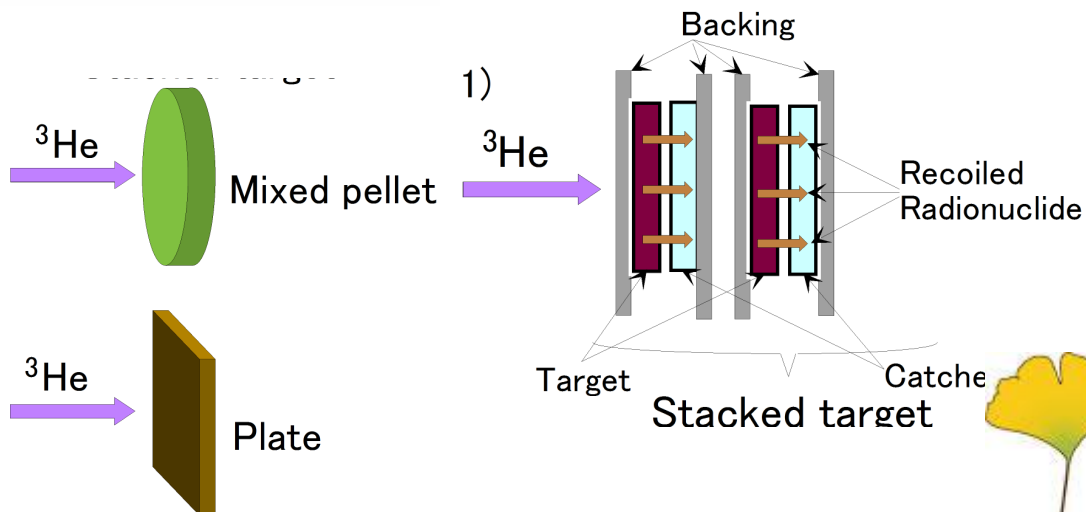
Episode 2

PET核種の製造、分離、標識、撮像

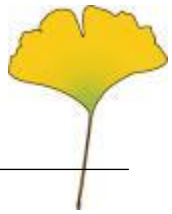


■ 製造用ターゲット

- 目的性生物の分離
- 薬剤合成への接続



Produced radionuclide and related data



Nuclide	Half life	Nuclear reaction	Q value(MeV)	Decay mode	Major gamma(keV)
^{52}Mn	5.59 d	$^{50}\text{Cr}(\alpha, \text{pn})^{52}\text{Mn}$	-12.95	EC(70.3%) β^+ (29.7%)	1434(98.3%) 511(β^+)
^{52}Fe	8.275 h	$^{52}\text{Cr}({}^3\text{He}, 3\text{n})^{52}\text{Fe}$ $^{50}\text{Cr}(\alpha, 2\text{n})^{52}\text{Fe}$	-16.37 -15.64	EC(44.5%) β^+ (55.5%)	168.7(99.2%) 511(β^+)
^{61}Cu	3.33 h	$^{58}\text{Ni}(\alpha, \text{p})^{61}\text{Cu}$	-3.1	EC(38.6%) β^+ (61.4%)	283(12.2%), 656(10.8%) 511(β^+)
^{62}Zn	9.26 h	$^{63}\text{Cu}(\text{p}, 2\text{n})^{62}\text{Zn}$ $^{60}\text{Ni}(\alpha, 2\text{n})^{62}\text{Zn}$	-13.26 -16.77	EC(91.6%) β^+ (8.4%)	507.6(14.6%), 548.4(15.2%) 596.7(25.7%) 511(β^+)
^{65}Zn	244.1 d	$^{65}\text{Cu}(\text{p}, \text{n})^{65}\text{Zn}$	-2.13	EC(98.6%) β^+ (1.4%)	1115.5(50.8%) 511(β^+)
^{124}I	4.18 d	$^{124}\text{Te}(\text{p}, \text{n})^{124}\text{I}$	-3.94	EC(75%) β^+ (25%)	602.7(61.0%), 1691.0(10.4%) 511(β^+)
^{210}At	8.1 h	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 3\text{n})^{210}\text{At}$	-28.08	EC(99.8%) α (0.2%)	245.3(79%), 1181.4(99.3%)
^{211}At	7.21 h	$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2\text{n})^{211}\text{At}$	-20.33	EC(58.3%) α (41.7%)	687(0.24%)

Production of ^{124}I

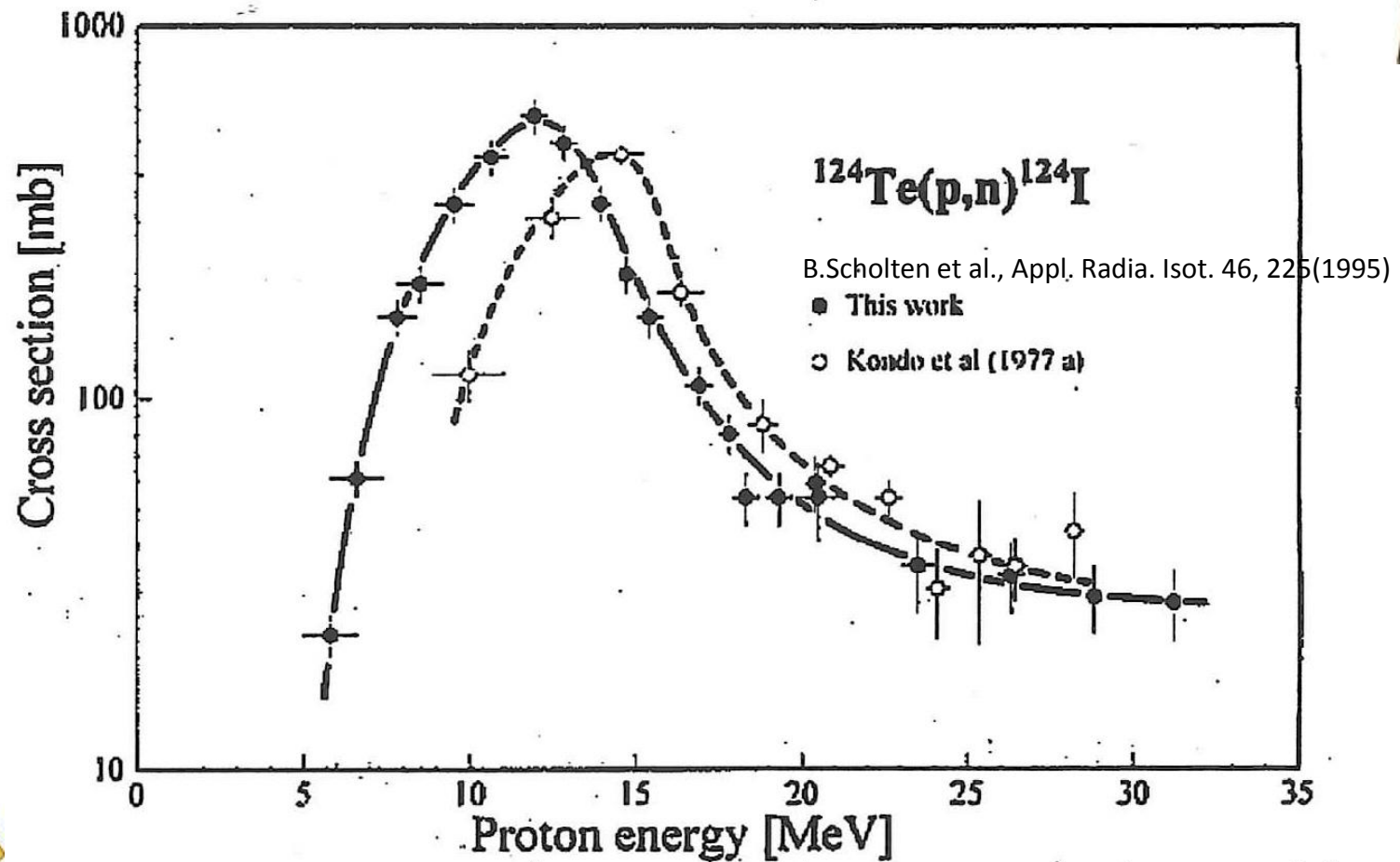
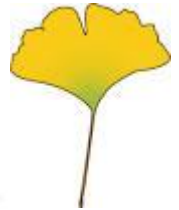
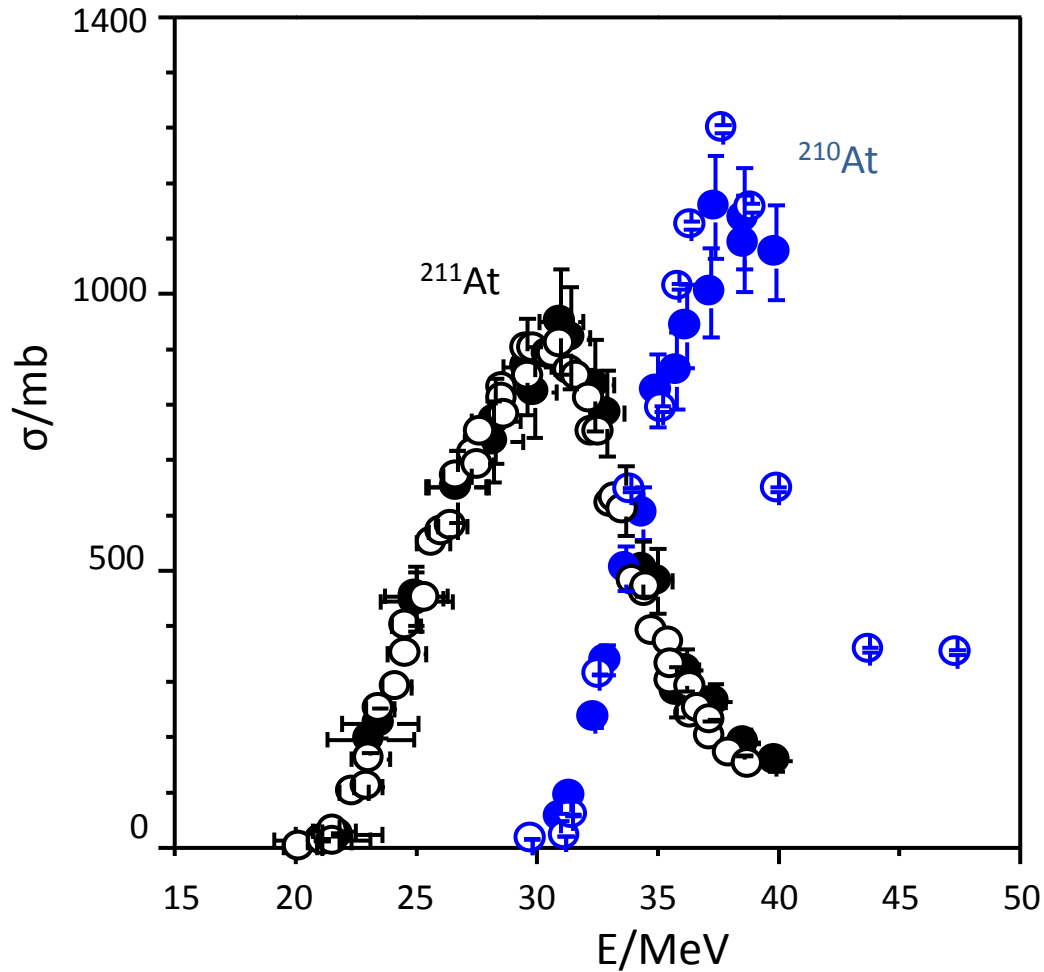


Fig. 1. Excitation function of $^{124}\text{Te}(p, n)^{124}\text{I}$ reaction.



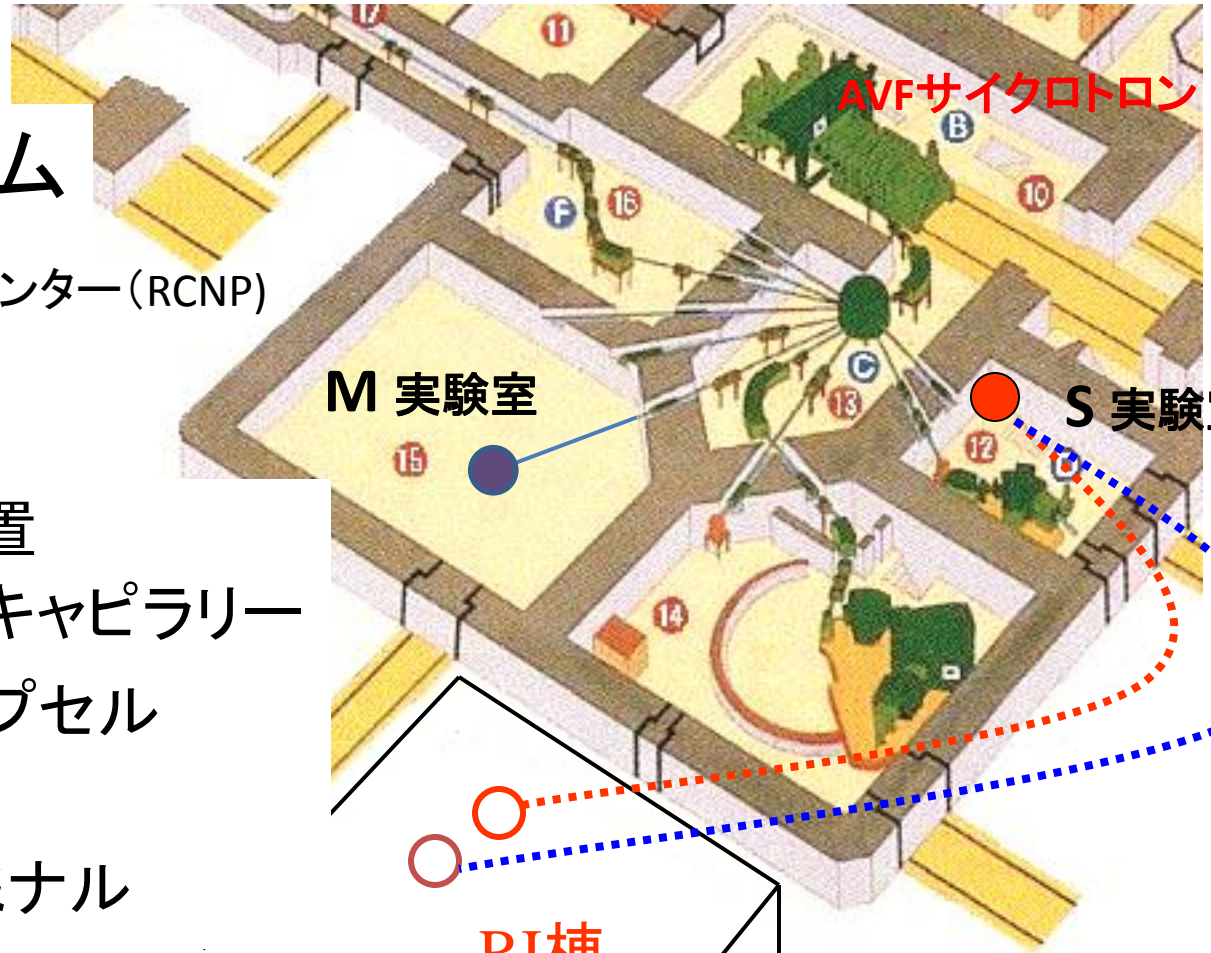
Excitation function of $^{209}\text{Bi}(\alpha, xn)^{213-x}\text{At}$





RI製造システム

大阪大学核物理研究センター(RCNP)



- K-コース照射装置
- 搬送パイプ、----キャピラリー
- 圧気輸送管のカプセル受取装置
- ガスジェットターミナル
- F-コース照射装置(2013年夏設置)

RI棟 (化学用2室):
非密封RI取り扱いのための設備

Fig.3 Photograph of the irradiation system (K-course)

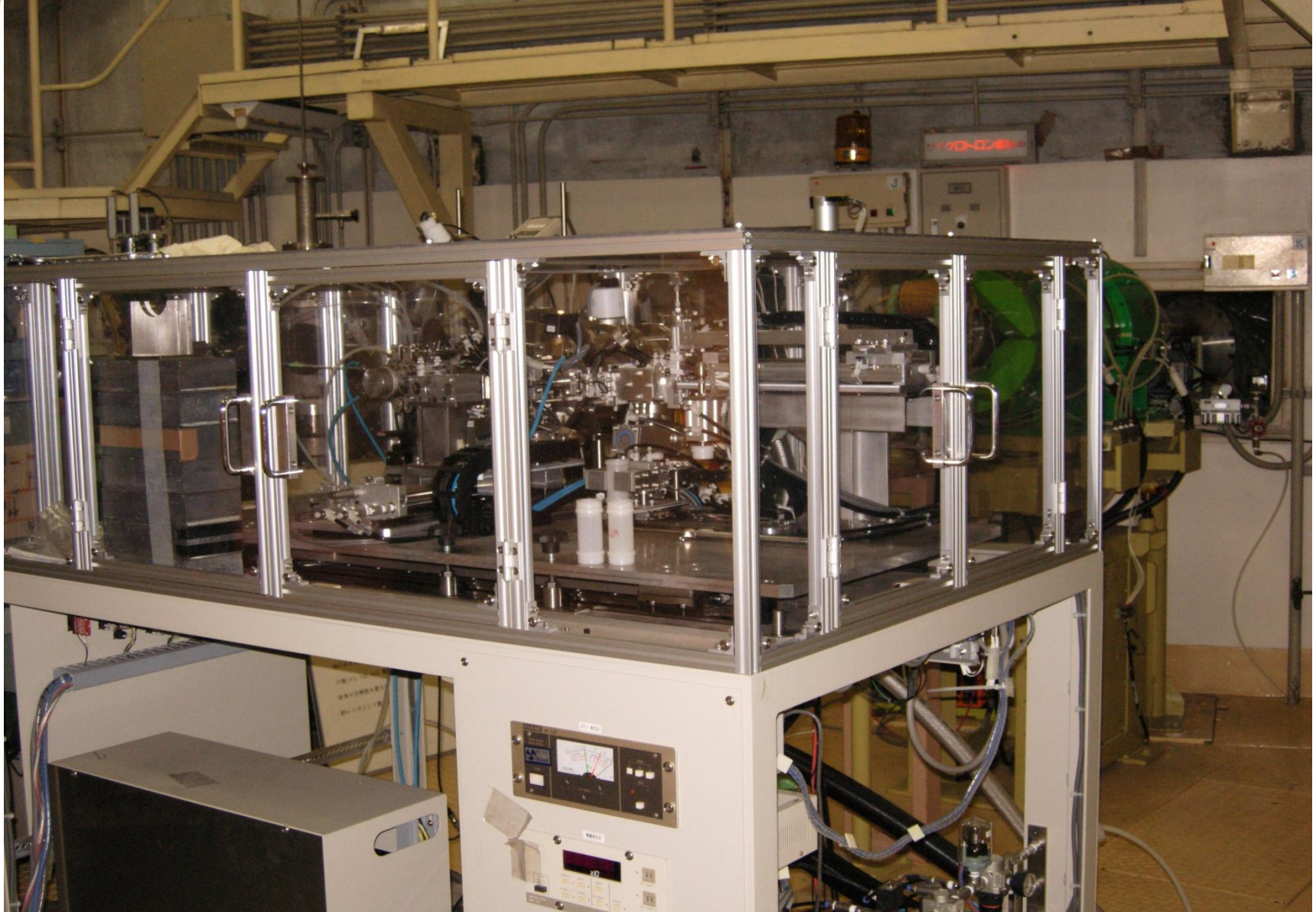
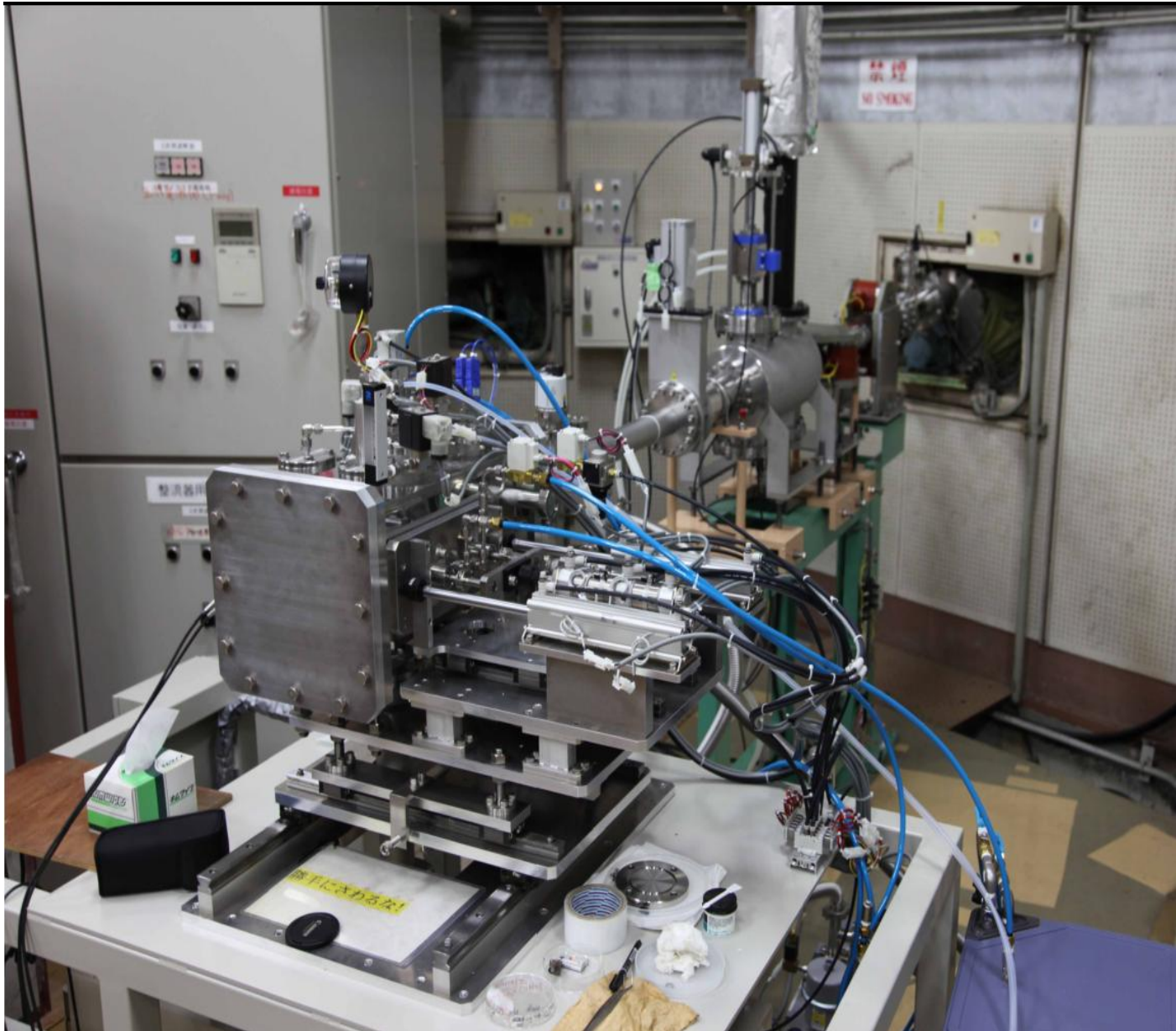
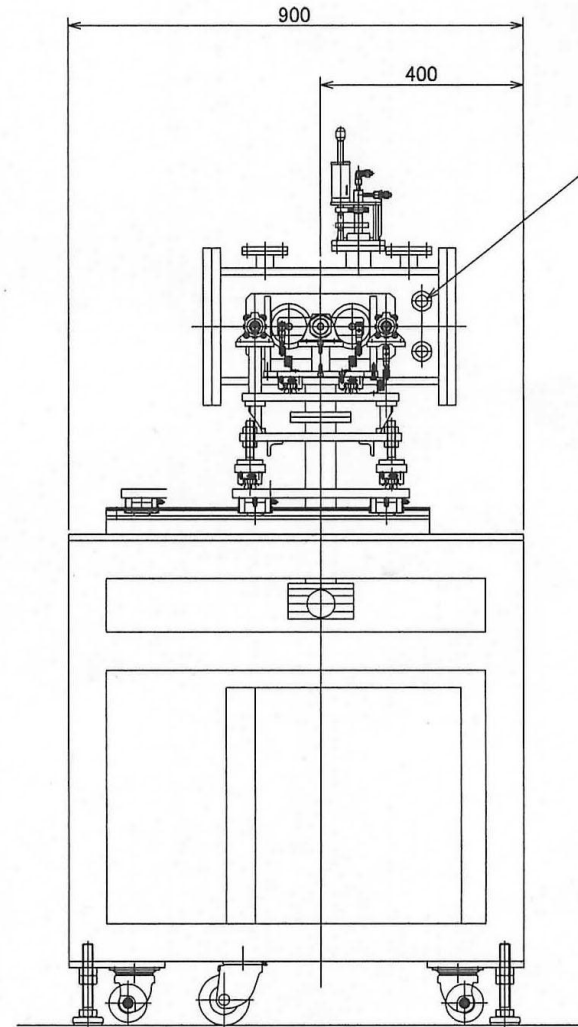
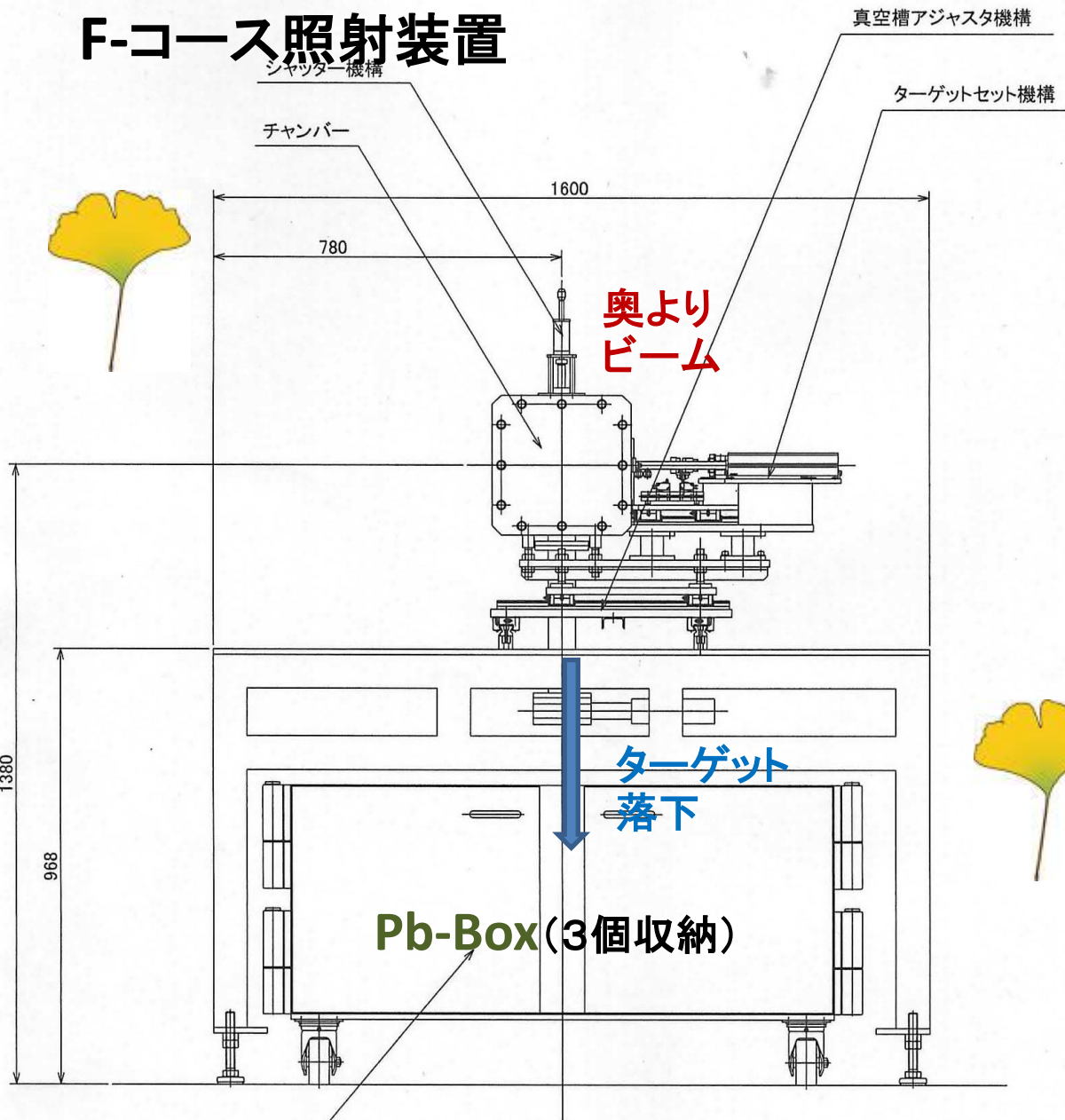


Fig.4 Photograph of the irradiation system (F-course)



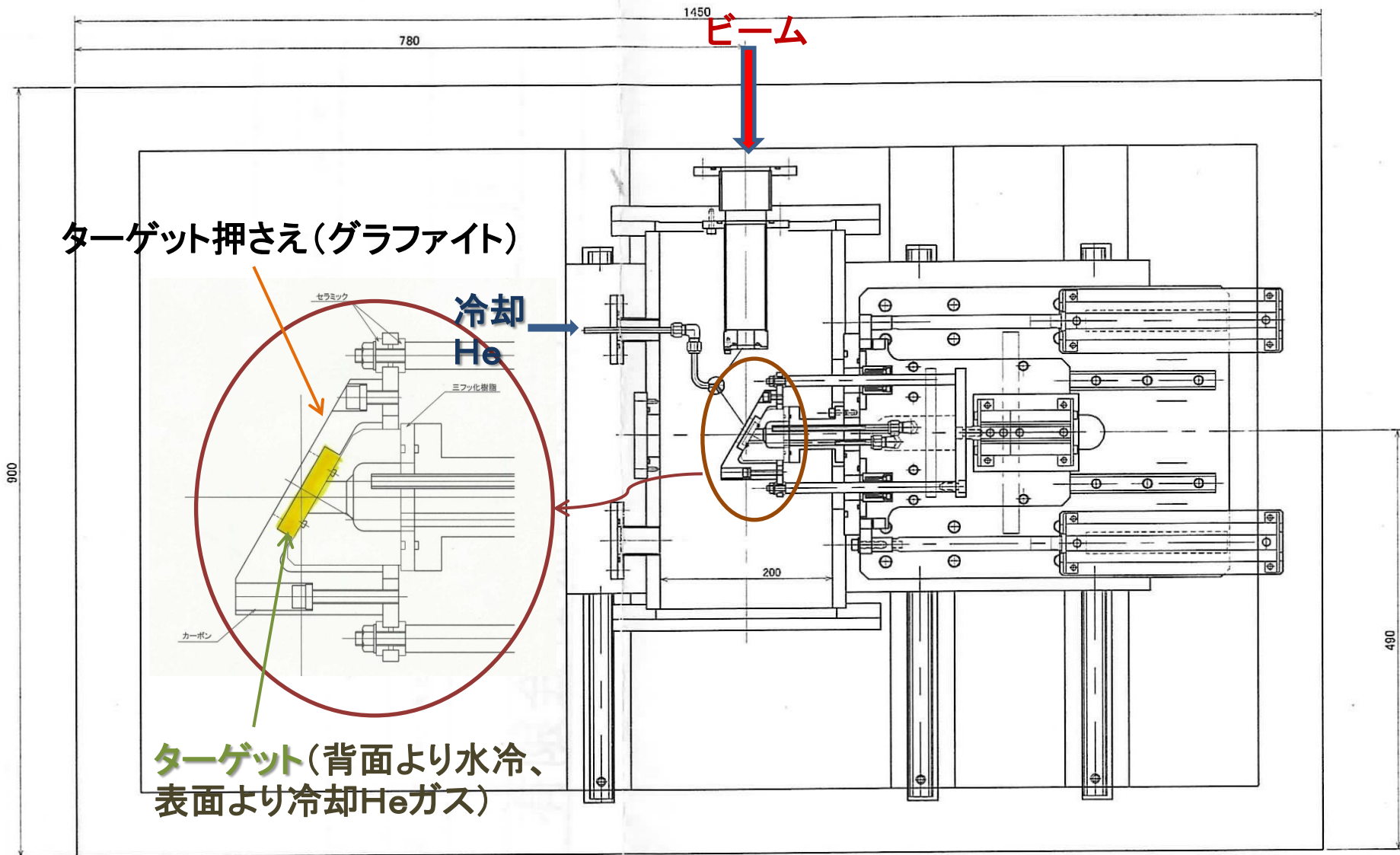
F-コース照射装置

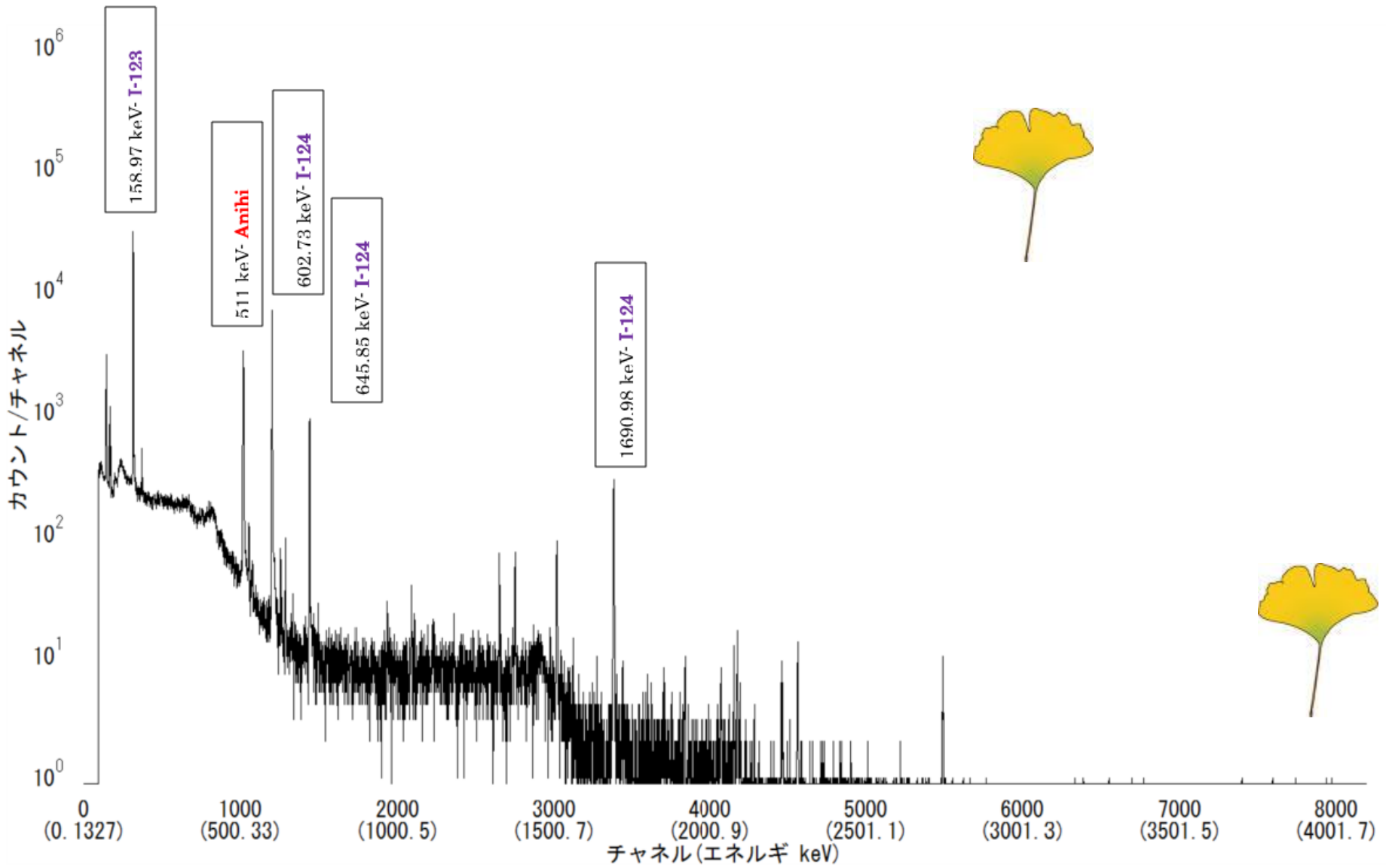


鉛製ターゲット収納BOX
(3個収納可)

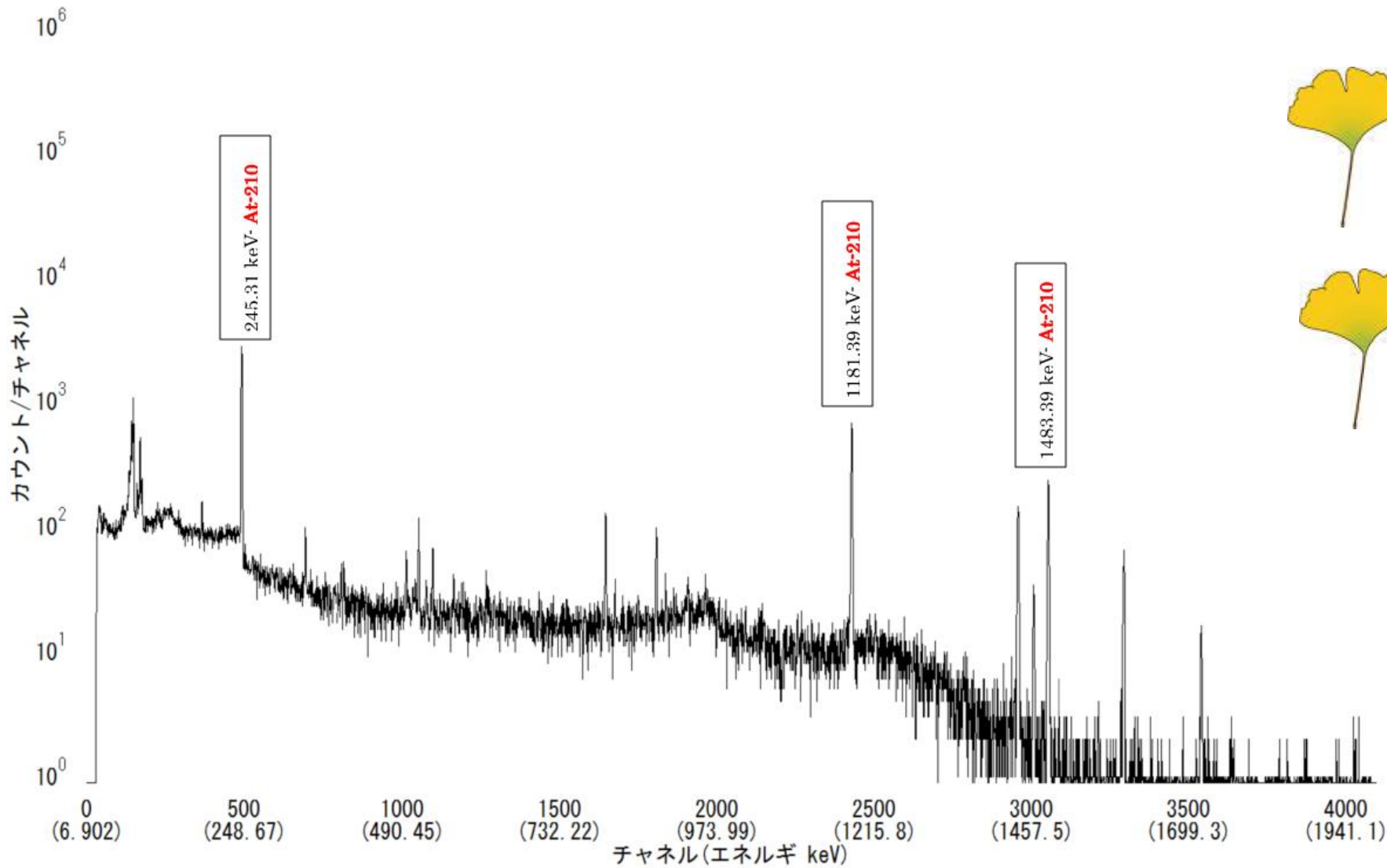
01		
品番	品名	材

照射装置(上方より見た図)

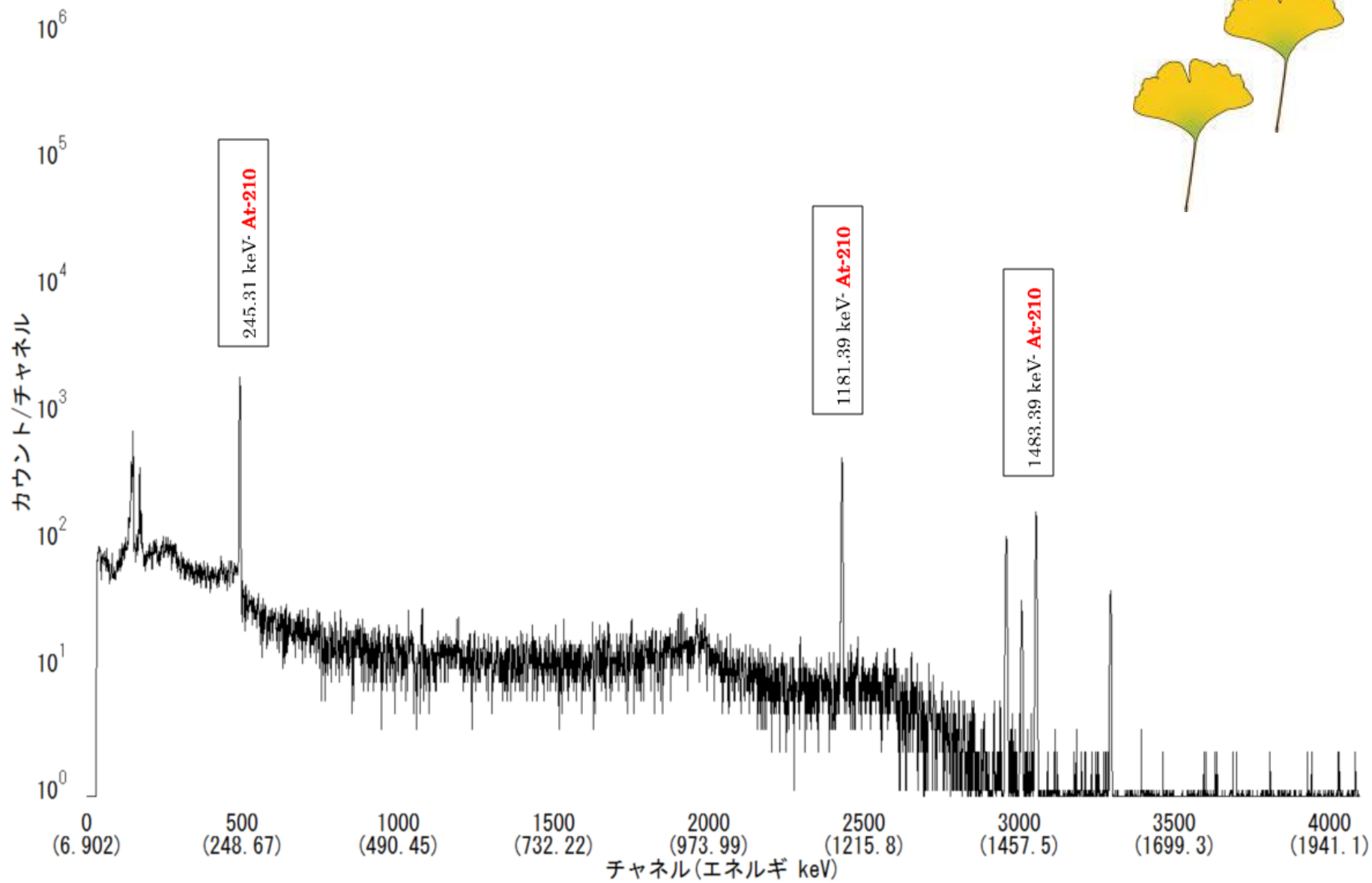




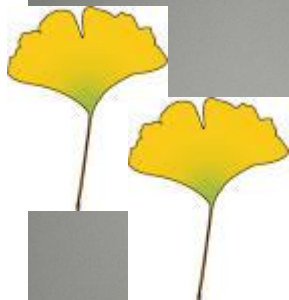
Gamma spectrum of ^{124}Te target (110929B2.CHN)



Gamma spectrum of Bi target (X-1129-2)



Gamma spectrum of At in CS₂ (X-1129-5)



PET/MRI装置 (RIセンター・吹田)

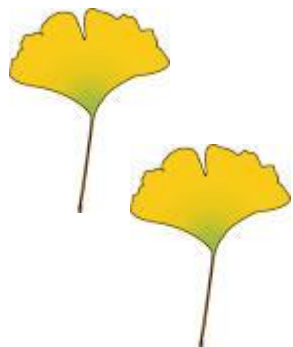
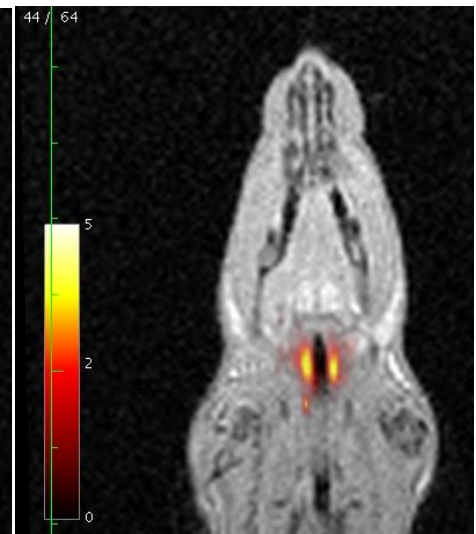
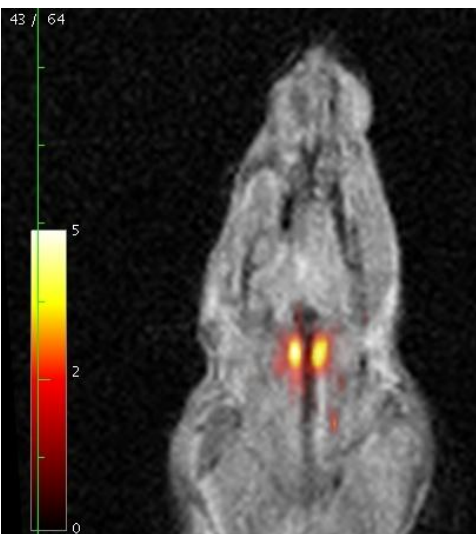
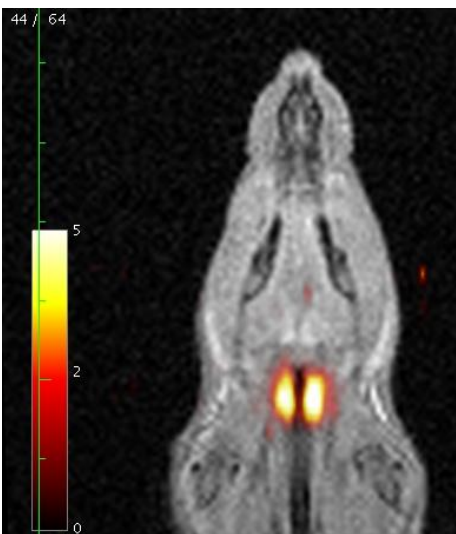
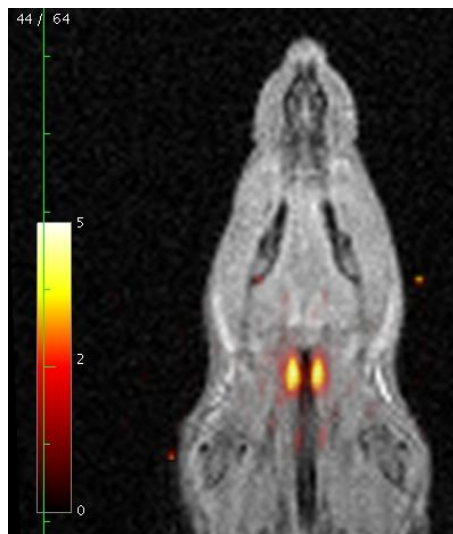
I-124を用いたラット甲状腺のPET イメージング

80 min

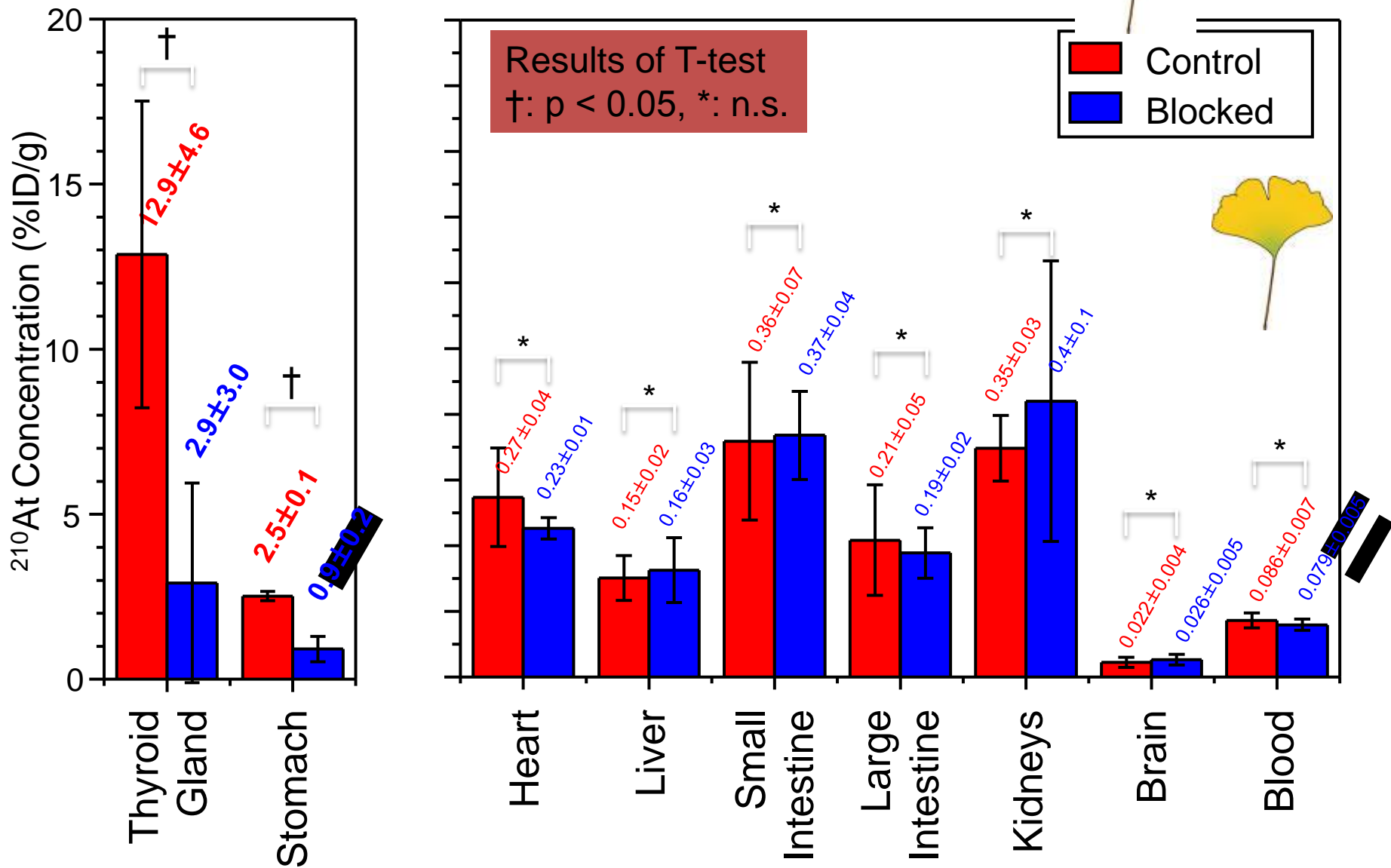
420 min

26.8 hr

50.8 hr



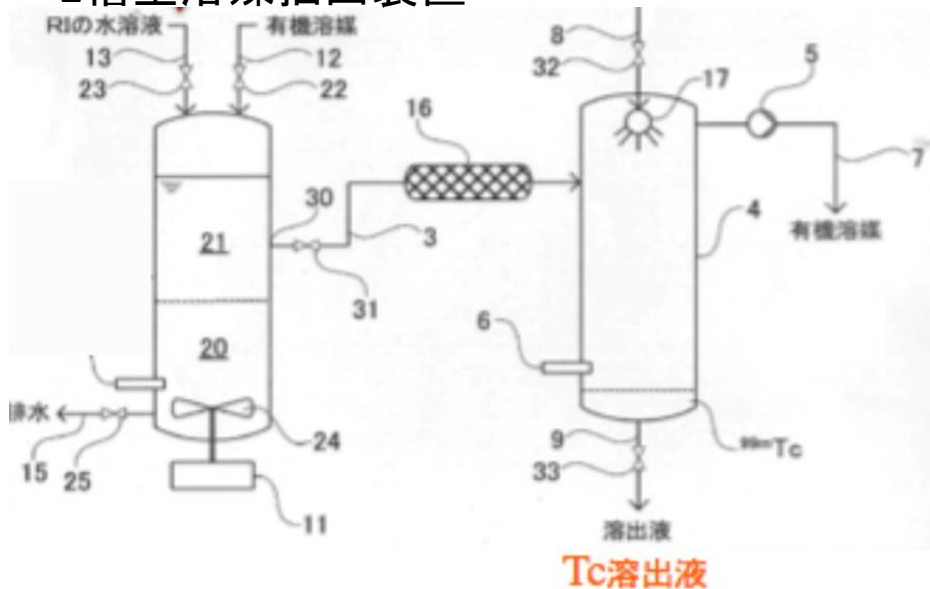
Tissue Distribution of ^{210}At in rat



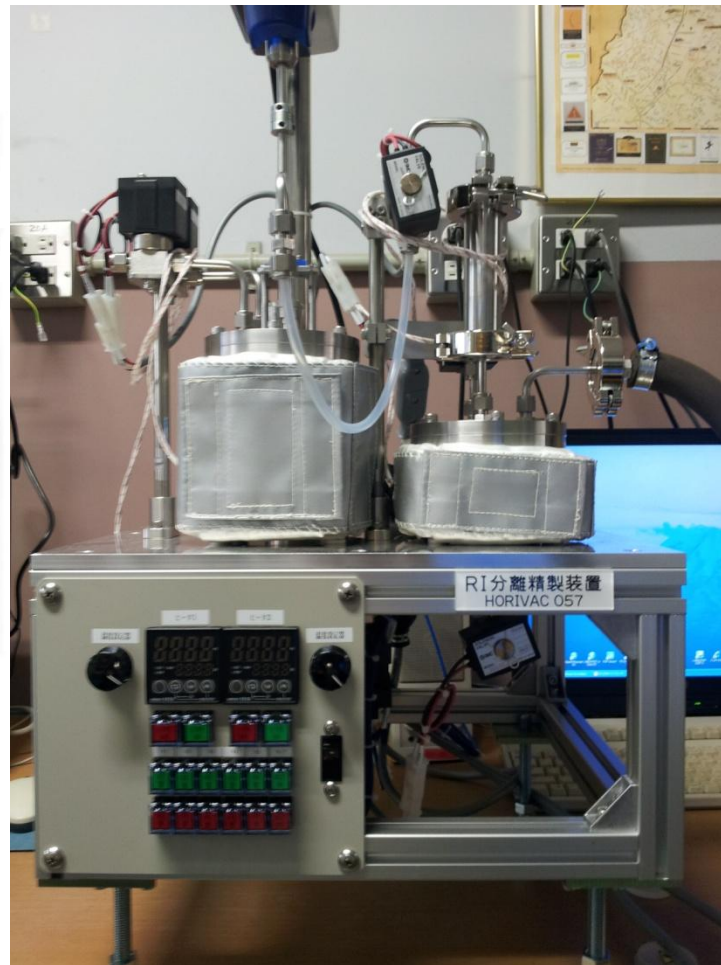


新型RI分離装置

2槽型溶媒抽出装置



特徴: 多量の試料を処理できる
 欠点: デスクトップサイズ→
 ラップトップまでコンパクト化



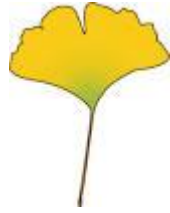
特許

(国内) 発明の名称: RIの単離装置、出願人: 国立大学法人大阪大学、発明者: 高橋成人、特願2012-224859

(外国) Title: RI isolation device、Application person: Osaka University、Inventor: Naruto Takahashi、国際公開番号: WO2014/057900 A1



Episode 3



Future



- $^{211}\text{At}^{124}\text{I}$ を用いたin vitro, vivoでの実験(がん細胞への取り込み、がん組織の変化の観測)
- At標識薬剤の開発(Carrier freeでの反応の困難、**新しいアイデアによる標識化**)
- **若い研究者の自由な発想が必要**



御清聴ありがとうございました

