

## 原 著

低レベル放射能の<sup>68</sup>Geを用いた  
<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga ジェネレータの作製と放射化学実習への応用鷺山幸信<sup>1</sup> 天野良平<sup>1</sup> 野崎 正<sup>2</sup> 小川幸次<sup>3</sup>  
永津弘太郎<sup>4</sup> 阪間 稔<sup>5</sup> 井戸達雄<sup>6,7</sup> 山口博司<sup>8,9</sup>論文受付  
2015年4月27日論文受理  
2015年8月17日Code Nos. 131  
143<sup>1</sup>金沢大学医薬保健研究域保健学系<sup>2</sup>北里大学理学部物理学科<sup>3</sup>北里大学医療衛生学部医療工学科<sup>4</sup>放射線医学総合研究所分子イメージング  
研究センター分子認識研究グループ<sup>5</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究所保健科学部門放射線理工学分野<sup>6</sup>日本アイソトープ協会<sup>7</sup>嘉泉大学校 Neuroscience Research Institute<sup>8</sup>秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部<sup>9</sup>名古屋大学大学院医学系研究科

## 緒 言

放射化学は、診療放射線技師学校養成所指定規則に

定められた教育の内容のうち、保健医療福祉における  
理工学的基礎ならびに放射線の科学および技術の内容Manufacture and Utilization of a Low-level Radioactive <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga Generator  
in a Radiochemistry Laboratory CourseKohshin Washiyama,<sup>1\*</sup> Ryohei Amano,<sup>1</sup> Tadashi Nozaki,<sup>2</sup> Koji Ogawa,<sup>3</sup> Kotaro Nagatsu,<sup>4</sup>  
Minoru Sakama,<sup>5</sup> Tatuio Ido,<sup>6,7</sup> and Hiroshi Yamaguchi<sup>8,9</sup><sup>1</sup> Faculty of Health Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University<sup>2</sup> Department of Physics, School of Science, Kitasato University<sup>3</sup> Department of Medical Engineering and Technology, School of Allied Health Sciences, Kitasato University<sup>4</sup> Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences<sup>5</sup> Department of Radiation Science and Technology, Division of Radiological Sciences, Institute of Biomedical Sciences,  
Tokushima University Graduate School<sup>6</sup> Japan Radioisotope Association<sup>7</sup> Neuroscience Research Institute, Gachon University<sup>8</sup> Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita<sup>9</sup> Nagoya University Graduate School of Medicine

Received April 27, 2015; Revision accepted August 17, 2015

Code Nos. 131, 143

## Summary

The low-level radioactivity of a <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generator is a suitable tool for measuring radioactive growth and decay after <sup>68</sup>Ga milking due to their desirable nuclear decay properties, such as the EC decay of <sup>68</sup>Ge with no  $\gamma$ -ray emission and the  $\beta^+$  decay of <sup>68</sup>Ga with a weak  $\gamma$ -ray emission. To experience and understand radioactive equilibrium during a university laboratory course, we surveyed and tested the production of a small amount of <sup>68</sup>Ge and set up educational programs to manufacture a <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generator for measuring the growth and decay of <sup>68</sup>Ga. The irradiation of <sup>nat</sup>Ga with 25  $\mu$ A of a 30 MeV proton beam from a cyclotron for 4 h yields ca. 111 MBq of <sup>68</sup>Ge, which was sufficient to supply to several universities. For use as the adsorbent of the generator column, particles of hydrated tin(VI) oxide were prepared from precipitated tin hydroxide gel. Repeated elution of <sup>68</sup>Ga from the hand-made <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generator gave constant amounts of <sup>68</sup>Ga with acceptable breakthrough of <sup>68</sup>Ge. The feedback from the student's experience with the <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generator was evaluated by annual questionnaire surveys, which were given to all students taking the course every year from 2012 to 2014. It has been made clear that more than half of the students were interested in the <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generator program, and this interest increased from 54.9% in 2012 to 78.6% in 2014. A low-level radioactive <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generator is thus expected to be a suitable experimental tool for demonstrating the phenomenon of radioactivity to students in an intriguing way.

**Key words:** radiochemistry, radioactive equilibrium, milking, <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generator, laboratory course

\*Proceeding author

Table Representative radionuclide generator systems

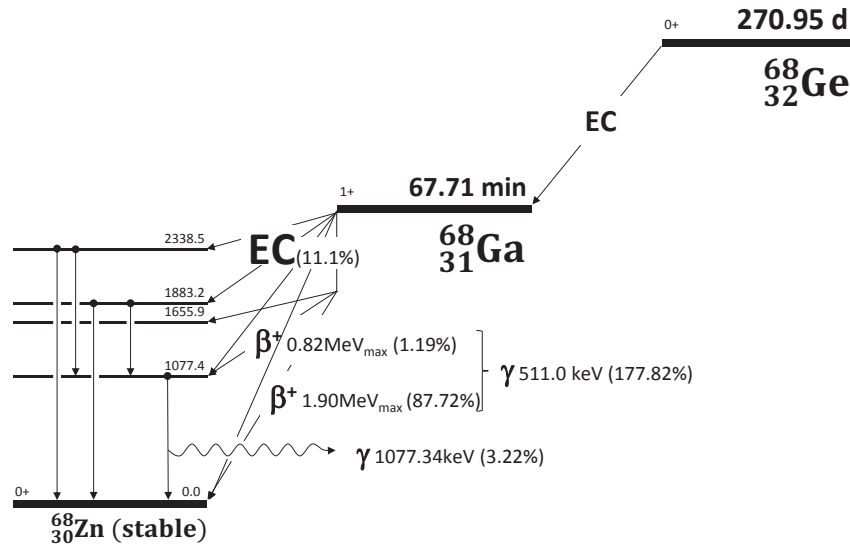
| Parent            | Half-life | Decay          | Principal gamma(%)                            | Daughter           | Half-life | Decay          | Principal gamma(%)            |
|-------------------|-----------|----------------|---|--------------------|-----------|----------------|-------------------------------|
| <sup>42</sup> Ar  | 32.9 y    | $\beta^-$      | none  | <sup>42</sup> K    | 12.36 h   | $\beta^-$      | 1524.6 ( 18.1)                |
| <sup>44</sup> Ti  | 59.1 y    | EC             | 67.9 ( 93.0)<br>78.3 ( 96.4)                  | <sup>44</sup> Sc   | 3.97 h    | $\beta^+$ , EC | 511 (188.5)<br>1157.0 ( 99.9) |
| <sup>62</sup> Zn  | 9.186 h   | $\beta^+$ , EC | 511 ( 16.4)<br>596.6 ( 26.0)                  | <sup>62</sup> Cu   | 9.673 m   | $\beta^+$ , EC | 511 (195.7)                   |
| <sup>68</sup> Ge  | 270.95 d  | EC             | none  | <sup>68</sup> Ga   | 67.71 m   | $\beta^+$ , EC | 511 (177.8)<br>1077.3 ( 3.2)  |
| <sup>72</sup> Se  | 8.40 d    | EC             | 45.9 ( 57.2)                                  | <sup>72</sup> As   | 26.0 h    | $\beta^+$ , EC | 511 (176 )<br>834.0 ( 91.0)   |
| <sup>81</sup> Rb  | 4.572 h   | $\beta^+$ , EC | 511 ( 54.4)<br>190.5 ( 64.9)                  | <sup>81m</sup> Kr  | 13.10 s   | IT             | 190.5 ( 67.7)                 |
| <sup>82</sup> Sr  | 25.34 d   | EC             | none  | <sup>82</sup> Rb   | 1.2575 m  | $\beta^+$      | 511 (190.9)<br>776.5 ( 15.1)  |
| <sup>87</sup> Y   | 79.8 h    | $\beta^+$ , EC | 511 ( 1.5)<br>388.5 ( 82.2)                   | <sup>87m</sup> Sr  | 2.815 h   | IT             | 388.5 ( 82.4)                 |
| <sup>90</sup> Sr  | 28.90 y   | $\beta^-$      | none  | <sup>90</sup> Y    | 64.00 h   | $\beta^-$      | none                          |
| <sup>99</sup> Mo  | 65.976 h  | $\beta^-$      | 140.5 ( 4.5)<br>181.1 ( 6.1)<br>739.5 ( 12.3) | <sup>99m</sup> Tc  | 6.0067 h  | IT             | 140.5 ( 89 )                  |
| <sup>113</sup> Sn | 115.09 d  | EC             | 391.7 ( 65.0)                                 | <sup>113m</sup> In | 99.476 m  | IT             | 391.7 ( 64.9)                 |
| <sup>137</sup> Cs | 30.08 y   | $\beta^-$      | 661.7 ( 85.1)                                 | <sup>137m</sup> Cs | 2.552 m   | IT             | 661.7 ( 89.9)                 |
| <sup>140</sup> Ba | 12.7527 d | $\beta^-$      | 537.3 ( 24.4)                                 | <sup>140</sup> La  | 1.67855 d | $\beta^-$      | 1596.2 ( 95.4)                |
| <sup>166</sup> Dy | 81.6 h    | $\beta^-$      | 82.5 ( 13.8)                                  | <sup>166</sup> Ho  | 26.824 h  | $\beta^-$      | 80.6 ( 6.6)                   |
| <sup>188</sup> W  | 69.78 d   | $\beta^-$      | none  | <sup>188</sup> Re  | 17.0040 h | $\beta^-$      | 155.0 ( 15.6)                 |
| <sup>194</sup> Os | 6.0 y     | $\beta^-$      | 43.1 ( 5.4)                                   | <sup>194</sup> Ir  | 19.28 h   | $\beta^-$      | 328.4 ( 13.1)                 |

の一つ<sup>1)</sup>として位置づけられた科目である。また診療放射線技師国家試験出題基準においても試験科目の一つとして示されており<sup>2)</sup>、多くの診療放射線技師養成校では必修指定科目となっている。この放射化学は元素や化合物を対象とする化学の枠を核種にまで広げ、核現象や放射線の化学効果までも含めて研究する物理学と化学の境界領域に位置する学問分野<sup>3)</sup>である。講義だけでの修得は難しく、アイソトープ (Radioisotope: RI) を用いた実験を実際に体験することが重要である。また、診療放射線技師が関与する核医学領域で最も多く利用される RI は <sup>99m</sup>Tc である<sup>4)</sup> ことから、<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc ジェネレータの構造や <sup>99m</sup>Tc のミルキング操作、放射平衡の概念などを実体験から学ぶことも重要<sup>5, 6)</sup> である。しかし臨床利用に最適な <sup>99m</sup>Tc の 6 時間の半減期 ( $T_{1/2}$ ) も、放射化学実習で測定するには長い。しかもカラムからは <sup>99m</sup>Tc の 140 keV の  $\gamma$  線だけではなく <sup>99</sup>Mo 由来の 181.1 keV (6.8%) や 739.5 keV (13.7%) などの  $\gamma$  線も検出される<sup>7)</sup> ため、カラムを測定して <sup>99m</sup>Tc の成長のみを計測することは難しい。これまでに <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc 以外にも放射平衡を利用してジェネレータとなる放射壊変系は多種多様なものが報告 (Table) されている<sup>6, 8-10)</sup> が、親核種や娘核種の半減期や入手性などから実習への応用は少ない。実習利用に最適な RI の選択には、入手性も加

味したうえで親娘両核種ともに半減期や放出放射線の適切な組合せを選択することが重要である。

種々の放射壊変系の中でも <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga の組合せは、半減期や放射線の特徴から興味深い。親核種の <sup>68</sup>Ge は 271 日の半減期をもつことから、製造後は長期間利用できる。更に <sup>68</sup>Ge は、軌道電子捕獲 (electron capture: EC) 壊変で 9~10 keV の特性 X 線のみを放出する (Fig. 1) が、使用機器の印加電圧や遮へい体の種類や厚みを調整することで検出器がこれら X 線を全く感じないような設定が可能である。これに対し娘核種の <sup>68</sup>Ga ( $T_{1/2}=67.7$  分) は  $\beta^+$  壊変に付随する  $\gamma$  線の放出率が低く (ex. 1077 keV, 3.02%)、陽電子由来の対消滅放射線 (511 keV) のみが検出対象となる。そのためカラムそのものを検出器に収納可能な大きさに小型化し、適度な低レベルの放射能を有していれば、ミルキング後の <sup>68</sup>Ga の成長 (Fig. 2) をリアルタイムで観測することが可能である<sup>11)</sup>。

本研究では、低レベル放射能の <sup>68</sup>Ge を加速器で製造し、既存の技術を応用した簡便な <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga ジェネレータを作製することを検討した。更に <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga ジェネレータを用いた放射化学実習の項目を考案し、学生への放射化学教育に供することを試みた。また <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga ジェネレータの使用による教育効果 (学生の学習目標到達度) を検証するために、レポートの確認



Data Source: National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory, based on ENSDF and the Nuclear Wallet Cards.

Fig. 1 Nuclear decay parameters of the  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  chain.

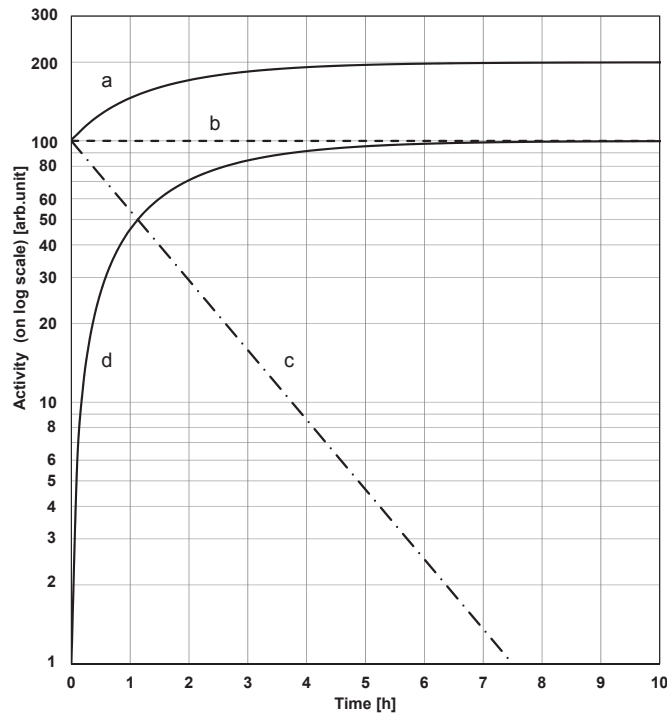


Fig. 2 Radioactive decay and growth of  $^{68}\text{Ge}$  (parent) and  $^{68}\text{Ga}$  (daughter): (a) Total activity of initially pure parent fraction; (b) Activity due to parent ( $T_{1/2} = 270.95$  d); (c) Decay of freshly isolated daughter fraction ( $T_{1/2} = 67.71$  m); and (d) Daughter activity growing in freshly purified parent fraction.

および学生へのアンケートを行った。

## 1. 方法

### 1-1 $^{68}\text{Ge}$ の製造と分離

$^{68}\text{Ge}$  の製造には  $^{nat}\text{Ga}(p, x)$  反応<sup>12, 13)</sup> を利用した。セラミック製ターゲット容器内に準備した Ga 塊 (2.5

g, 99.9999%; New Metals & Chemicals) に対し、放射線医学総合研究所の AVF-930 サイクロトロンで加速した 30 MeV の陽子ビーム 25  $\mu\text{A}$  を 4 時間照射した。照射後、ターゲット容器内に直接抽出液 (1 mol/L (M) HCl : 3%  $\text{H}_2\text{O}_2 = 1 : 1$ , 10 mL) を導入し、40°C で一昼夜接触、混和させ  $^{68}\text{Ge}$  を抽出した<sup>14)</sup>。その後溶液を

陽イオン交換樹脂 (AG50W-X8, Bio-Rad) カラムに通し,  $^{65}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  などを吸着させ最終的に 1 M HCl 系の  $^{68}\text{Ge}$  溶液とした. 精製溶液中には  $^{68}\text{Ge}$  とともに生成する  $^{69}\text{Ge}$  ( $T_{1/2}=39\text{ h}$ ) が混入しているため, およそ 3 週間  $^{69}\text{Ge}$  の放射能を減衰させて最終溶液とした<sup>15)</sup>. 製造は年 1 回の頻度で 3 回実施し, 各回 740 kBq を L 型輸送物として大学へ移送し, ジェネレータ作成に使用した.

## 1-2 水和酸化スズ(IV), $\text{SnO}_2$ の合成

実験室で合成可能な水和酸化スズ(IV),  $\text{SnO}_2$ <sup>16)</sup> をカラム充填剤として選択し, 以下の方法で合成した. 塩化第二スズ五水和物 ( $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) (和光純薬工業(株)製) を蒸留水に溶かし, 水酸化ナトリウム (NaOH) (和光純薬工業(株)製) 水溶液を加えて, スズの水酸化物の白色ゲル状沈殿 ( $\text{Sn}(\text{OH})_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ) を作製した. 沈殿を遠沈管に入れ遠心分離し, 上澄みを除去した. 遠沈管から沈殿を取り出し時計皿の上に塗りつけ, ホットプレート上でゆっくりと温めながら乾燥し, ふるいを用いて粉碎した. この粉末を酢酸カリウム ( $\text{CH}_3\text{COOK}$ ) (和光純薬工業(株)製) とともにデシケータ中に数日間室温で放置して徐々に脱水させ,  $\text{SnO}_2$  とした. その後, 目の細かいふるいを用いて 63~116  $\mu\text{m}$  と 36~63  $\mu\text{m}$  の分画をカラム充填剤に用いた. カラムを作成する 1~2 日前に, この  $\text{SnO}_2$  粒子を 0.15 M の硝酸中で約 3 時間 100°C に保ち, ガラスバイアル中に移して軽く振ってから沈殿しにくい微細懸濁物を硝酸とともに流し去った. その後, 1 M HCl を加えて同様に懸濁物を流し去る操作を繰り返した.

## 1-3 簡易ジェネレータの作成と動作確認

1 mL 容の使い捨てプラスチックシリンジ (テルモ社製) に細かい目のついたフリットを詰めてジェネレータのカラムとして利用した. 1 M HCl でよく懸濁させた  $\text{SnO}_2$  をパストゥールピペットでシリンジの高さ 3 cm 長まで加えた. 次に 370 kBq/mL の  $^{68}\text{Ge}$  1 M HCl 溶液 10  $\mu\text{L}$  を滴下してカラムに吸着させた. 試験用カラムは 2 本作成し安定性評価に用いた.

### 1-3-1 繰り返しミルキングによる $^{68}\text{Ga}$ の

#### 溶離安定性と $^{68}\text{Ge}$ の混入率の評価

1 日ごとにカラムに 1 mL の 1 M HCl を加え 1 分間かけて  $^{68}\text{Ga}$  を溶離した. 試料溶液はプラスチック試験管に捕集後密栓し, 直ちに高純度 Ge 半導体検出器 (ORTEC 社製 GEM-18180-P, Ge 結晶有効体積 115.7  $\text{cm}^3$ ) を用いて 5 分間  $\gamma$  線スペクトルを収集した. 試

料は更に 1 時間ごとに  $\gamma$  線スペクトロメトリを行い最大 20 時間後までの  $^{68}\text{Ga}$  放射能の減衰を調べた.  $\gamma$  線スペクトルを用いた  $^{68}\text{Ga}$  の定量には, 511 keV の光電ピークを用いた. 511 keV の光電ピークとその両端にそれぞれ関心領域 (region of interest: ROI) を設定し, バックグラウンドを減算し測定時間で除することで  $^{68}\text{Ga}$  の測定開始時刻の計数率とした. 各計数率の結果を基に  $^{68}\text{Ga}$  の減衰と成長を解析し, ミルキング直後の溶離液中の  $^{68}\text{Ga}$  と  $^{68}\text{Ge}$  の計数率を求めた. ミルキングは 2 本のカラムに対し 1 日ごとに交互に 10 回繰り返した. ジェネレータから初めてミルキングした際に得られた  $^{68}\text{Ga}$  の放射能を溶離率 100% と仮定し, その値に対する相対値として毎回の  $^{68}\text{Ga}$  溶離率を算出した. 放射平衡時の  $^{68}\text{Ge}$  の放射能は  $^{68}\text{Ga}$  と同量であるため,  $^{68}\text{Ge}$  の混入率は  $^{68}\text{Ga}$  を最初にミルキングした際の  $^{68}\text{Ga}$  放射能に対する相対値として算出した.

### 1-3-2 溶離曲線の作成

カラムに 2 mL の 1 M HCl を加え 1 分間かけて  $^{68}\text{Ga}$  をプラスチック試験管に溶離した. 溶離液はカラムから溶離する液滴ごとに試験管に回収した. 回収後の溶液を直ちにオートウェル NaI (TI) シンチレーションカウンタ (Aloka 社製 ARC-380) にセットし 1 試料あたり 1 分間で自動計測した. 511 keV の光電ピークに ROI を設定して  $^{68}\text{Ga}$  の計数率を測定した. 各試料の計数率はバックグラウンド計数率を減算した後に壊変減衰補正を行い  $^{68}\text{Ga}$  溶離直後の計数率となるように規格化した. 最終的に各液滴の放射能は, 2 mL の溶液中の放射能を 100% としたときの相対量 (%) として算出した.

## 1-4 放射化学実習項目の作成

著者らが所属する大学における放射化学実習では, 学生の学習目標として次の項目を設定している. 即ち, 1) 放射能や放射線の取り扱い前の教育の必要性を理解する. 2) RI 由来の放射線の特徴と測定法を理解する. 3) 放射化学分離法を理解する. 4) ジェネレータについて理解する. 5) 前述の 1~4) をもって, 化学的見地に基づいて, 実験および研究を進めるための基礎的な知識を習得し, 更に問題解決能力を養う. その高いレベルに達することを目標とする. 本実習はこれら学習目標に沿った形で  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ジェネレータの作成および  $^{68}\text{Ga}$  のミルキングの二項目を設定した. 実習は午前と午後にわたって行うことを想定し, 1 日の間に  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ジェネレータの作製および  $^{68}\text{Ga}$  のミルキング, カラム内での娘核種の成長 (Fig. 2) を  $\gamma$

線測定によって確認できるような時間配分を設定した。カラムおよび試験管の $\gamma$ 線測定には、NaI(Tl)シンチレーション計数装置の使用を想定した。項目作成にあたって、学生はあらかじめ放射線計測学実習を履修し、Geiger-Müller(GM)計数装置やNaI(Tl)シンチレーション計数装置の取り扱い、計数の解析に関する知識と経験を有しているものとした。

### 1-5 放射化学実習における $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータの作成および $^{68}\text{Ga}$ ミルキングの実施

放射化学実習は放射線技術科学専攻の3年生の授業科目の一つとして行った。2012年から3年間にわたって実施した各実習は、学年後期の10月から11月の毎週月曜日と金曜日の午前と午後に大学附属のアイソトープ総合研究施設で開講した。学生はRIを取り扱う放射線業務従事者としての教育訓練を受講し、次いで放射線計測学実習を履修した。実習中の学生の被ばく線量は、各自に配布されたタイクセルバッジ(長瀬ランダウア株式会社)で1カ月ごとに測定した。

実習では $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータの作成と $^{68}\text{Ga}$ のミルキングを1日の午前と午後にわたって実施した。実習は40人の履修生を二つのグループに分け、各グループは更に6班に分け、1班あたりの人数を2~3人とした。各班が一つのジェネレータを作成した。 $\gamma$ 線の測定には井戸型NaI(Tl)シンチレーション検出器(アロカ(株)NDW-351F)とスケーラ(アロカ(株)TDC-105B)を用いた。

実習で得た実験結果は班単位で解析し、時間に対する放射能の減衰と成長を計数率としてグラフに描画させた。また放射平衡の式から導き出した減衰と成長の曲線をグラフ中に描画させ、実測値との違いを考察させた。学生は考察以外の内容(目的と実験方法、結果)をその日のうちにレポートとしてまとめた。考察を含む最終的なレポートは実験終了後1週間以内に提出するようにした。

### 1-6 アンケート

調査期間は2012年から2014年の3年間とし、放射化学実験を履修した学生を対象とした。アンケートは大学の学内専用サイト上に作成し、無記名形式で実施することによってセキュリティや個人情報の取り扱いに配慮した。アンケートの実施に関する告知は事前に行わず、実習が終了して3カ月経過した後に、本アンケートの意義を説明し、同意した学生に対してのみ実施した。アンケートは $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータの実習を含む放射化学実験に対して20項目を質問とし、集

計は各年ごとに行った。 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータの実習に関する質問は20項目中の問8~問10の3項目とした。質問は実験の印象や理解度を問う内容であり、各実習に対する自己の程度に応じて五段階評価で回答を求めた。集計したアンケートの統計解析には、Kruskal-Wallis検定を用いた。なお、本アンケートは医学倫理審査委員会による承認(審査番号491)を得て実施した。

## 2. 結果

### 2-1 $^{68}\text{Ge}$ の製造と分離

陽子ビーム4時間の照射により111 MBq(照射終了時)の $^{68}\text{Ge}$ を製造した。ターゲット収率は1.11 MBq/ $\mu\text{Ah}$ 、抽出効率は98%を示した。粗製抽出液中には、 $^{68}\text{Ga}$ ( $^{68}\text{Ge}$ と放射平衡)、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{69}\text{Ge}$ 、 $^{65}\text{Zn}$ 、 $^{69\text{m}}\text{Zn}$ などが確認されたが、精製および減衰後の $^{68}\text{Ge}$ 溶液には、 $^{68}\text{Ga}$ 以外の核種は認められなかった(Fig. 3)。

### 2-2 水和酸化スズ(IV)の作成

白色の $\text{SnO}_2$ を合成した。

### 2-3 簡易ジェネレータの作成と動作確認

#### 2-3-1 繰り返しミルキングによる $^{68}\text{Ga}$ の溶離変動と $^{68}\text{Ge}$ の混入率評価

2本のカラムから1日おきに約3週間 $^{68}\text{Ga}$ をミル

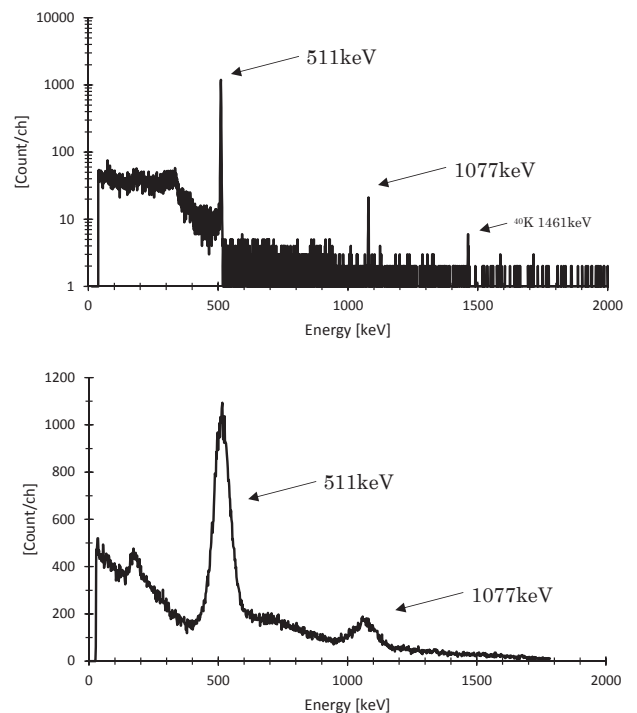


Fig. 3 Gamma-ray spectrum of the  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  solution [Top: Ge detector, Bottom: NaI(Tl) scintillation detector].

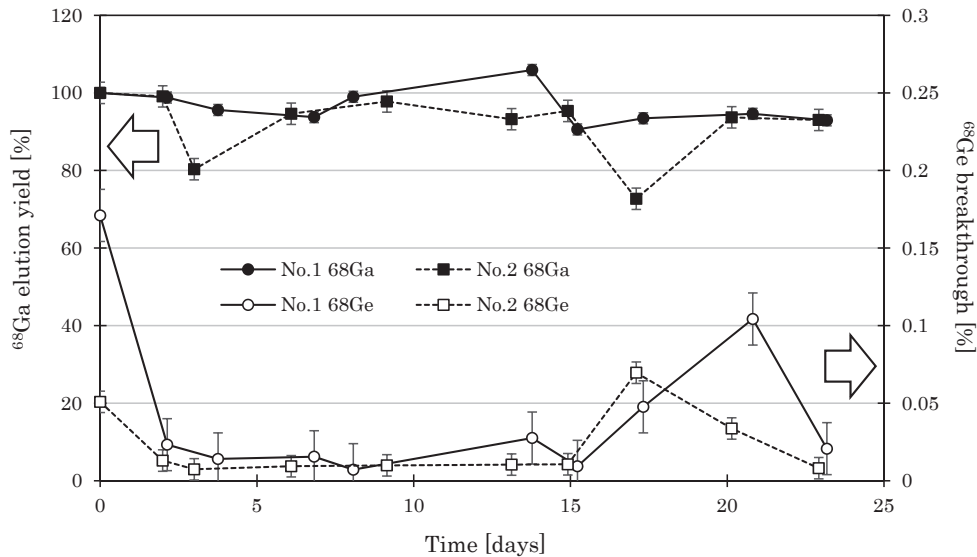


Fig. 4 Elution efficiency of  $^{68}\text{Ga}$  and breakthrough  $^{68}\text{Ge}$  after  $^{68}\text{Ga}$  milking. The data are expressed as a percentage based on the total  $^{68}\text{Ga}$  activity at the first time elution.

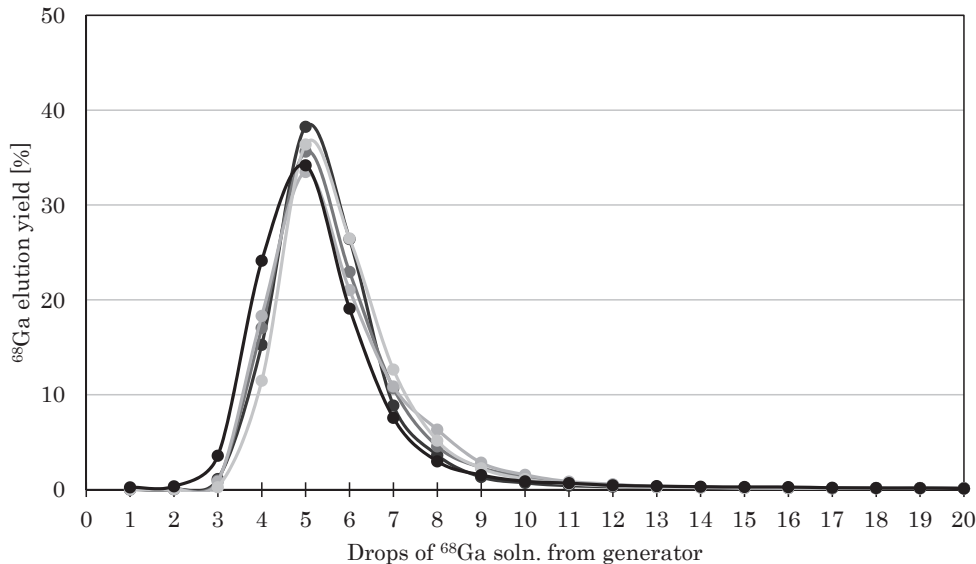


Fig. 5 Elution profile of  $^{68}\text{Ga}$  eluates. Each fraction contains ca. 0.51 mL. The activity in each fraction is expressed as a percentage of the total eluted  $^{68}\text{Ga}$  activity.

キングした (Fig. 4). 最初のミルク時の溶離  $^{68}\text{Ga}$  放射能を 100% と仮定した場合、二つのカラムの平均溶離率はそれぞれ  $96.1 \pm 4.6\%$  ( $n=9$ ),  $91.1 \pm 8.7\%$  ( $n=9$ ) であった。これに対し、同じ仮定における  $^{68}\text{Ge}$  の平均混入率はそれぞれ  $0.044 \pm 0.053\%$  ( $n=10$ ),  $0.022 \pm 0.022\%$  ( $n=10$ ) であった。 $^{68}\text{Ge}$  の混入率は、最初のミルクの時に特に高い値 (No. 1: 0.171%, No. 2: 0.051%) を示したが、2 回目以降のミルクではほとんどが 0.05% 以下に抑えられた。

### 2-3-2 溶離曲線の作成

カラムから流れ出る液滴数は全体の実験を通して 38~40 滴 (平均  $39.2 \pm 1.0$  滴) であった。加えた 2 mL

がすべて溶離されたと仮定した場合、10 滴あたりの平均溶液量は  $0.51 \pm 0.01$  mL であった。毎回のミルクによる溶離曲線はどれもほぼ同様の曲線を示した (Fig. 5)。溶離液中に溶離された  $^{68}\text{Ga}$  のうち、10 滴 (0.51 mL) 回収した時点での  $^{68}\text{Ga}$  の回収率は、2 本のカラムでそれぞれ  $95.2 \pm 1.3\%$  ( $n=5$ ),  $95.4 \pm 0.5\%$  ( $n=5$ ) であった。更に 20 滴 (1.02 mL) まで捕集した時点での  $^{68}\text{Ga}$  の回収率は、2 本のカラムでそれぞれ  $98.0 \pm 0.6\%$  ( $n=5$ ),  $98.0 \pm 0.3\%$  ( $n=5$ ) であった。

### 2-4 放射化学実習項目の作成

実習項目は 1 日 (9:00~12:00 と 13:30~16:00)

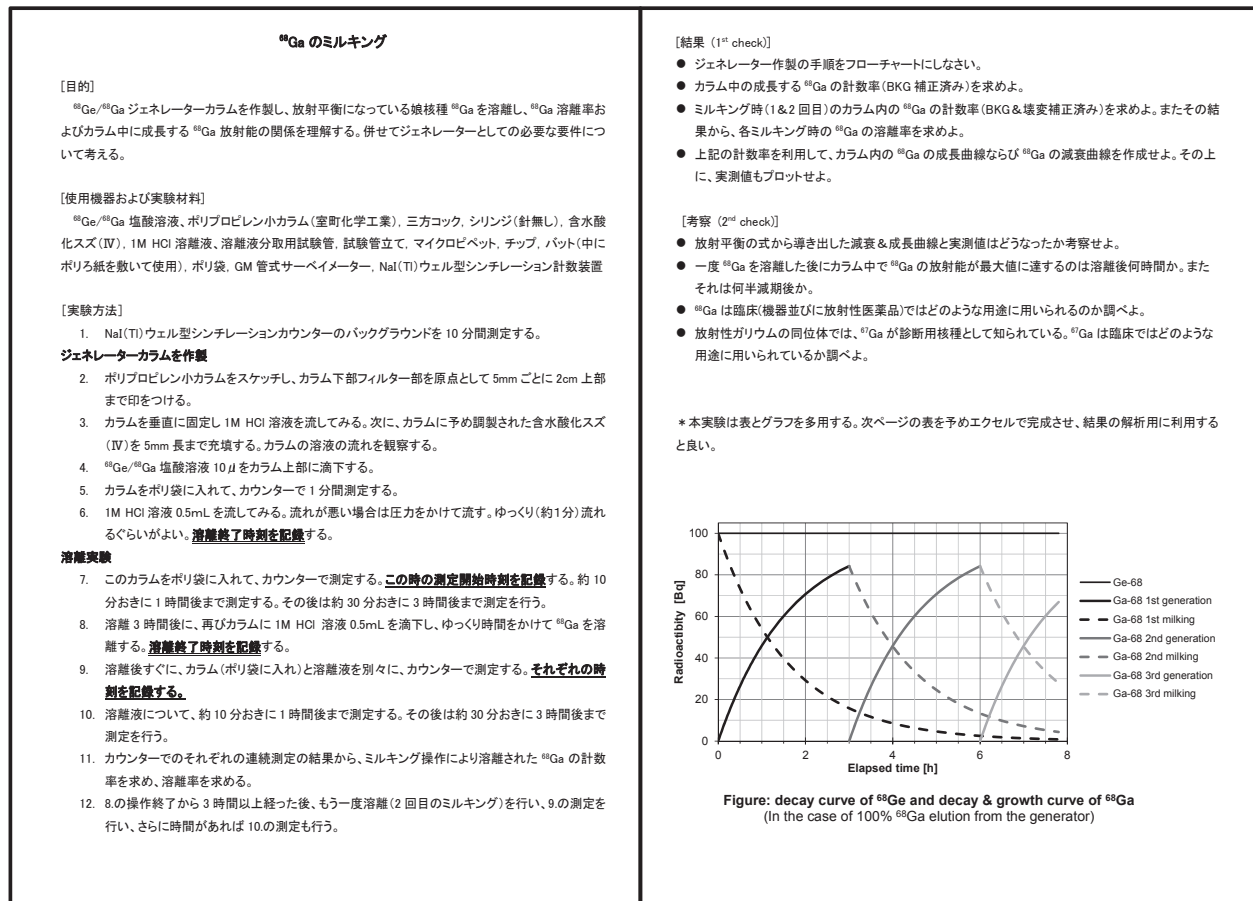


Fig. 6 An example of the experimental program using the <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga generator.

の実習時間内に終わるように設定した。特に、カラムの準備と最初のミルクキング操作に手間を要することから、担当教員が事前の説明で組み立て操作を演示すること、加えて学生が NaI(Tl)シンチレーション検出器とスケーラの操作に充分習熟していることを確認した。作成した実習書の一部を Fig.6 として示す。

## 2-5 放射化学実習

<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga ジェネレーターを利用した放射化学実習を 2012 年から 2014 年の各年の 9 月から 10 月(2014 年の実習のみ 5~6 月)にかけて放射線技術科学専攻の 3 年生に対して実施した。実習を履修した学生は毎年 40 名であった。実習当日は 9 時から 30 分間の実験の説明を行い、次いで <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga ジェネレーターの作り方を演示しながら同時並行で学生も <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga ジェネレーター作成を行った。実習は 9 時から開始して、時間内に終了した。学生は自分たちが決めた溶離時刻にしたがって自作の <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga ジェネレーターから <sup>68</sup>Ga をミルクキングし、カラムならびに溶離液の入った試験管の γ 線測定を定期的に行い、放射能の成長と減衰を記録した。取得したデータは実習書の指示のもとでグラフ

に書き起こし、放射平衡の理論式から導き出される式およびグラフと比較して、カラム中や試験管中の <sup>68</sup>Ga の挙動を考察した。

ガラスバッジによる測定から、本実習を含む放射化学実験ならびに放射線計測学実験の実習期間(2 カ月間)にわたる学生の被ばく線量は、検出限界未満であった。

## 2-6 アンケート

アンケートは 2012 年から 3 年間実施した。放射化学実験の受講者は毎年 40 名で、そのうちアンケートに同意した回答者数は 2012 年が 31 名(77.5%)、2013 年が 34 名(85%)、2014 年が 28 名(70%)であった。

<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc ジェネレーターの構造やミルクキングの概念への理解を問うアンケート(Fig.7)では、「充分理解が深まった」、または「少し理解が深まった」としたのは併せて、56.7%(2012 年)、76.4%(2013 年)、89.2%(2014 年)と有意(p=0.0384)に増加傾向を示した。

次に <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga ジェネレーターカラムの作成と <sup>68</sup>Ga のミルクキング実験の印象を問うアンケート(Fig.8)では、「大変興味深かった」または「少し興味深かった」

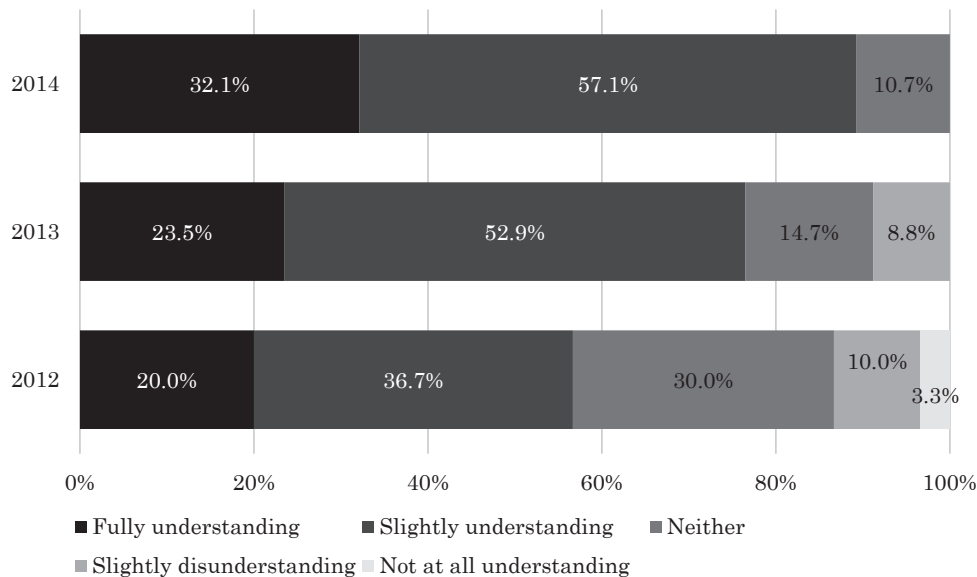


Fig. 7 Student understanding of the  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  generator mechanism and milking procedure.

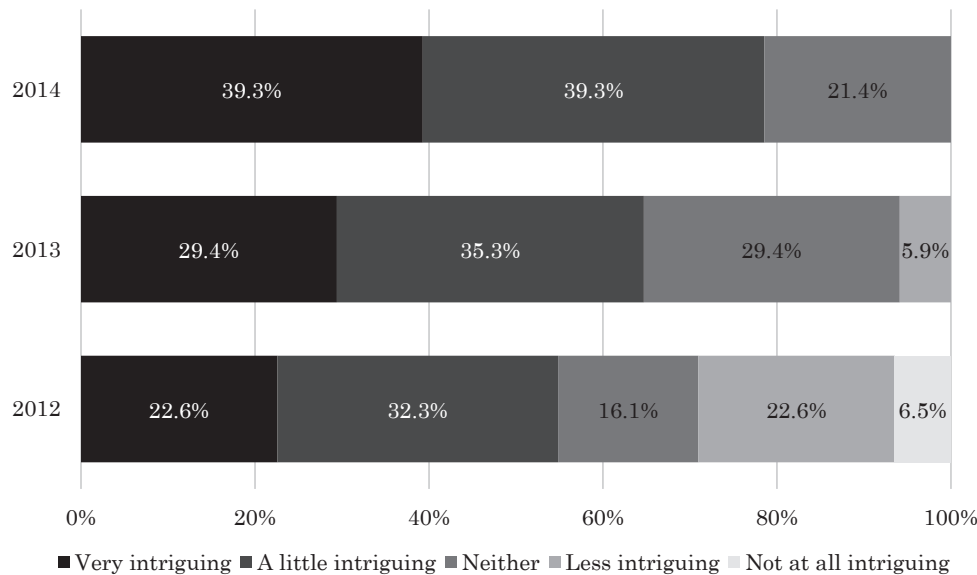


Fig. 8 Student opinions of the  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator program.

としたのは併せて, 54.9%(2012年), 64.7%(2013年), 78.6%(2014年)と有意( $p=0.0348$ )に増加傾向を示した。

最後に  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ジェネレータの実験を通じて放射平衡の理解を問うアンケート (Fig. 9) では, 「充分理解が深まった」 または 「少し理解が深まった」と回答したのは併せて, 54.8%(2012年), 87.6%(2013年), 85.7%(2014年)と高い割合を示した ( $p=0.0603$ )。

### 3. 考察

診療放射線技師養成機関で放射能や放射線, 放射性核種に関わる諸現象や手法を実習で満身に体験することは実習の時間的制約上難しい。本研究では比較的取

り扱いが容易な低レベル放射能の  $^{68}\text{Ge}$  を製造し利用することで, 学生が実験に基づいた放射能や放射線の理解を深めるための放射化学実習の項目の作成と実際の取り組みによる教育効果の検証を行った。

一般的に  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ジェネレータは, 日本アイソトープ協会を通して購入することができる<sup>17)</sup>。しかし販売されている多くは GBq 量の放射能を有し, 最も低い放射能でも 370 MBq である。そのためミルキング後の  $^{68}\text{Ga}$  は溶離液を何百倍にも希釈しないと計数率を正しく求めることができない。更にはミルキング後のカラム内で成長する  $^{68}\text{Ga}$  を測定することも難しい。そこで本研究では放射線医学総合研究所のサイクロトロンを用いて低レベル放射能の  $^{68}\text{Ge}$  の製造を試



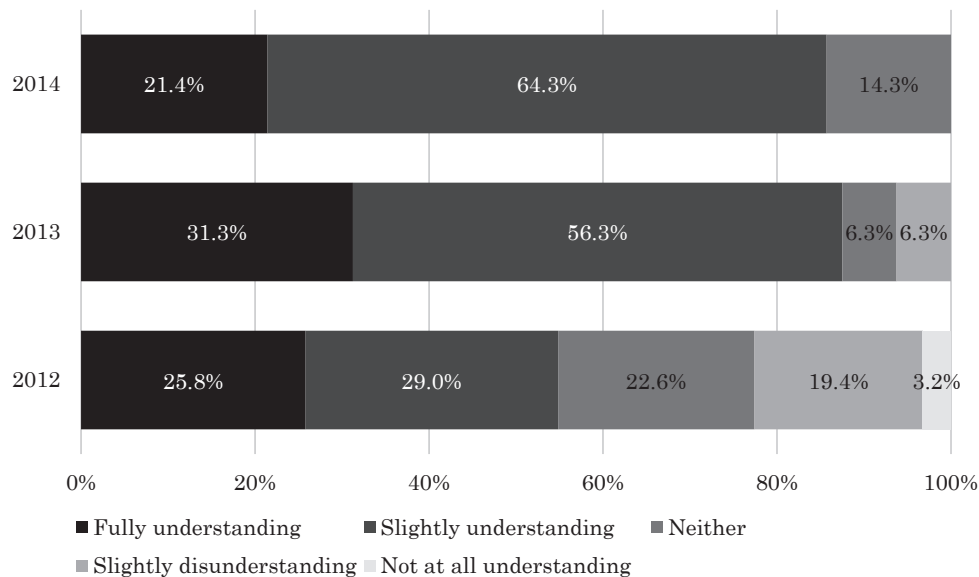


Fig. 9 Student understanding of radioactive equilibrium through the  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator program.

みた。30 MeV の陽子で製造した  $^{68}\text{Ge}$  の放射能は照射終了時で 111 MBq であった。実習で学生が利用したカラム 1 本あたりの  $^{68}\text{Ge}$  放射能は約 37 kBq である。実習の班編制の観点から、カラムは学生用 12 本 + 教員用 2 本を作成した。すなわち 37 kBq/本  $\times$  12 本 = 555 kBq の放射能があれば毎年充分に実験が可能である。したがって照射試料からの  $^{68}\text{Ge}$  の回収率を 80% とし、製造後半年後に希望施設に提供するとしても、1 回の照射で 100 施設程度の供給が充分可能であることが判明した。

繰り返しミルクキングによる  $^{68}\text{Ga}$  の溶離変動と  $^{68}\text{Ge}$  の混入率評価の結果から、 $^{68}\text{Ga}$  は自作の  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ジェネレータから毎回ほとんど溶離された一方で、 $^{68}\text{Ge}$  はほんの少量しか漏れ出てこなかった (Fig. 4)。 $^{68}\text{Ga}$  の溶離率は、ジェネレータから一定期間ミルクキングをしなかった場合でもほぼ変動しなかった (Fig. 4)。しかし一部のミルクキングでは 80% 以下の溶離率を示した。これはカラムに 1 M HCl を加えた後の溶離操作で加える圧力に問題があったと考えられる。圧力が高い場合、溶離に要する時間が短縮されカラムが溶液と接触している時間が短くなり一時的に溶離率が下がったと考えられる。

これに対し、ミルクキング後の  $^{68}\text{Ga}$  溶液中の  $^{68}\text{Ge}$  の混入率は小さく毎回ほぼ一定 (Fig. 4) であった。使用した  $\text{SnO}_2$  は、硝酸処理による超微細粉末の溶解除去と表面の熱力学的安定化を行った。その結果、経時劣化に対する  $^{68}\text{Ge}$  混入の抑制効果はある程度認められたと考えられる。最初のミルクキングにおける  $^{68}\text{Ge}$  の高い混入率は、 $\text{SnO}_2$  に吸着されていない  $^{68}\text{Ge}$  が存在

することを示している。長期間での混入率の上昇 (No. 1: 0.1%, No. 2: 0.07%) は、 $\text{SnO}_2$  の劣化によるものと考えられる。一般的に  $\text{SnO}_2$  をカラム充填剤とした市販の  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  ジェネレータにおける  $^{68}\text{Ge}$  の混入率は、高いものでも 0.025% 未満<sup>18)</sup> である。また Das らは自ら合成した  $\text{SnO}_2$  を用いたジェネレータを作成し、その性能評価の中で  $^{68}\text{Ge}$  の混入率は平均 0.023% と報告している<sup>19)</sup>。本実験の結果は前述のいずれの文献値に比べても高いため、今後  $\text{SnO}_2$  の化学処理に関する最適化が必要である。しかし、学生実習では溶離した  $^{68}\text{Ga}$  を実習中に 6 時間以上測定することはなかった。そのため毎回のミルクキングで 0.2% 程度の  $^{68}\text{Ge}$  が溶離されるとしても実習には充分使用可能と考えられる。

ジェネレータを用いた実習は 1 日の午前と午後を利用して行った。これによって学生はミルクキング後のカラム中の  $^{68}\text{Ga}$  の成長や溶離液中の  $^{68}\text{Ga}$  の減衰を充分に測定することができた。特にカラム中の  $^{68}\text{Ga}$  の成長を記録できたことに興味をもつ学生が多く見受けられた。カラム中の  $^{68}\text{Ga}$  の放射能は、ミルクキング後 2 時間で約 70% (Fig. 2) に回復する。したがって実習の期間が半日に限られる場合は、ミルクキングの時間を適宜調整することで、充分に放射平衡という現象を体験できると考えられる。

実習では単に放射線を計測するだけではなく、その場で計数率を計算しグラフに描画させた。また放射平衡状態のカラムから得られる計数率を基に、ミルクキング後のカラム内で成長する  $^{68}\text{Ga}$  の放射能を放射平衡の式を用いて計算しグラフに表すことも行った。これによって実際のカラム内の  $^{68}\text{Ga}$  がどのような原理に

基づいて成長し平衡状態になるのか理論と実験の一致を図ると同時に、必ずしも一致しない場合の原因を考察する余地も与えた。レポートとして提出されたものから判断する限り、学生らは放射平衡の概念を理解し式を駆使して実験結果を考察したことが窺えた。

今回の実験で作成した $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータの放射能は1カラムあたり37 kBqとした。使用したNaI (TI)シンチレーションカウンタでは37 kBqの放射能に対して約50,000~100,000 counts per minute (cpm)の計数率を示した。この計数率は実験上充分統計誤差の少ない結果をもたらすと考えられる。もしこの1/10の放射能で実験をする場合は1班あたり3.7 kBqの放射能ですむことになり、40名で取り組む実験が必要となる放射能は100 kBq以下となる。管理の面から考えると $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ の放射能が100 kBq以下ならば、放射線障害防止法の対象とはならない<sup>20)</sup>ため将来的には下限数量以下として取り扱うことも可能と考えられる。また、今回の実習で学生が受けた被ばく線量は、線量計のもつ最小検出限界未満の値であったことから、 $^{68}\text{Ge}$ および $^{68}\text{Ga}$ は使用放射能、被ばく線量のどちらからも利用しやすいRIであると考えられる。

放射化学の実習項目は放射平衡だけではなく、放射化学の分離手法を学ぶ場でもある。特に共沈やイオン交換分離、溶媒抽出、電気泳動などは放射化学の中でも重要な現象や手法である<sup>5, 9, 21)</sup>。ジェネレータからミルキングした $^{68}\text{Ga}^{3+}$ イオンは $\text{Fe}^{3+}$ イオンと化学的に類似の挙動を示すため、 $\text{Fe}^{3+}$ イオンを担体として用いることで、前述の化学現象の理解に利用することも可能である。また $^{68}\text{Ga}$ は標識薬剤( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATEなど)として、既に神経内分泌腫瘍診断の臨床試験が欧米で実施されている<sup>22)</sup>。 $^{68}\text{Ga}$ とキレートの一つである1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA)やdiethylene triamine pentaacetic acid (DTPA)との標識方法の理解、それに伴う純度検定やペーパークロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィの原理と使用法の理解、イメージングプレートを用いたオートラジオグラフィでのイメージング機序の理解などにも応用可能と考えられる。更に $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータを小型化して511 keVの線源とすることで、種々の物質による吸収実験などの放射線計測学の実習にも用いることができる。また $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 密封線源はpositron emission tomography (PET)診断において、測定器の校正線源としても既に利用されており<sup>23)</sup>、ジェネレータを陽電子放出線源と捉えれば、同時計数を用いた陽電子放出体の存在位置の決定(PETの原理)や陽電子

放出体の低バックグラウンド計数などのユニークな実験も考案可能である。

化学実験は色や状態の変化が化学反応の結果として現れるためとても簡単に理解しやすい。しかしRIのようなトレーサ量の物質を扱う場合、放射線検出器を用いて間接的に理解するほか手立てがない。そのような場合であっても $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータならば、時間経過にしたがった放射能の減少やカラム中での増加といった変化をグラフにして理解しやすく、感覚として受け入れやすい。特に $^{68}\text{Ge}$ 由来の放射線が検出されないため、純粋に $^{68}\text{Ga}$ の成長を経験できる。これらの要因がアンケート(Fig.7~9)において、肯定的な回答を生み出していったと考えられる。更に2012年から開始したこの実習項目は、年を経るごとに内容を少しずつ改良していった。また実習指導者もどのような指導が実験結果を理解しやすいか考えてきた。その結果、年を経るにしたがい肯定的な回答が増えていったと考えられる。

教育効果が高いと考えられる $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータであるが、現状では市販品は高価であり、教育に転用することは難しい。対してわれわれが利用した自作ジェネレータは比較的安価に準備可能である。主な実験材料(Fig.6)は市販のものが流用可能であり、 $\text{SnO}_2$ の作成に関わる試薬も高価ではなく作業もさほど難しくはない。 $^{68}\text{Ge}$ は加速器施設での製造が必須であり、製造に関わる費用の算出は難しいが、1回4時間の照射で十分な量の $^{68}\text{Ge}$ を製造できるため、多くの施設が同時に $^{68}\text{Ge}$ を利用することによって1施設あたりの負担は軽減可能であると考えられる。そのためにもわれわれは今後多くの施設から成るコミュニティを形成し、より広範囲の診療放射線技師養成校、理工系大学の放射線取扱施設での教育利用が可能になるよう、ジェネレータの改良および $^{68}\text{Ge}$ と $\text{SnO}_2$ も準備したジェネレータのキット化、実習用テキストの編集などを実施予定である。

#### 4. 結 語

本研究では加速器で製造した低レベル放射能の $^{68}\text{Ge}$ を用いて $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータを作成した。またこのジェネレータを使った実習項目を作成し、診療放射線技師養成校の放射化学実習に適用した。その結果、多施設に提供可能な $^{68}\text{Ge}$ の放射能を加速器を用いて容易に製造した。手作りの $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータは毎回のミルキングで安定した溶離率を示し、 $^{68}\text{Ge}$ の混入率も学生実習では十分に許容できる範囲であった。このジェネレータを利用した放射化学実習で学生

は1日の実習時間内に放射能の成長や減衰を体験することができた。またこの体験を受けて $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータを用いた実験に興味深いと感じた学生は年々増加した。更にレポートおよびアンケートの結果から、多くの学生が好奇心をもって放射平衡という概念を理解できることが明らかとなった。以上のことから低レベルの放射性 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータが放射能や放射線を学ぶ上で有用な教育ツールであると結論づけられる。

## 謝 辞

本研究の遂行にあたり、放射性医学総合研究所の峯岸克行氏の全面的な技術サポートならびに重粒子治療

センター運転室の皆様にも多大なる感謝をいたします。また学生実習の実施に関し、長崎大学原爆後障害医療研究所の西弘大助教および金沢大学医薬保健学域保健学類の村崎祐一氏には本研究に関するサポートと有用なコメントをいただきました。また統計解析については、金沢大学医薬保健学域保健学類の岡本博之准教授から有用なコメントをいただきました。

本研究は東京応化科学技術振興財団 第9回「科学教育の普及・啓発助成事業」の補助を受けたものである。なお、本研究の一部は第70回日本放射線技術学会総会学術大会(2014年4月、横浜)にて発表した。

## 参考文献

- 1) 診療放射線技師学校養成所指定規則。昭和二十六年十二月十一日文部省・厚生省令第四号(最終改正:平成二十七年二月十二日文部科学省・厚生労働省令第一号)第二条の三。
- 2) 厚生労働省。平成24年版診療放射線技師国家試験出題基準 診療放射線技師国家試験出題基準と試験科目との対応表。2010年4月。http://www.mhlw.go.jp/topics/2010/04/dl/tp0430-1d.pdf (2015年4月15日アクセス)。
- 3) 日本放射化学会。放射化学用語辞典 2006年版。茨城:松枝印刷株式会社, 2006。
- 4) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会全国核医学診療実態調査専門委員会。第7回全国核医学診療実態調査報告書。Radioisotopes 2013; 62(8): 545-608。
- 5) 田中 仁, 山田勝彦, 小川敬寿, 他。2-7 核医学試料計測技術。新・医用放射線技術実験:臨床編 第2版。共立出版, 東京, 2010: 371-391。
- 6) 村上悠紀雄。薬学教育におけるミルキングとその実例。化学の領域 1978; 32(3): 229-235。
- 7) 富士政広, 齋藤秀敏, 福田賢一。 $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ジェネレータのノンスタンダードな実験。東京保健科学学会誌 2000; 3(1): 29-32。
- 8) International atomic energy agency. 1 Introduction. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 2. Production of long lived parent radionuclides for generators:  $^{68}\text{Ge}$ ,  $^{82}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Sr}$  and  $^{188}\text{W}$ . IAEA, Vienna, 2009: 122-130。
- 9) 森 五彦, 田中千秋, 木村捷二郎, 他。II-3 放射化学実習。ラジオアイソトープの実習と演習 改訂第2版。南江堂, 東京, 1991: 84-100。
- 10) 河淵計明。天然放射性核種を用いる放射平衡とミルキングに関する実験。化学教育 1977; 25(2): 160-163。
- 11) 野崎 正。 $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$  Milking Generator の教育利用。Isotope News 2009; (662): 22-25。
- 12) International atomic energy agency. 2.20. Germanium-68. Technical Reports Series No. 468. Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods. IAEA, Vienna, 2009: 122-130。
- 13) Adam-Rebeles R, Hermanne A, van den Winkel P, et al.  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  production revisited: excitation curves, target preparation and chemical separation-purification. Radiochim Acta 2013; 101(8): 481-489。
- 14) Meinken GE, Kurczak S, Mausner LF, et al. (2005) Production of high specific activity  $^{68}\text{Ge}$  at Brookhaven National Laboratory. J Radioanal Nucl Chem 2005; 263(2): 553-557。
- 15) 峯岸克行, 永津弘太郎, 大矢智幸, 他。 $^{nat}\text{Ga}(p, x)$  反応を利用した $^{68}\text{Ge}$ 遠隔製造法の開発。第53回日本核医学学会学術総会, 福岡, 2013-11, 日本核医学会, 核医学 2013; 50(3): 248。
- 16) Brauer G. Section 13 Tin and lead. Hand book of Preparative Inorganic Chemistry (2nd edition), vol. I. Academic Press, New York & London, 1963, 727-769。
- 17) 公益社団法人日本アイソトープ協会。ラジオアイソトープ受発注システム。https://www.j-ram.net/jram/DispatchTopPage.do (2015年4月15日アクセス)。
- 18) de Blois E, Sze Chan H, Naidoo C, et al. Characteristics of  $\text{SnO}_2$ -based  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator and aspects of radiolabelling DOTA-peptides. Appl Radiat Isot 2011; 69(2): 308-315。
- 19) Das SS, Chattopadhyay S, Alam MN, et al. Preparation and evaluation of  $\text{SnO}_2$ -based  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator made from  $^{68}\text{Ge}$  produced through  $^{nat}\text{Zn}(\alpha, xn)$  reaction. Appl Radiat Isot 2013; 79: 42-47。
- 20) 放射線を放出する同位元素の数量等を定める件。平成十二年科学技術庁告示第五号(最終改正:平成二十五年三月二十九日文部科学省告示第五十八号)第一条の二。
- 21) 社団法人日本アイソトープ協会。13 化学実習。放射線・アイソトープ講義と実習。丸善株式会社, 東京, 1992: 343-379。
- 22) Velikyan I. Prospective of  $^{68}\text{Ga}$ -radiopharmaceutical development. Theranostics 2013; 4(1): 47-80。
- 23) 宮司典明, 三輪建太, 我妻 慧, 他。トレーサブル $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 標準線源を用いたPET用ドーズキャリブレーションの精度管理。日放技学誌 2013; 69(12): 1379-1386。

問合せ先

〒920-0942 金沢市小立野5丁目11-80  
金沢大学医薬保健研究域保健学系 鷺山幸信