

機関番号：13301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20790886

研究課題名（和文） 加速器生産  $\alpha$  線放出核種の内用放射療法への適応

研究課題名（英文） An application of accelerator produced alpha-emitting radionuclide for radionuclide therapy

研究代表者

鷲山 幸信 (WASHIYAMA KOHSHIN)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：80313675

研究成果の概要（和文）：本研究では、加速器を用いた核反応で製造した  $^{230}\text{Pa}$  を利用して、 $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$  ジェネレータの製造法を検討した。また、ミルキングした  $^{226}\text{Th}$  で標識した  $^{226}\text{Th}$ -EDTMP の骨集積に関する検討を行った。その結果、比較的簡単な化学分離で  $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$  ジェネレータを製造することに成功し、さらにミルキングした  $^{226}\text{Th}$  の標識化合物  $^{226}\text{Th}$ -EDTMP をマウスに尾静脈投与し、 $^{226}\text{Th}$ -EDTMP の骨への集積を確認した。

研究成果の概要（英文）：Targeted alpha therapy (TAT) has been applied for cancer therapy and many clinical studies have been performed. Uranium-230 is a promising cyclotron produced alpha-emitting radionuclide for TAT. According to the reaction  $^{232}\text{Th}(p, 3n)^{230}\text{Pa}$  and following the  $\beta$ -decay of  $^{230}\text{Pa}$ ,  $^{230}\text{U}$  can be produced within the irradiated target. The daughter of  $^{230}\text{U}$ ,  $^{226}\text{Th}$  ( $T_{1/2} = 31\text{m}$ ) provides a rapid cascade of 4 alpha particles with a 27.7 MeV of total energy. In this study, we investigated the availability of production and radiochemical separation of  $^{230}\text{U}$  and its daughters. Protactinium-230 was produced by irradiation of  $^{232}\text{ThO}_2$  target. After irradiation, the target was separated and  $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$  generator was constructed. Eluted  $^{226}\text{Th}$  from generator was radiolabeled with bone seeking chelate, EDTMP and injected into mice for biodistribution evaluation. Most of all radioactivity were retained on bone.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：放射化学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：アイソトープ治療，アルファ線，in vivo ジェネレーター

## 1. 研究開始当初の背景

$\alpha$  線は  $\beta$  線と比べて飛程が長く RBE も高いため、放射線治療に  $\alpha$  線を用いると効果が大きいことが考えられる。現在世界では  $\alpha$  線を出すラジウム-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ) を利用したホルモ

ン治療抵抗性前立腺癌由来の骨転移治療に関する治験が進行している。現在、世界における  $\alpha$  放射体の利用は、製造される核種の半減期が短いために大型加速器の近隣施設等に制限されている。しかし  $\alpha$  放射体のジェネレーターがあれば加速器のない施設でも  $\alpha$  放

射体を供給でき、ジェネレータも移動可能であることから利便性も上がる。そこで研究代表者は  $^{232}\text{Th}$  の陽子誘起核反応によって生成する  $^{230}\text{Pa}$  [ $^{232}\text{Th}(p, 3n)^{230}\text{Pa}$ ] を出発物質としてその  $\beta$ -壊変で生成する  $^{230}\text{U}$  を用いることに注目した。 $^{230}\text{U}$  は  $\alpha$  壊変の後に取り扱いやすい半減期(31分)の娘核種  $^{226}\text{Th}$  になり、 $^{226}\text{Th}$  はその後  $^{210}\text{Pb}$  に至るまで4回の  $\alpha$  壊変を行う。途中の生成核種はいずれも半減期が1分以下であるため、移動することなく、4つの  $\alpha$  線による合計 27.7MeV のエネルギーを標的組織に対して照射できると期待できる。

## 2. 研究の目的

本研究では国内の  $\alpha$  放射体の供給の可能性を模索するために  $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$  ジェネレータの製造を検討した。また研究代表者らは別の  $\alpha$  放射性医薬品の  $^{227}\text{Th}$ -EDTMP を用いた骨転移治療モデルラットの治療の検討を行っているため、本研究では予備的実験として  $^{226}\text{Th}$ -EDTMP を標識しマウス体内分布を調べ、 $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$  ジェネレータの有用性を検証した。

## 3. 研究の方法

### 3-1. $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ ジェネレータの製造

大阪大学核物理研究センターの AVF サイクロトロンを利用して、 $^{232}\text{ThO}_2$  ターゲット 60~

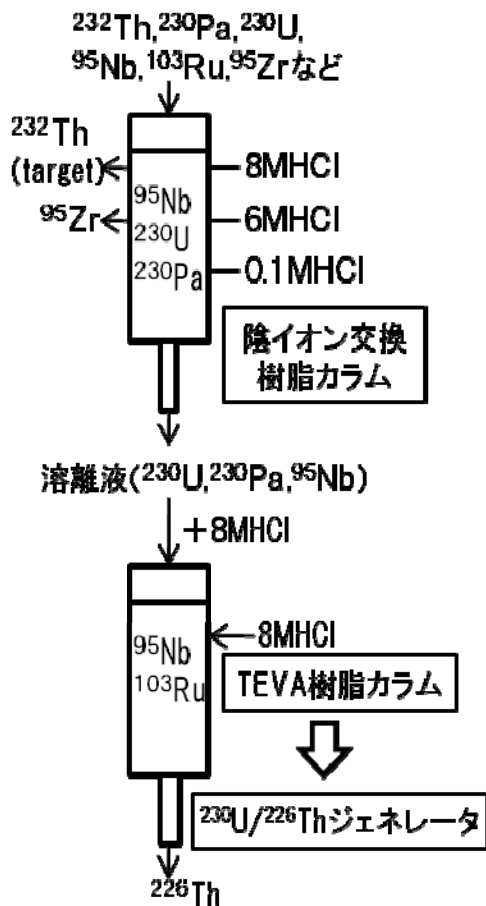


図 1. 核分裂生成物分離スキーム

80mg に照射エネルギーで 22MeV、陽子強度  $1\ \mu\text{A}$ 、照射時間 1~2 時間で陽子線照射を行った。照射試料は短半減期放射性核種の放射能が減衰した後に、金沢大学へ移送した。

$^{232}\text{Th}$  の陽子誘起核反応では  $^{230}\text{Pa}$ 、 $^{230}\text{U}$  の他に  $^{95}\text{Nb}$  や  $^{95}\text{Zr}$  などが生成する。ジェネレータ製造では、第一にこれらの核分裂生成物の除去を行った(図 1)。ターゲットの  $^{232}\text{ThO}_2$  に濃  $\text{HNO}_3$  5ml、濃  $\text{HF}$   $5\ \mu\text{l}$  を加えて加熱し、ターゲットを溶かした。その後溶液を蒸発乾固した後、8M  $\text{HCl}$  を加えて塩酸系にした。この溶液を陰イオン交換樹脂カラム(樹脂: AG1x8 200~400mesh)に通し、その後に  $\text{HCl}$  の濃度を 8M、6M、0.1M と変化させカラムに通した。0.1M  $\text{HCl}$  で溶離した溶液を蒸発乾固して 8M  $\text{HCl}$  を加えた後に TEVA 樹脂カラムに通した。これを  $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$  ジェネレータとした。

$^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$  ジェネレータに 8M  $\text{HCl}$  を加えて溶離した溶液を Ge 半導体検出器で  $\gamma$  線を測定し、 $^{226}\text{Th}$  の存在を確認した。またそのスペクトル中に確認された  $\gamma$  線の計数率の経時的变化を調べた。また 1 日毎に 8M  $\text{HCl}$  5ml でミルクングを行い、その溶離液の  $\gamma$  線を測定することで、ミルクングの再現性を調べた。

### 3-2. $^{226}\text{Th}$ -EDTMP の標識とマウスにおける体内分布の確認

$^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$  ジェネレータに 8M  $\text{HCl}$  を 5ml 流し、 $^{226}\text{Th}$  を溶離した。この溶液を加熱濃縮して 1M  $\text{NaOH}$  と 1M  $\text{HCl}$  を加え pH を 5~8 に調整し、EDTMP 溶液を加え  $80^\circ\text{C}$  で 10 分間攪拌して  $^{226}\text{Th}$ -EDTMP を標識した。標識はペーパークロマトグラフィーを用いて確認した。ミルクングと標識を 3 回を行い、標識された各  $^{226}\text{Th}$ -EDTMP 溶液を体重 32-34g の雄性 ICR 系マウス(日本 SLC 生産) 3 匹にそれぞれ 150~200  $\mu\text{l}$  ずつ投与した。投与から 30 分後に解剖して骨、腎臓、肝臓、血液の 4 組織を摘出しそれぞれの組織について秤量後、 $\text{NaI}(\text{Tl})$  ウェル型シンチレーションカウンタで  $\gamma$  線を測定し、重量集積率(%dose/g)を算出した。

## 4. 研究成果

### 4-1. $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ ジェネレータの製造

陰イオン交換樹脂カラムに、濃度を段階的に希釈した  $\text{HCl}$  溶液で溶離したときの核種の溶離曲線を図 2 に示す。溶離液画分 1 は原液をカラムに流したときに流出した溶液のみ、続いて画分 2~6 は 8M  $\text{HCl}$ 、画分 7~11 は 6M  $\text{HCl}$ 、画分 12~22 は 0.1M  $\text{HCl}$  で溶離してきたものである。8M  $\text{HCl}$  を通したときに  $^{95}\text{Zr}$  が溶離され、0.1M  $\text{HCl}$  では  $^{230}\text{Pa}$  と  $^{95}\text{Nb}$  が溶離された。また、 $^{103}\text{Ru}$  はほとんど溶離されなかった。図 3 に陰イオン交換樹脂に通す前の原液の  $\gamma$  線スペクトルと TEVA 樹脂から溶離された溶液の  $\gamma$  線スペクトルを示す。陰イオン交換樹脂に通す前の原液では  $^{230}\text{Pa}$  や核分裂生

成物の  $^{95}\text{Zr}$  や  $^{95}\text{Nb}$  などが確認されたが、TEVA樹脂から溶離された溶液では  $^{230}\text{Pa}$  と  $^{95}\text{Zr}$  は除去され、 $^{226}\text{Th}$  とその娘核種が確認された。

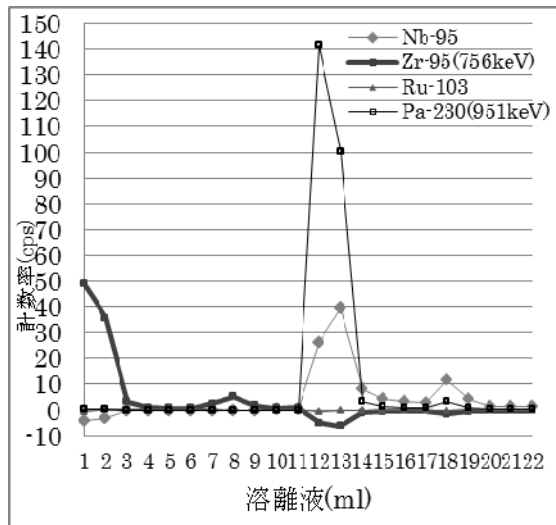


図 2. 核種の溶離曲線

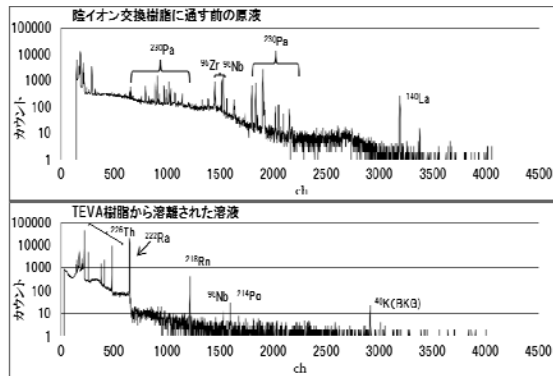


図 3. 陰イオン交換樹脂に通す前の原液と TEVA 樹脂から溶離された溶液の  $\gamma$  線スペクトル

図 4.  $^{222}\text{Ra}$  の減衰曲線

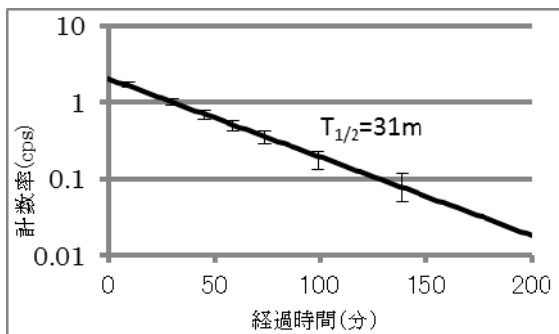


図 4 に図 3 で確認された  $^{222}\text{Ra}$  の  $\gamma$  線の計数率の経時的変化を示す。 $^{222}\text{Ra}$  は半減期 38 秒で  $^{226}\text{Th}$  の娘核種である。図 4 より  $^{222}\text{Ra}$  は  $^{226}\text{Th}$  の半減期 31 分と同じ半減期で減衰していることから、 $^{222}\text{Ra}$  は  $^{226}\text{Th}$  と放射平衡であることが確認された。また、ミルクキングの再現性を図 5 に示す。今回のジェネレータでは毎回ほぼ 100% の  $^{226}\text{Th}$  をミルクキングすることが可能であった。したがって 8M HCl をカラ

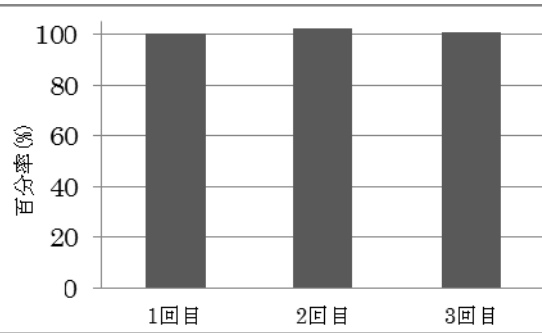


図 5. ミルクキングした  $^{226}\text{Th}$  の計数率の変化

ムに流すことにより繰り返し再現性良く  $^{226}\text{Th}$  が得られることから、実用可能な  $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$  ジェネレータを製造することが示された。

#### 4-2. $^{226}\text{Th}$ -EDTMP の標識とマウスにおける体内分布の確認

ジェネレータから溶離した  $^{226}\text{Th}$  は EDTMP とほぼ完全に標識していることが、ペーパークロマトグラフィーによる純度検定で判明した。また  $^{226}\text{Th}$ -EDTMP とこれまでに報告されている  $^{227}\text{Th}$ -EDTMP のマウスにおける体内分布の結果を比較したところ、 $^{226}\text{Th}$ -EDTMP は骨に集積し  $^{227}\text{Th}$ -EDTMP の体内分布と類似する結果が得られた。しかし、現段階では使用放射能が少ないため、放射線計測の統計が低くなり、結果のばらつきが大きくなっている。今後はより強い放射能を用いて、精度良く実験を行う予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① 鷺山幸信, アルファ線を利用した核医学治療. PETjournal. (9):36-38 (2010) 査読なし

[学会発表] (計 6 件)

- ① 鷺山幸信, 高橋成人, 篠原厚, 横山明彦, 天野良平 (核医学治療を目指した  $^{230}\text{U}$  の製造と  $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$  ジェネレーターの開発), 第 10 回放射性医薬品・画像診断薬研究会, 2010 年 12 月 4 日, 京都府民総合交流プラザ (京都府)
- ② 鷺山幸信, 山村朝雄, 佐藤伊佐務, 三頭聡明, 高橋成人, 篠原厚, 横山明彦, 天野良平 (アルファ放射体を用いた転移性骨腫瘍の治療), 第 54 回放射化学討論会, 2010 年 9 月 29 日, 大阪大学吹田キャンパス銀杏会館 (大阪府)
- ③ 鷺山幸信, (核医学治療の将来- $\alpha$  放出核種の応用-アルファ線を利用した核医学

治療), 第 43 回日本核医学会近畿地方会,  
2010 年 7 月 24 日, 大阪国際交流センター (大阪府)

- ④ 鷺山幸信, ( $\alpha$  核種による治療の基礎と応用), 第 49 回日本核医学会学術集会, 2009 年 10 月 1 日, 旭川グランドホテル (北海道)
- ⑤ 鷺山幸信, (加速器を用いたアルファ放射体  $^{230}\text{U}$  の製造および分離精製に関する基礎的検討), 第 53 回放射化学討論会, 2009 年 9 月 28 日, 日本大学文理学部百周年記念館会館 (東京都)
- ⑥ 鷺山幸信, (核医学と放射化学の学際領域-核医学治療の最前線-), 第 53 回放射化学討論会, 2009 年 9 月 28 日, 日本大学文理学部百周年記念館会館 (東京都)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鷺山 幸信 (WASHIYAMA KOHSHIN)  
金沢大学・保健学系・助教  
研究者番号: 80313675

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし