

核医学・核工学シンポジウム
がんを制する人工核種をつくる
～内用療法向け α 放出核生成技術の最前線～
第二部 加速器による α 核生成技術
加速器法3

サイクロトロンによるAt-211生成と Ac-225輸入計画

大阪大学 核物理研究センター(RCNP)

福田光宏

Contents

1. はじめに
2. 短寿命RI供給プラットフォームにおける
At-211供給体制と実績
3. 阪大RCNPにおけるAt-211製造
4. カナダTRIUMF研究所からのAc-225輸入
計画
5. まとめ

1. はじめに

アスタチンとは・・・

●アスタチンの特徴

- ・原子番号 $Z = 85$
- ・ハロゲン元素
- ・安定な同位体は無い

・“astatine” ギリシャ語で「不安定」を意味する
 $\alpha \sigma \tau \alpha \tau \omicron \varsigma$ (astatos) が語源

ウムはMgCl₂をつくる)などの性質が周期的に変化する法則「周期律」を見いだし、性質が似た元素が同じ列にくるように配列した周期表をつむには空欄があり、当時知られていなかった元素の性ムが、1868年にグルマニウムが発見され、それらの性わびであったため、世界的に信頼された。とすべての人を用いる(科学や物理学の)基礎となっている。レーエフによる元素周期律発見150周年にあたる。



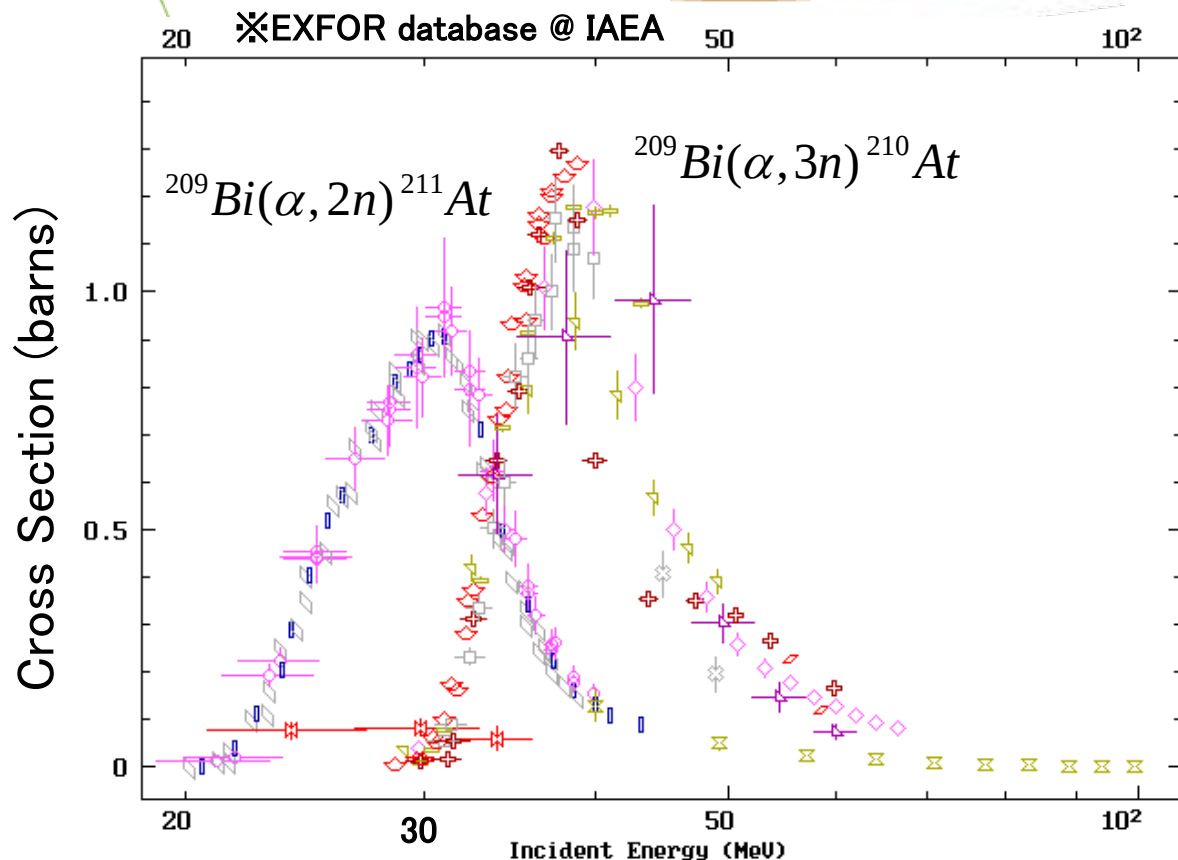
At-211 の生成

アルファ線放出核種の半減期と
 α 粒子のエネルギー

RI	$T_{1/2}$	E_{α} (MeV)
Tb-149	4.2 h	4.0
Bi-212	61 min	8.8
Bi-213	46 min	8.4
At-211	7.2 h	5.9, 7.5
Ra-223	11.4 d	5.8
Ra-224	3.66 d	5.8
Ac-225	10 d	5.9

^{211}At for targeted alpha-particle therapy can be produced by a ^4He induced reaction $^{209}\text{Bi}(^4\text{He}, 2n)^{211}\text{At}$.

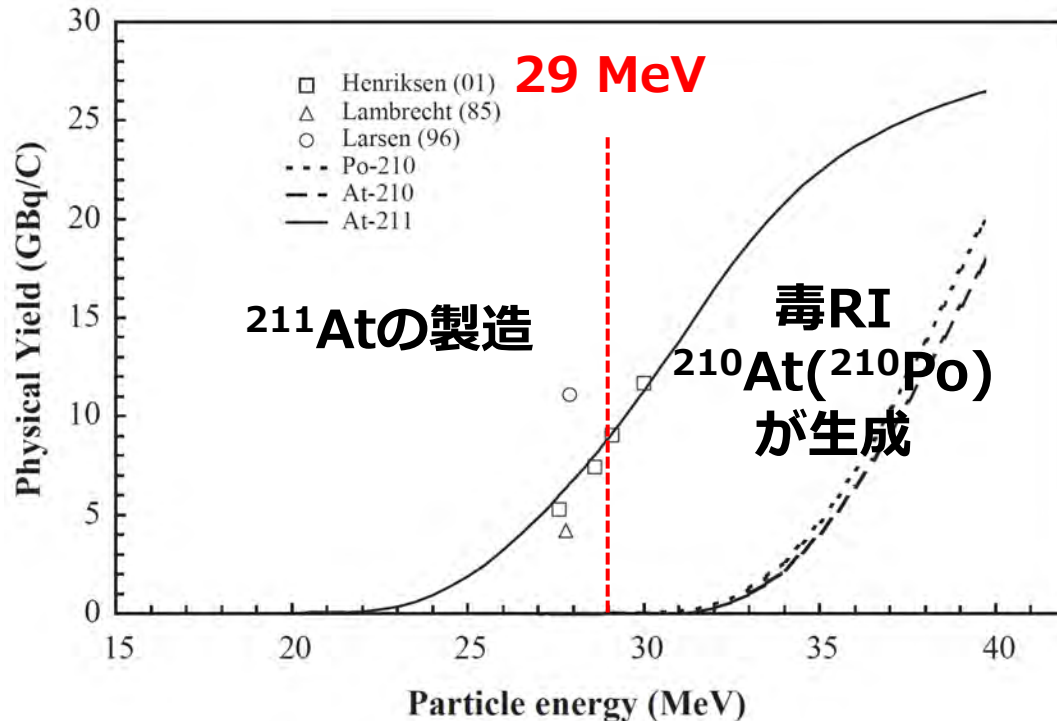
Production of ^{210}At decaying to toxic ^{210}Po should be avoided.



$^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 反応による ^{211}At の製造

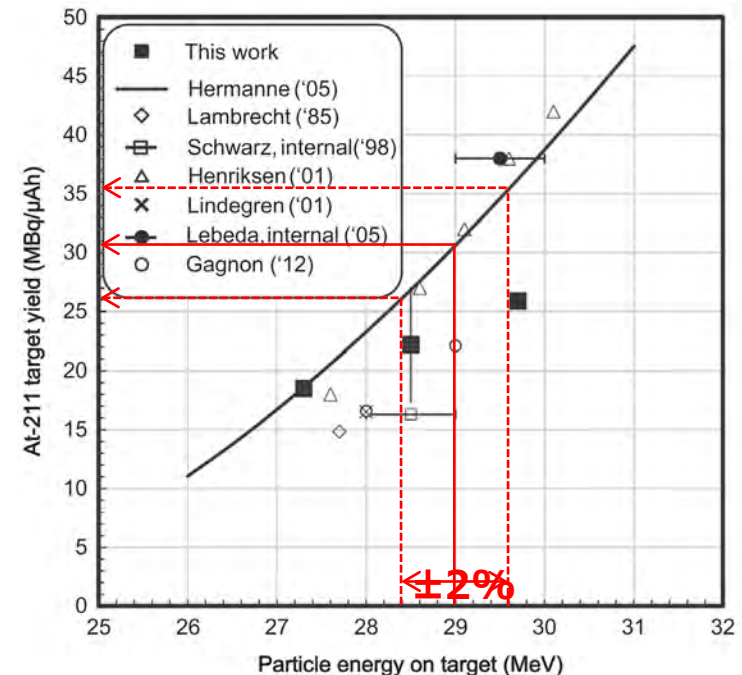
- 29 MeV以上で, $^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$ 反応が起こる.
- ^{210}At が崩壊して生成される ^{210}Po は, **長寿命で毒**
 → ^{210}At が生成しない最大エネルギー(29 MeV)で
 ^{211}At を製造することが必要.

^{210}At と ^{211}At の生成収率曲線



- エネルギーが2%違うと, 生成放射能が15%も変わる.
- 加速エネルギーによって製造収率が異なる.

^{211}At の生成収率曲線



Nagatsu et al., Appl. Radiat. Isot. **94** (2014) 363.

定量的RI製造と品質管理（不純物RI）には，ビームエネルギーの精密設定が必須

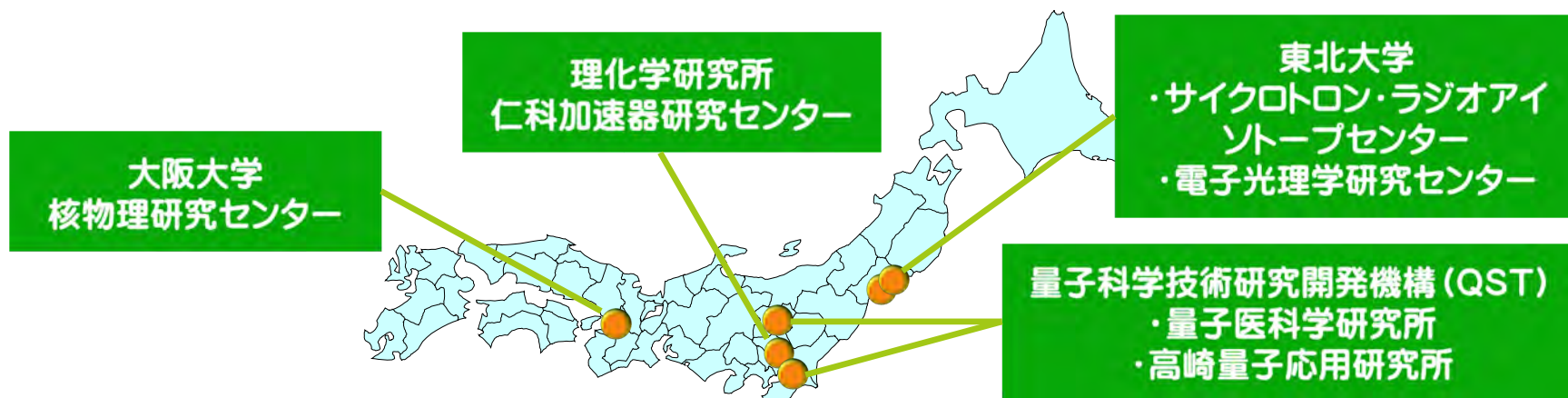
2. 短寿命RI供給プラットフォームにおける At-211供給体制と実績

短寿命RI供給プラットフォーム

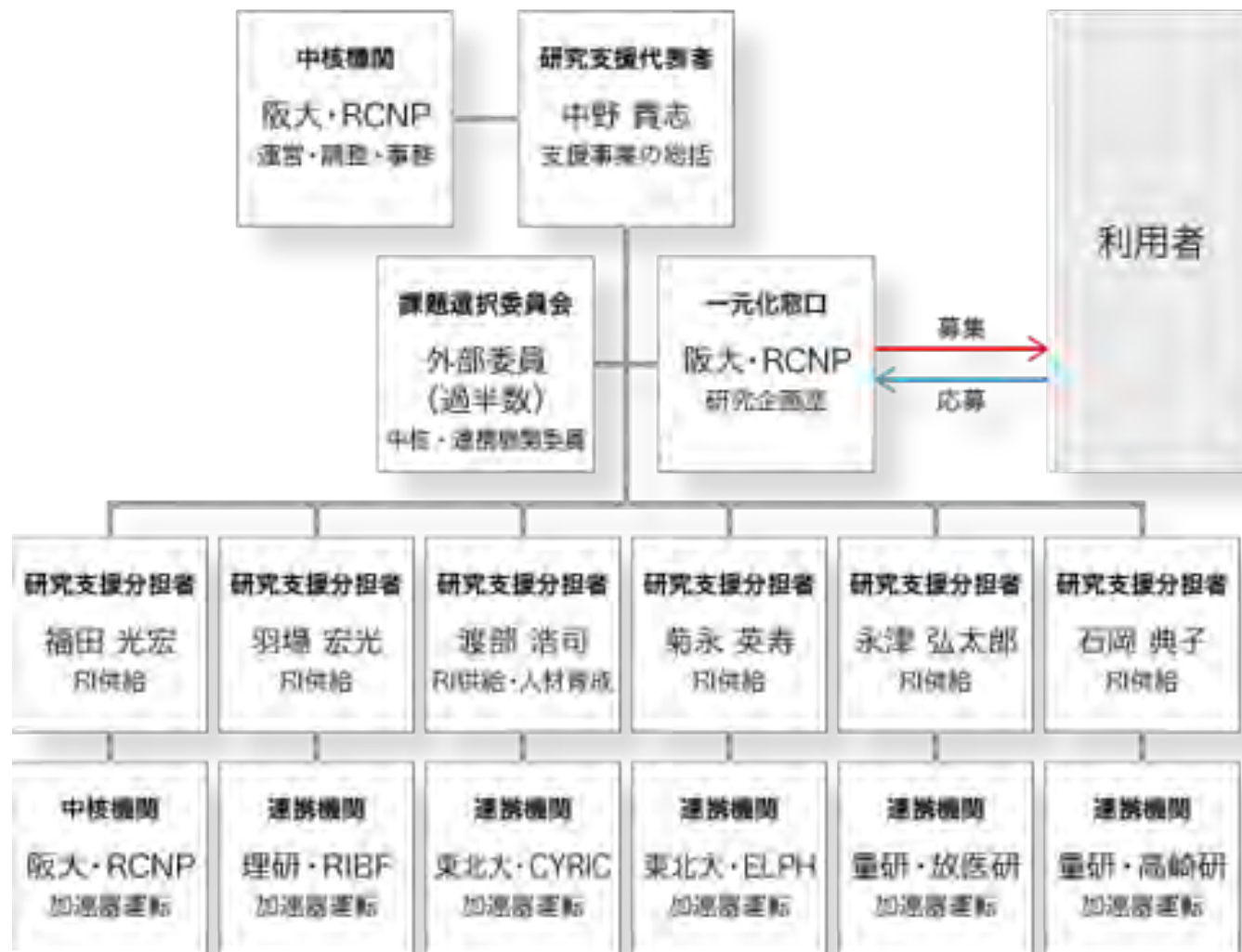
科研費を獲得している研究課題に対して、年間を通じた短寿命RIの安定供給とRIの安全な取り扱いのための技術的な支援を行う。

- 日本アイソトープ協会などから購入できない**短寿命RIの供給**.
- 世界最高レベルの加速器施設の連合体による**速やかで安定な供給**.
- 国際共同利用・共同研究拠点である阪大RCNPIに**窓口を一元化**してユーザーの利便性を格段に改善し、RI利用者を拡大.
- 幅広い分野の基礎研究の推進を支援.

At-211
も供給



短寿命RI供給プラットフォーム 実施体制



阪大・RCNPの特徴と実績

○施設の特徴

- ・AVFサイクロトロン(低エネルギー用)とリングサイクロトロン(中高エネルギー用)から構成される大型加速器と**RI生成専用ビームライン**を2コース所有し、取扱可能な非密封RIは**～1900核種**.
- ・**国際共同利用・共同研究拠点**として、原子核物理学や放射化学、核医学用RI生成など、多様な学術領域の基礎研究を支援・推進.

○施設の実績

- ・学内の医学系研究科、理学研究科、アイソトープ総合センターと連携して、**重元素化学研究・核医学研究を継続的に実施**.
- ・**年間500時間以上**のRI生成実験を実施(H28年度のRI製造ビームタイムは645時間、加速器の総運転時間は年間5000時間以上).



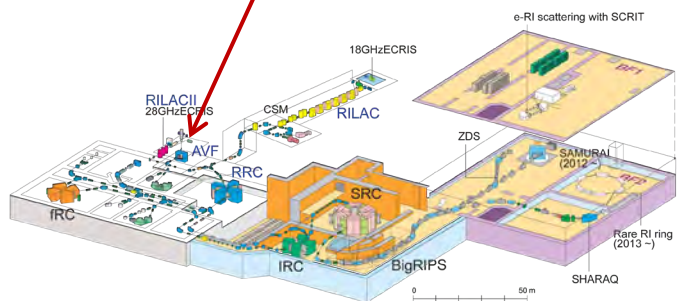
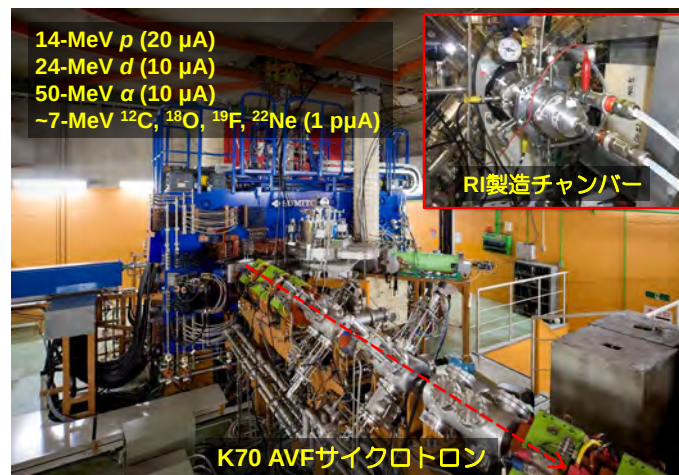
理研・仁科センターの特徴と実績

○施設の特徴

- ・重イオン線形加速器と2台のサイクロトロンを利用し、4番元素ベリリウムから107番元素ボーリウムまで、周期表のほとんどすべてのRIを製造
(**113番元素**に象徴される**超重元素のRI**)。
- ・世界最高強度の重イオンビームを利用した**大量製造**。
- ・独自のガスジェット法による**短寿命RI**製造。

○施設の実績

- ・ ${}^7\text{Be}$ から ${}^{266}\text{Bh}$ まで、**100種類以上のRI製造技術**を確立。
→ 国内外24機関の研究者と物理学, 化学, 生物学, 工学, 医薬学, 環境科学分野における応用研究を展開 (H27年度は12日間の供給実績)。
- ・ ${}^{65}\text{Zn}$, ${}^{85}\text{Sr}$, ${}^{88}\text{Y}$, ${}^{109}\text{Cd}$ の4核種は、日本アイソトープ協会を經由して有償頒布。
→ 39機関に合計119件の頒布実績 (2007.10~2015.10)。



東北大CYRICの特徴と実績

2台のサイクロtronによるRI製造
(ポジトロン放出核種等)

- ・ 小型サイクロ: PET用RI製造: ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 等
- ・ 大型サイクロ: ヨウ素124等、新しいPET用RI製造

PET診断用放射性薬剤・自動合成装置

- ・ ホットラボでの放射性薬剤製造・品質検定
- ・ 新しい放射性薬剤製造

多彩なPET診断装置

- ・ 臨床診断用PET、小動物実験用PET、半導体PET
- ・ RI製造から薬剤合成、PET診断まで実施可能

RI技術支援人材育成の実績

- ・ 全国分子イメージングに関する教育研修
- ・ 放射線同位元素等取扱施設安全管理教職員研修

HM12 小型サイクロ



930型 大型サイクロ



RI製造から薬剤合成、そしてPET診断まで実施可能



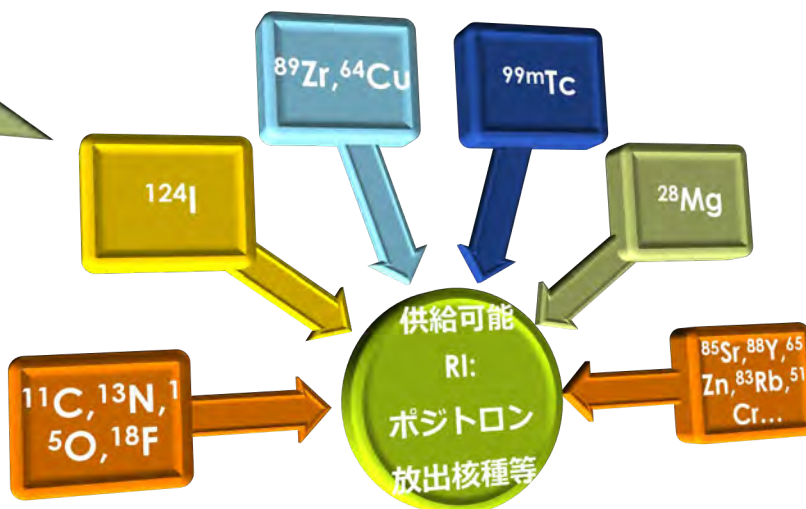
小動物用PET



半導体PET



臨床診断用PET



+充実した診断装置群
(H26年度は10件の利用実績)

東北大ELPHの特徴と実績



- ・1967年に完成した電子線形加速器を、震災以降、一部を**RI製造を主目的**とするように再構成.
- ・**国内最大級**の電子ビーム出力.

○施設の特徴

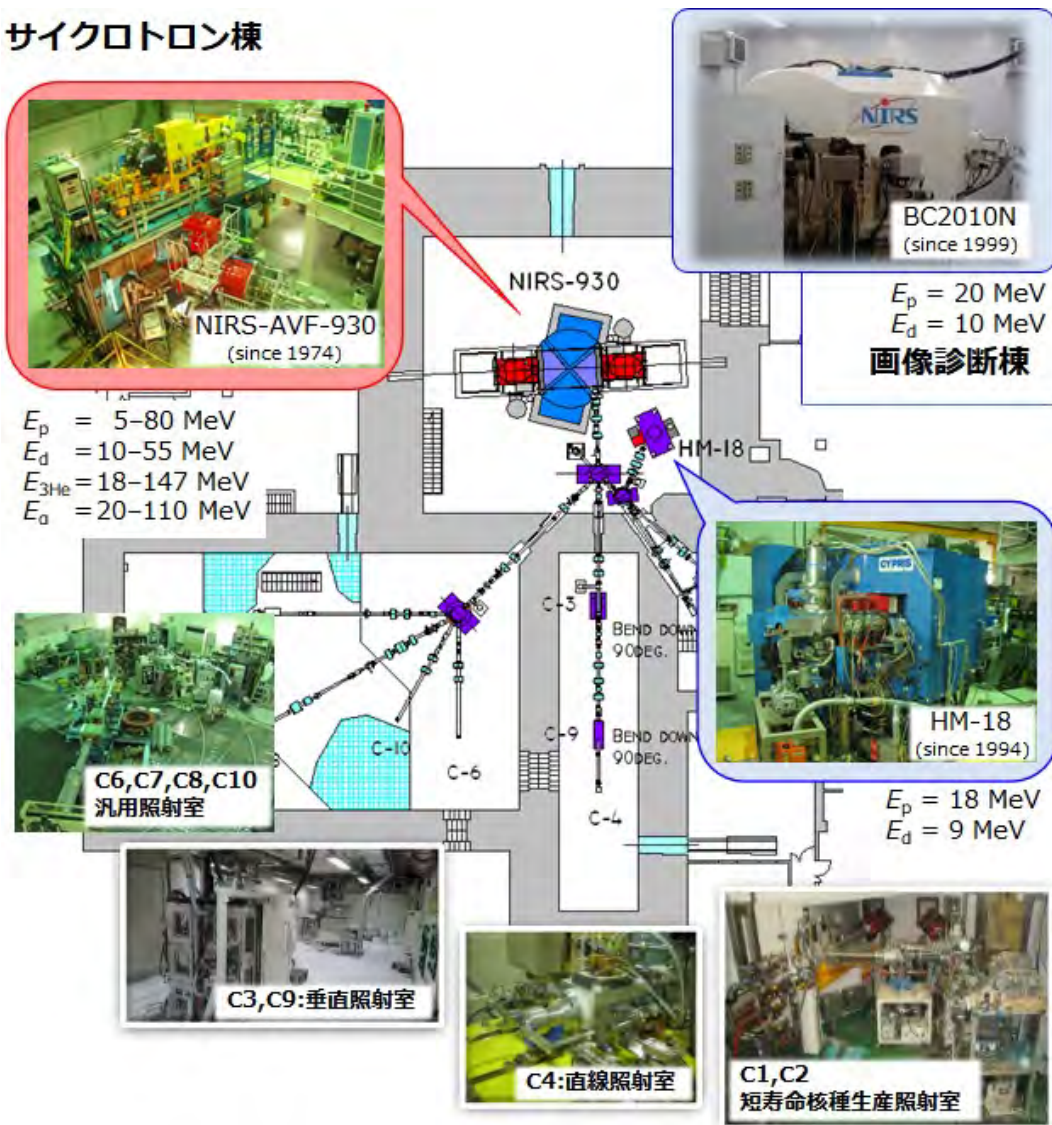
- ・**サイクロトロンでは製造困難なRI**を効率よく製造可能.
- ・加速器科学, 物理学, 核・放射化学, 測定器などの専門家が密接に連携, 利用者の研究分野に応じた**総合的なサポート**を実施.
- ・非密封RI使用施設(化学実験室・測定室・遺伝子組換え実験室)を完備.

○施設の実績

- ・2011年度より**共同利用・共同研究拠点**として活動(H26年度は17件の利用実績).
- ・ライフサイエンス研究で用いられるK-43やCu-64+Cu-67等の中重核種を**無担体RI**(高比放射能RI)として提供.

量研量医研（放医研）の特徴と実績

サイクロترون棟



●施設の特徴

- ・3台のサイクロترون を利用した分子イメージング及び標的アイソトープ治療研究(1台はクリーンルームで臨床応用を前提とした運用)
- ・RI生成用照射室が3室, 5ポート
- ・医学用高品位RIの遠隔製造が可能
- ・ターゲット遠隔操作装置を備えた固体ターゲットステーションや垂直ビームステーションにおいてRIを製造

●施設の実績

- ・超高比放射能を有する ^{11}C を製造
- ・多彩な標識前駆体の合成法を確立(^{11}C , 11種; ^{18}F , 9種など)
- ・自在な標識反応を行うための自動合成装置を独自開発
- ・臨床応用可能な標識化合物ライブラリーを構築(約100種類)
- ・年間1500回の総照射・合成実験

量研高崎研の特徴と実績

- AVFサイクロトロンによるRI製造 (α 線放出核種, ポジترون放出核種等)
 - ・医学研究用: ^{211}At , ^{76}Br , ^{64}Cu 等
 - ・植物研究用: $^{11}\text{CO}_2$, ^{107}Cd , ^{127}Cs 等
- 固体・液体・気体の全てのターゲットに照射が可能
 - ・スライド式固体照射ポート2台, リボルバー式気体・液体照射ポート6台
 - ・同一マシンタイム内でターゲットを遠隔操作により自由自在に変更可能
- 生成したRIを照射室から実験室へ遠隔操作で回収可能
 - ・自動搬送装置 (固体ターゲット) や配管設備 (気体・液体ターゲット) を設置
- RI分離から生物学的評価までの一連の実験が可能
 - ・RI分離, 標識化合物合成および *in vitro*, *in vivo* 実験が可能な設備が完備
 - ・植物研究に特化した各種イメージング装置やRI使用可能な人工気象器を完備



短寿命RI供給プラットフォーム 実験課題の募集と審査

●実験課題の公募

- ・短寿命RIの供給を希望する実験課題は随時受付
- ・但し、供給する実験課題の審査は年に2回

●課題選択委員会における審査

- ・年に2回開催(例年8月と1月)
- ・但し、緊急案件は随時メール審議で対応
- ・課題選択委員： 外部委員(半数以上)、内部委員(各供給機関の代表)

●課題採択の方法

- ・原則、書類審査と事前質問への回答などを基に課題選択委員会で合議により審査を実施(必要に応じてヒアリングを実施)

●審査の基準と評価方法

- ・学術的な重要性和課題の実行可能性を基準にして支援課題を選定
- ・具体的な評価項目

科学的評価： 学術的な重要性・妥当性、研究計画・方法の妥当性、
RIの必要性など

技術的評価： RI供給の技術的な適合性、RI利用の安全性など

短寿命RI供給プラットフォーム RI技術講習会の開催

【目的】

- ・RI利用の初学者の指導やRI技術者の人材育成
- ・研究用RIの安全な取扱いのための技術支援を実施
- ・新規ユーザーの参入や短寿命RIを用いた新たな研究の萌芽を促す

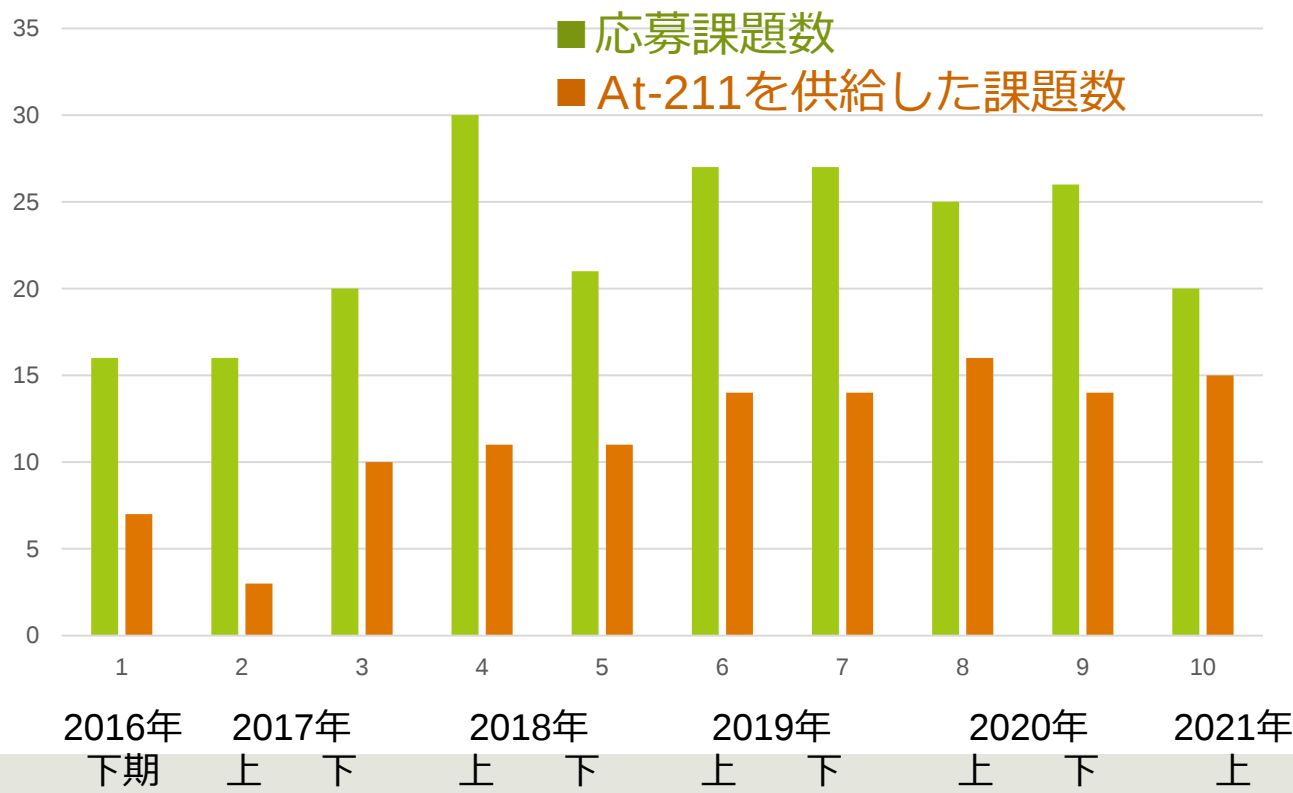
【講習会の開催例】

- 第3回RI技術講習会 ※放射性同位元素等取扱施設安全管理担当教職員研修会と共催
 - ・開催期間&場所: H29年11月9～10日 @名古屋大学
 - ・対象: RI取扱施設安全管理担当教職員
 - ・参加者数: 45名
 - ・内容: 加速器施設の利用に係る講義、加速器施設見学、ゲルマニウム検出器を用いた核反応励起関数の測定などを実施
- 第4回RI技術講習会
 - ・開催期間&場所: H30年2月22～23日 @東北大学CYRIC
 - ・対象: 短寿命RI利用や放射線検出器取扱いの初心者など
 - ・内容: 講義「放射性薬剤の基礎と応用」、コバルト同位体を用いたキレート化学反応、イメージングプレートを用いた放射能の可視化およびそれを用いた化学反応の解析
 - ・参加者数: ～20名

短寿命RI供給プラットフォーム At-211の供給

●短寿命RI供給プラットフォームにおけるAt-211の供給

- ・製造施設： 阪大RCNP, 理研RIBF, 量研量医研、量研高崎研
- ・供給した実験課題数



短寿命RI供給プラットフォーム ご利用のお問合せ先

●短寿命RI供給プラットフォームのWebページ

<http://www.rcnp.osaka-u.ac.jp/~ripf/>

平成28年度「新学術領域研究（研究領域提案型）
「学術研究支援基盤形成」リソース支援プログラム

短寿命RI 供給プラットフォーム

NEWS & TOPICS

- 2021.3.31 放射線試薬の総合情報サイトJ-RAMの「全国のRI施設一覧」に短寿命RI供給プラットフォームの情報が掲載されました。
→ [J-RAMのページ](#)
- 2021.3.18 「実績・成果」内の「RIの製造と活用」に2021年度上期における採択課題を追加いたしました。
→ [課題一覧](#)
- 2021.1.5 2021年度上期実験課題募集の締め切りを延長しました。
→ [課題募集の詳細](#) [締切: 2021年1月15日(金)]
- 2020.12.7 2021年度上期の短寿命RI供給実験課題の募集を開始しました。
→ [課題募集の詳細](#) [締切: 2021年1月5日(火)]
- 2020.10.8 「実績・成果」内の「RIの製造と活用」に2020年度下期における採択課題を追加いたしました。
→ [課題一覧](#)
- 2020.6.14 2020年度下期の短寿命RI供給実験課題の募集を開始しました。
→ [課題募集の詳細](#) [締切: 2020年8月3日(月)]
- 2020.4.8 「実績・成果」内の「RIの製造と活用」に令和2年度上期における採択課題を追加いたしました。
→ [課題一覧](#)
- 2020.2.27 【延期のお知らせ】 新型コロナウイルス感染症が広まっております状況を鑑み、3/10～3/12に開催を予定しておりました当研究会・講習会の開催を延期することいたしました。次回の開催日程については後日連絡いたします。

こあいさつ

研究

プラットフォーム（組織）

実績・成果

利用される方へ

お問い合わせ

平成28年度「新学術領域研究（研究領域提案型）
「学術研究支援基盤形成」リソース支援プログラム

短寿命RI 供給プラットフォーム

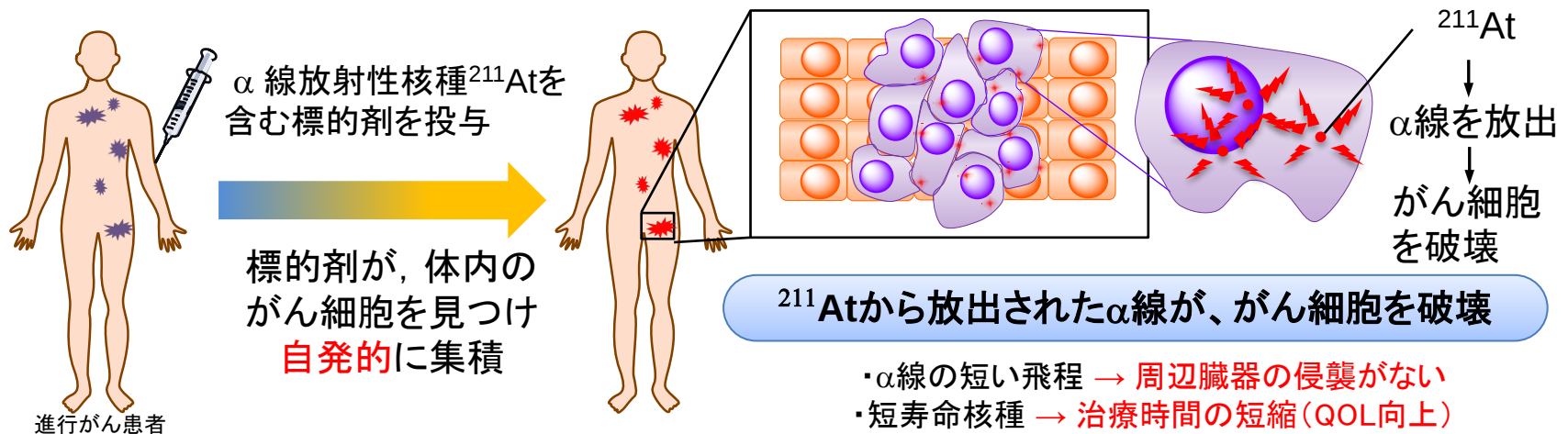
何でもお気軽に事務局へ
お問い合わせ下さい。
info-ripf@rcnp.osaka-u.ac.jp

3. 阪大RCNPにおけるAt-211製造

医・理・核物の密接な連携による アルファ線核医学治療法の研究

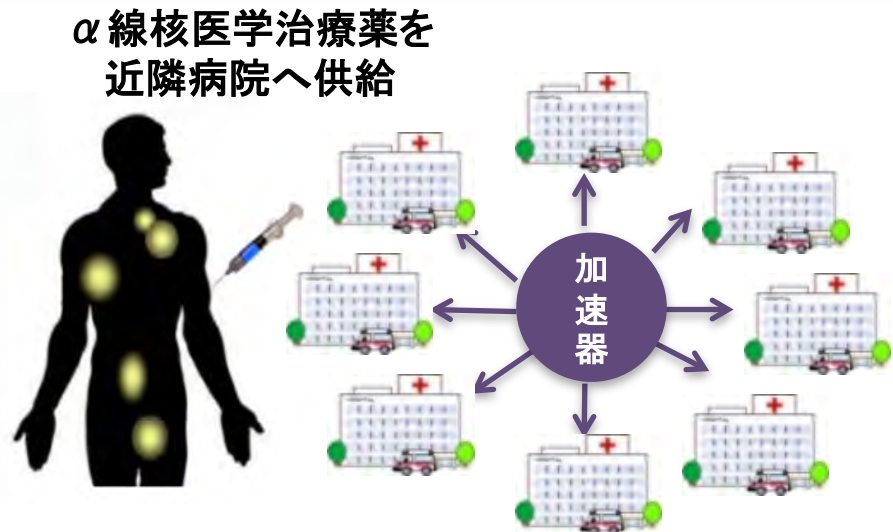


安心・安全・スマートな長寿社会実現のための
高度な量子アプリケーション技術の創出
Quantum Innovation for Safe and Smart Society



アスタチン-211(^{211}At):
アルファ線放出核種.
半減期は7.2時間.
ハロゲン族元素.
安定同位体がない.

α線核医学治療 X PET
＝診断と治療が直結



大阪大学でのアルファ線核医学治療の開発

強み

同じキャンパスの中に大型加速器施設とFirst-in-Human試験(新規医薬品を世界で初めてヒトに投与する臨床試験)が出来る臨床研究中核施設である**医学部附属病院がある。**

開発から臨床応用までが
One stopで

サイクロترون



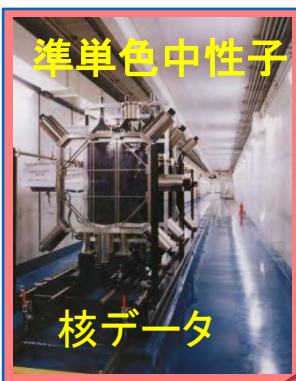
主な実績

- 核物理研究センターに ^{211}At 生成専用ビームラインを整備.
- 年間300時間以上の At-211 の供給(月に1~2回).
- ^{211}At の分離精製法の確立(特許出願中).
- 医学系研究科で ^{211}At イオンの動物の体内動態を画像化(世界初).
- 理学研究科が複数の薬剤候補分子の ^{211}At 標識化に成功.

核物理研究センターの加速器施設



国際共同利用・
共同拠点
Since 2018



中性子実験室
& TOFトンネル

東実験室

西実験室

M実験室

S実験室



RI生成専用ビームラインの整備

BNCT基礎研究用の
小型中性子源を設置し、
Eコースを整備中

AVF cyclotron

M実験室

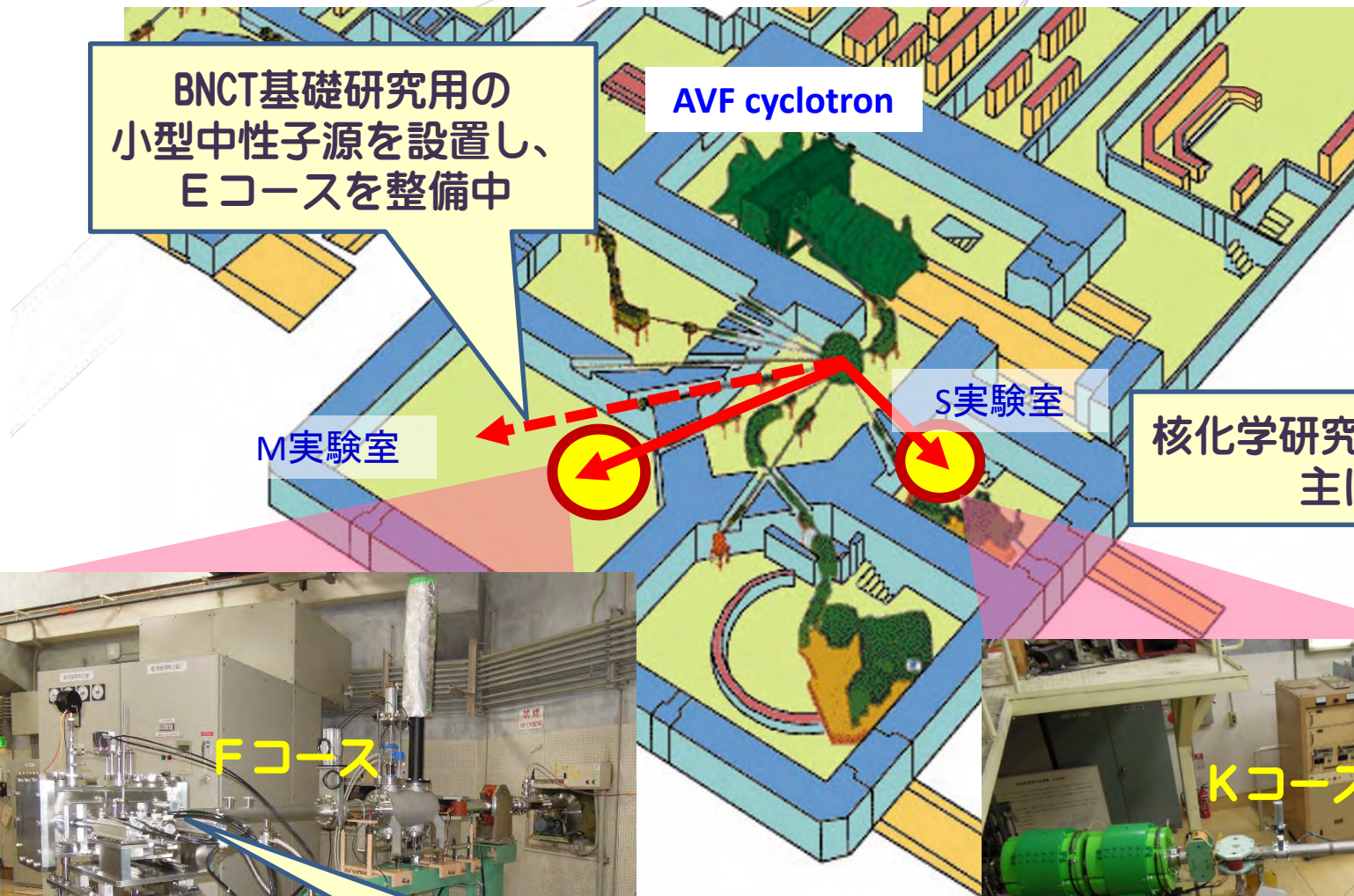
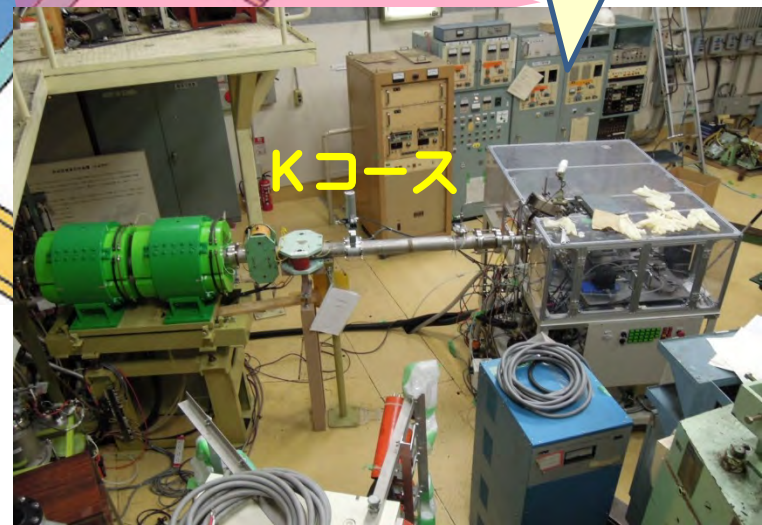
S実験室

核化学研究用核種などを
主に生成

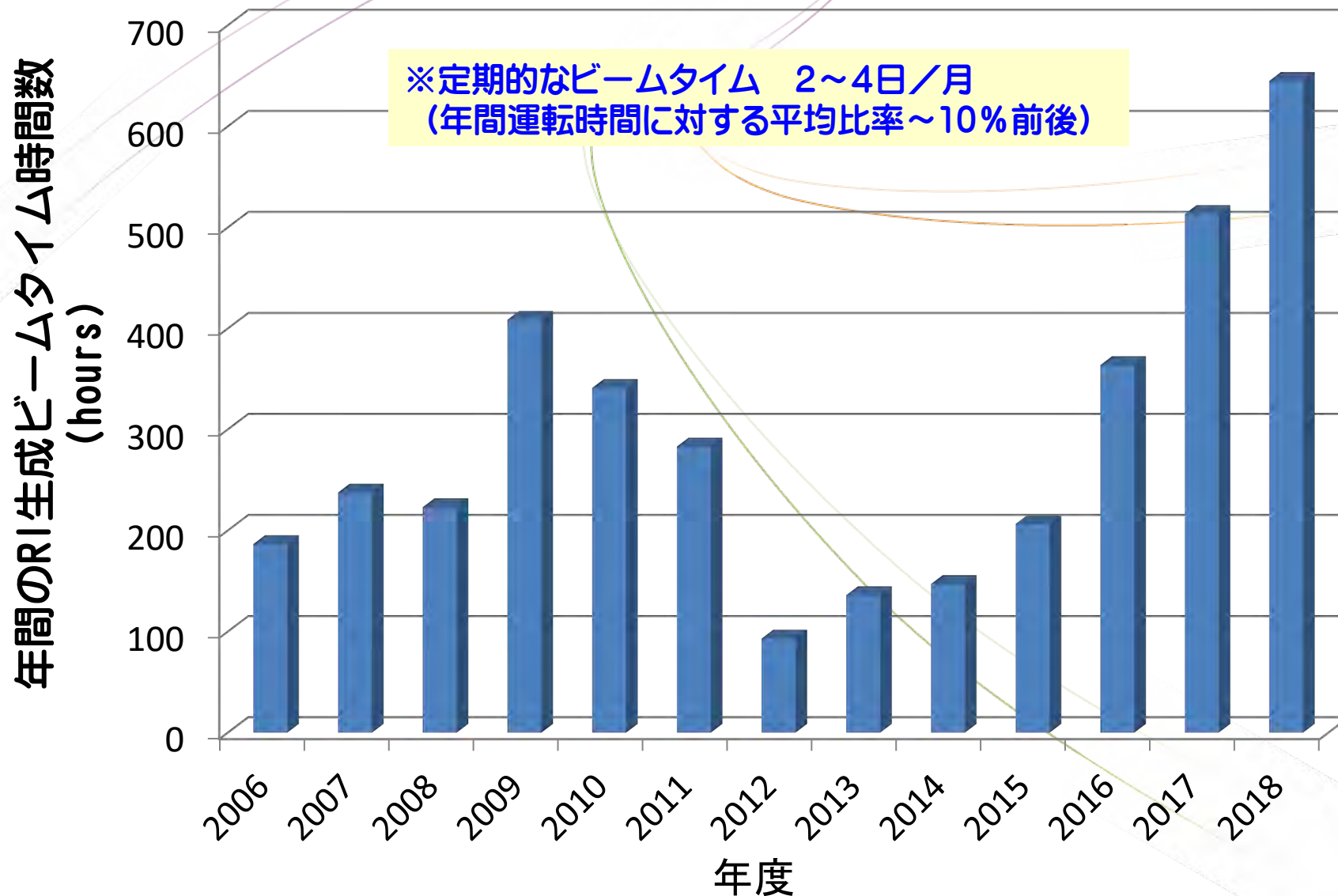
Fコース

核医学研究用核種などを
主に生成

Kコース

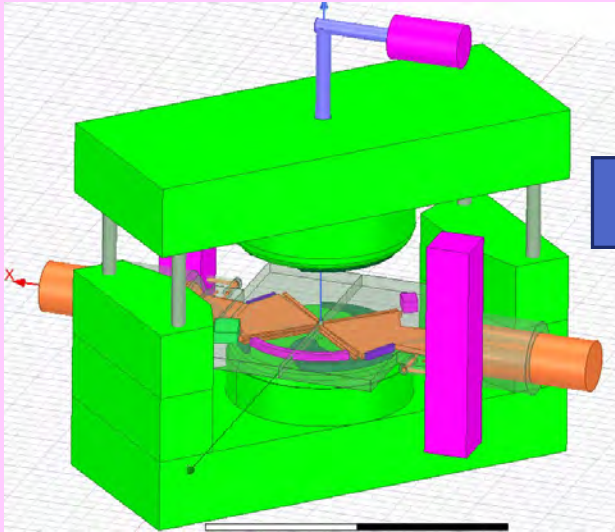


RCNPにおける年間RI生成ビームタイム時間数の推移



* RCNP AVFサイクロトロンのアップグレード

AVFサイクロトロン



単独利用

●短寿命RI供給機能の強化

- ・陽子・重陽子ビームの高強度化
→ 短寿命RI供給プラットフォーム
- ・ヘリウムビームの高強度化
→ アルファ線核医学治療
(2021年 医師主導治験)

ビーム電流を数10～100 μ Aに
増強し、短寿命RIを大量製造

現在、加速運転に向けて準備中

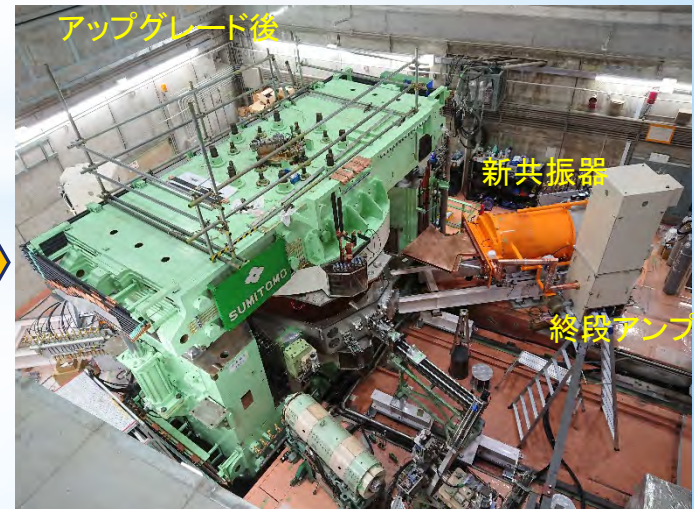
アップグレード前



解体途中



アップグレード後



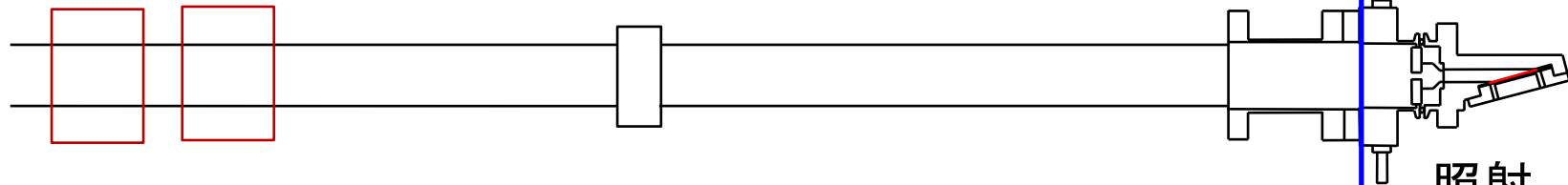
旧共振器



水平図

スキャンング電磁石

ゲートバルブ

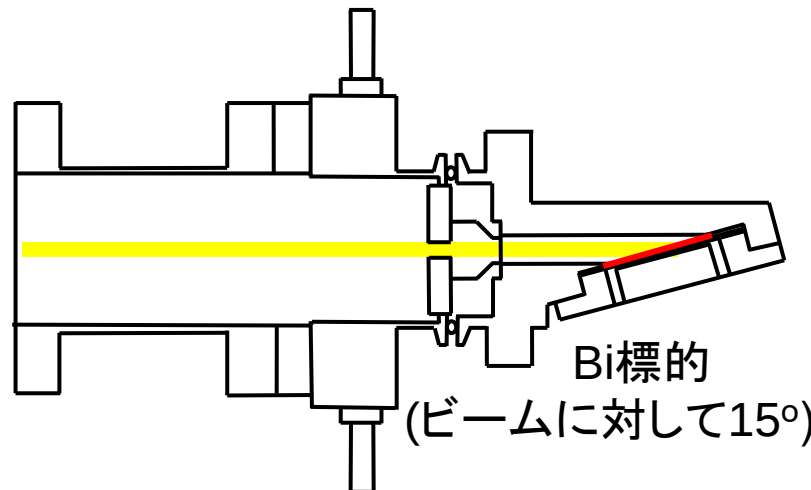
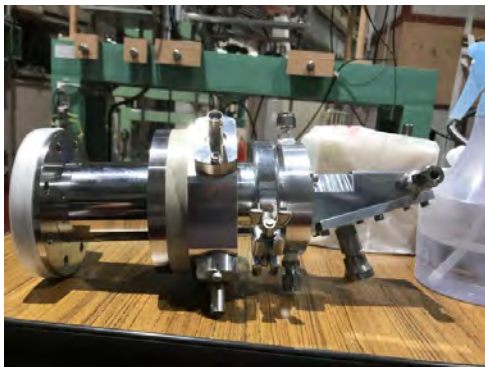


簡易Box

照射
チャンバー

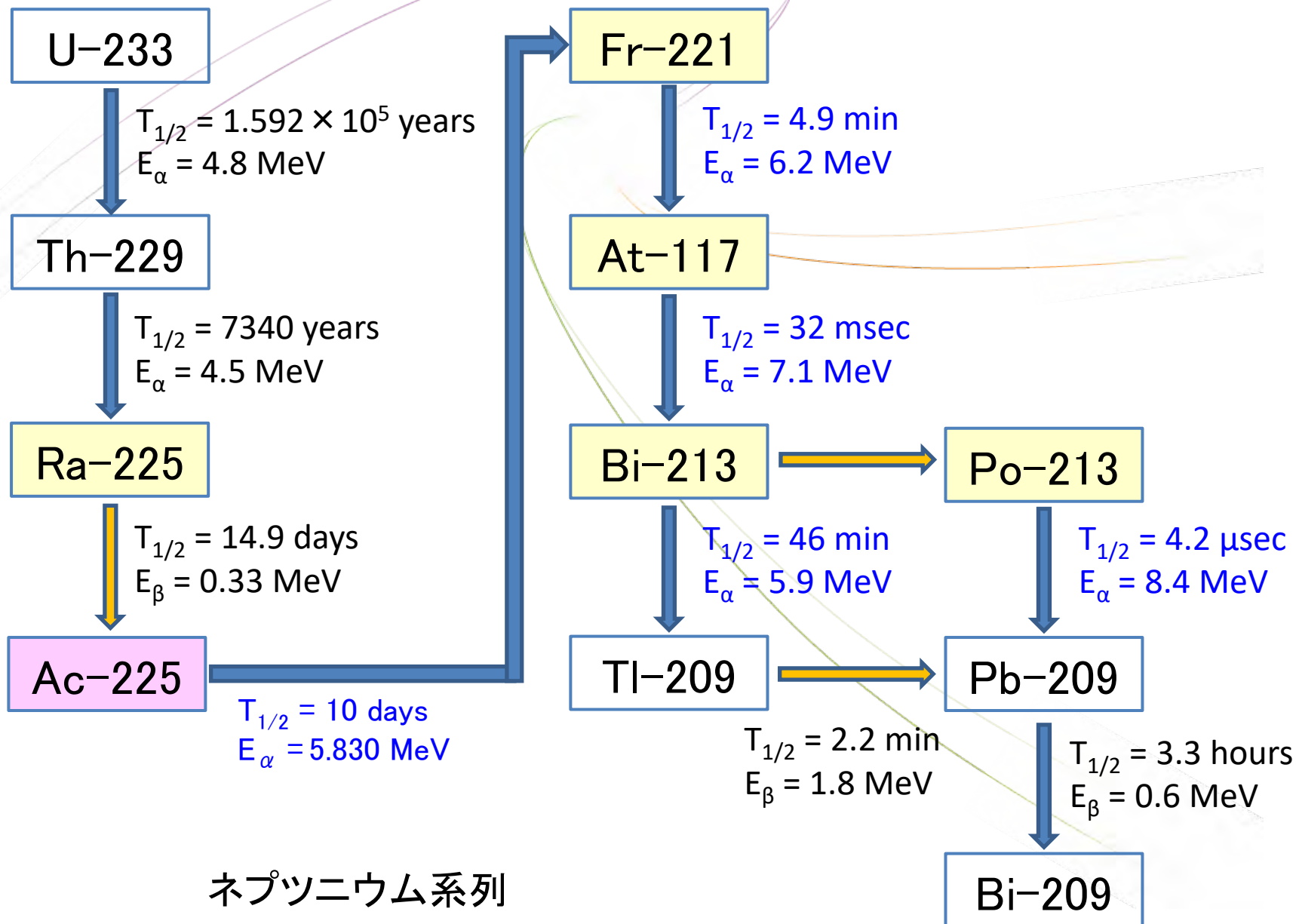
改良点: 理研の照射設備を導入 → 40 μ Aまで耐える

- Wobbling等のscanningシステムを導入(発生熱の分散)
- チャンバー設計変更(冷却強化)
- ビーム配管取り換え(ビームの通りを改善)
- チャンバー周りにBoxを設置(汚染防止)



4. カナダTRIUMF研究所からの Ac-225輸入計画

Ac-225やRa-225(generator)の利用



Schaffer特任教授 (RCNP／TRIUMF) からご提供頂いた情報

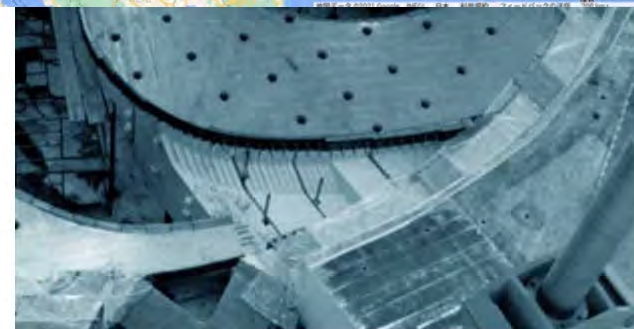
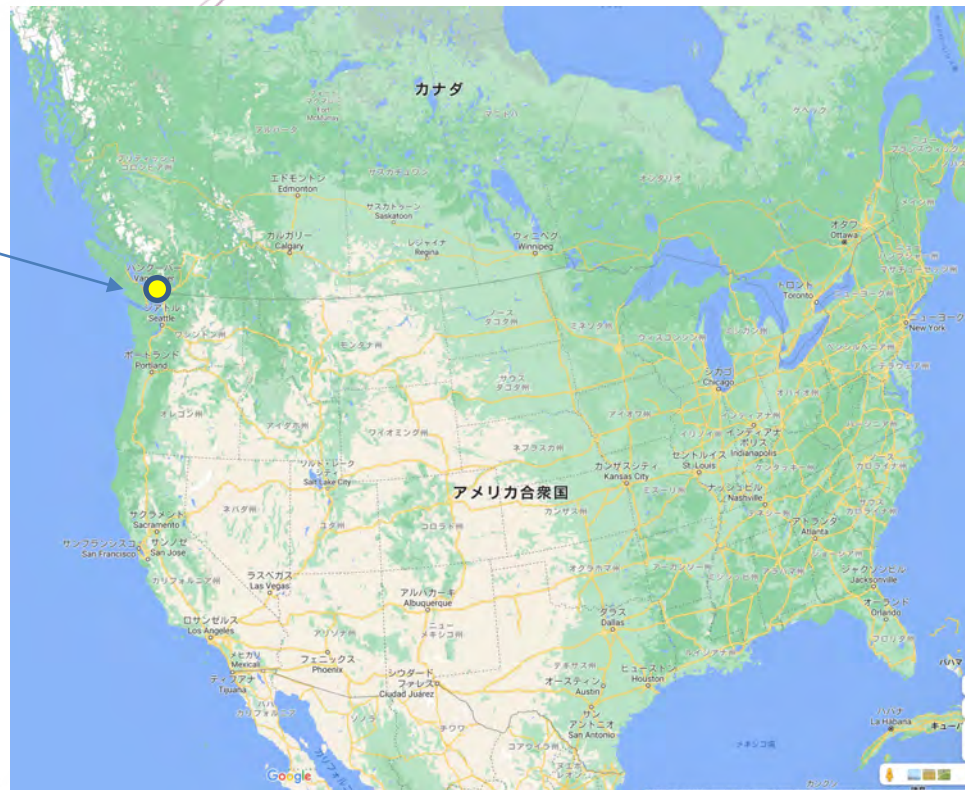


(Vancouver, Canada)

Production of Alpha-Emitting Isotopes at TRIUMF

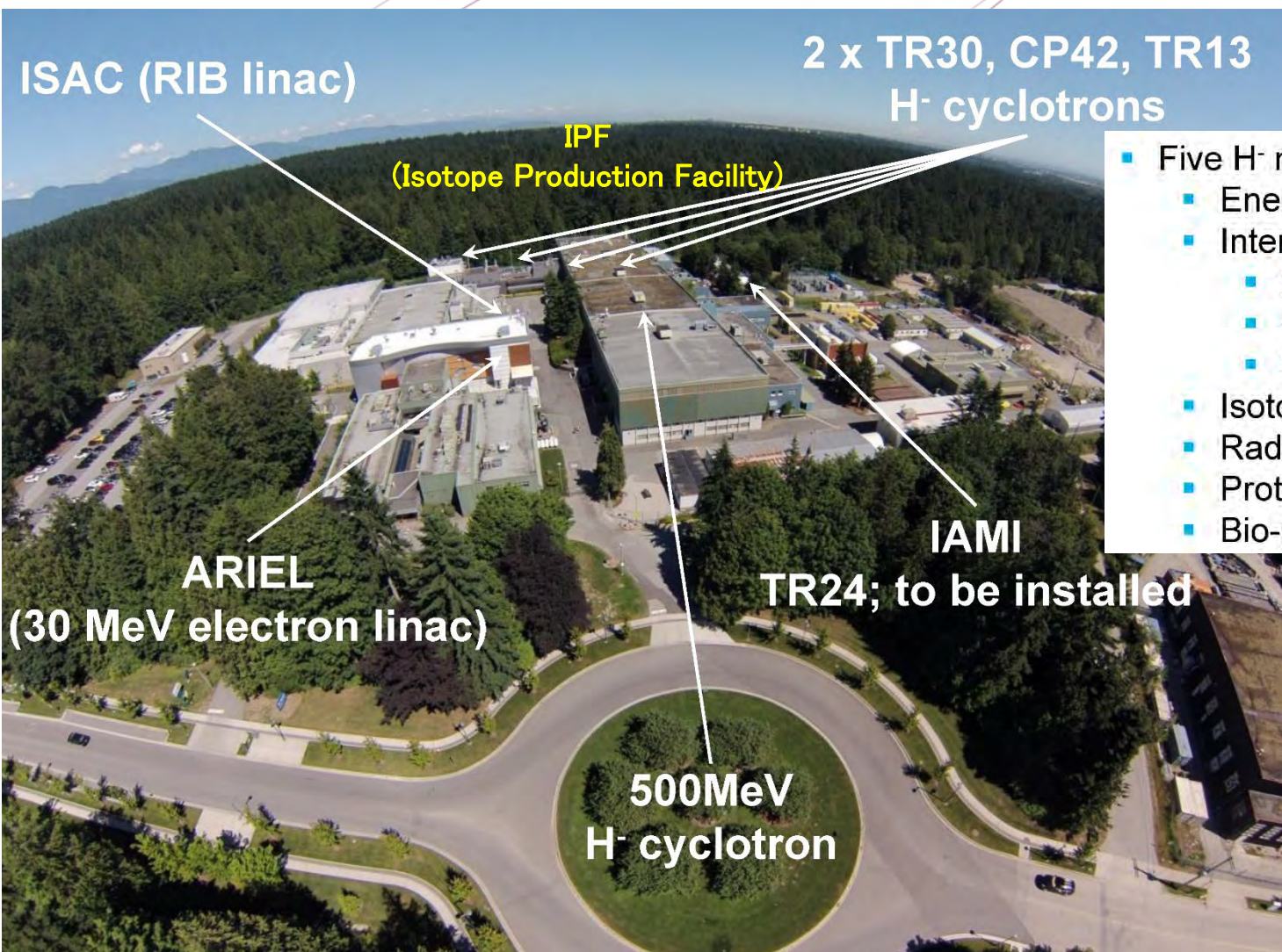
Paul Schaffer, PhD

Associate Laboratory Director, Life Sciences Division, TRIUMF
Associated Professor, Radiology, University of British Columbia
Adjunct Professor, Chemistry, Simon Fraser University
Affiliated Scientist, RCNP, University of Osaka



※国際ワークショップ「2nd Fukushima Resilience Research Workshop
"Recent Progress in Radioisotope Therapy"」(2021年1月21日、主催:東京
大学アイソトープ総合センター)での講演スライドより

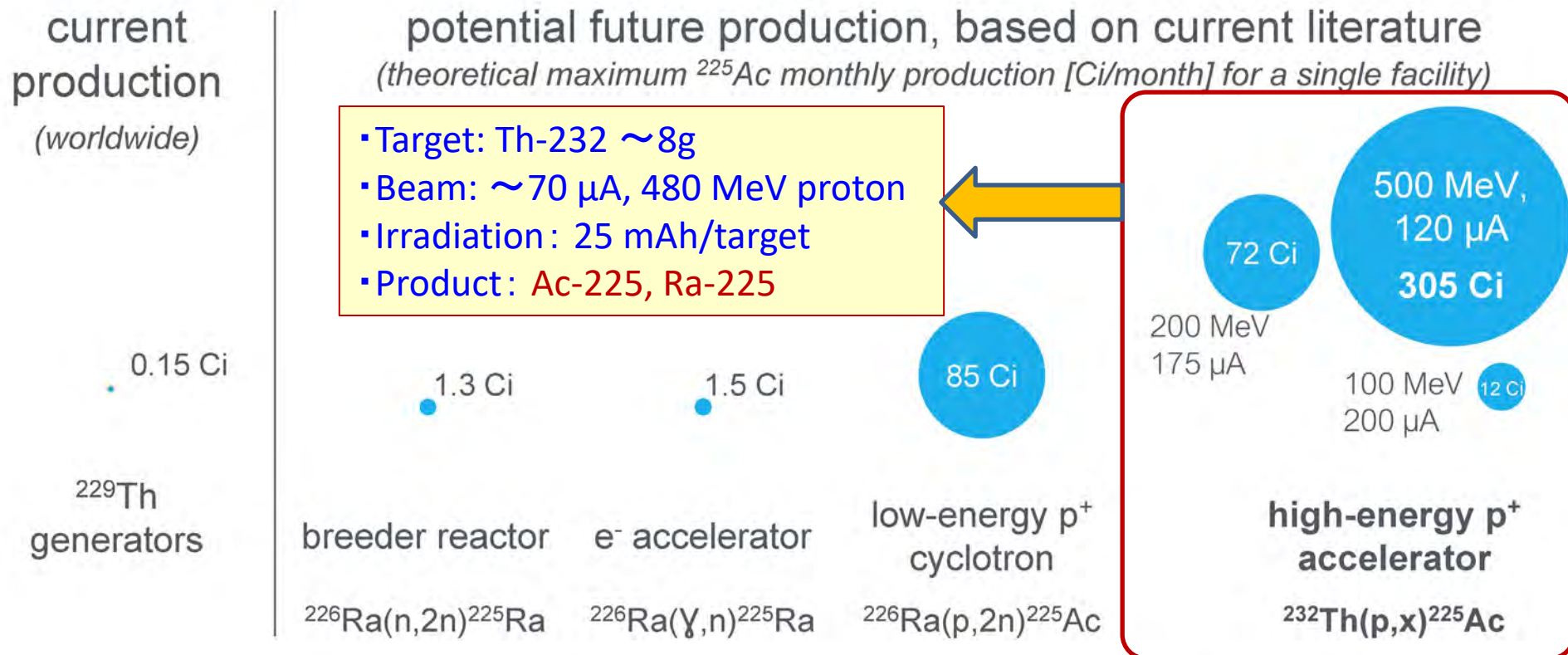
※Schaffer特任教授(RCNP／TRIUMF)からご提供頂いた情報



- Five H⁻ medical cyclotrons:
 - Energy range: 13 to 520 MeV
 - Intensity:
 - 25 μ A @ 13 MeV
 - ~1mA @30 MeV (BWXT)
 - 350 μ A @ 520 MeV
 - Isotope production
 - Radiochemistry
 - Proton Therapy
 - Bio- β NMR

※Schaffer特任教授(RCNP／TRIUMF)からご提供頂いた情報

Alternative production methods will rely on proton accelerators

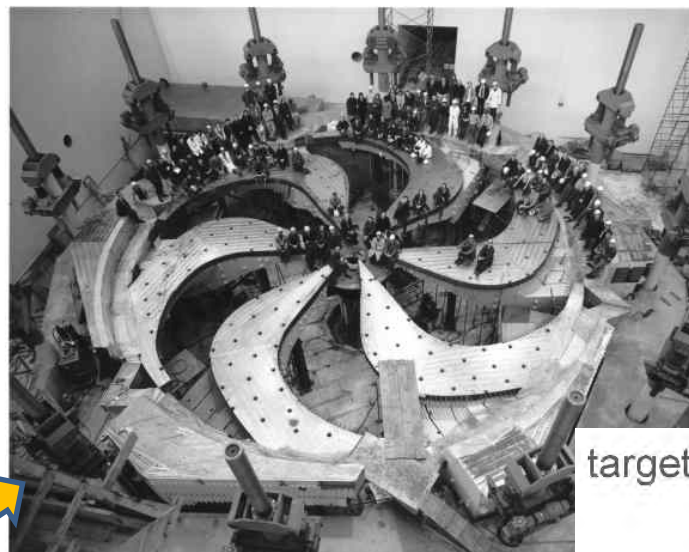
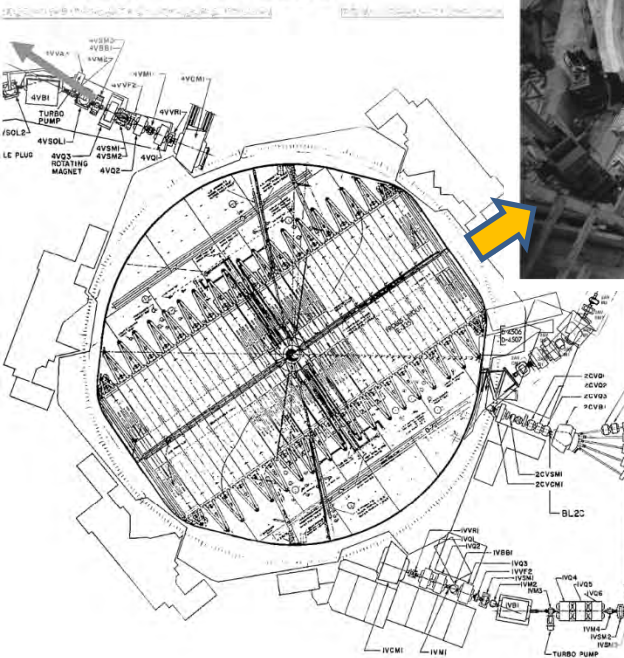


※Schaffer特任教授(RCNP／TRIUMF)からご提供頂いた情報

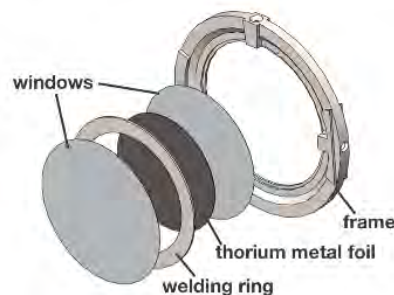
TRIUMF's 500 MeV cyclotron has multiple spallation facilities

ARIEL

- 480 MeV, 10 μ A, Th targets
- Planned for 2026

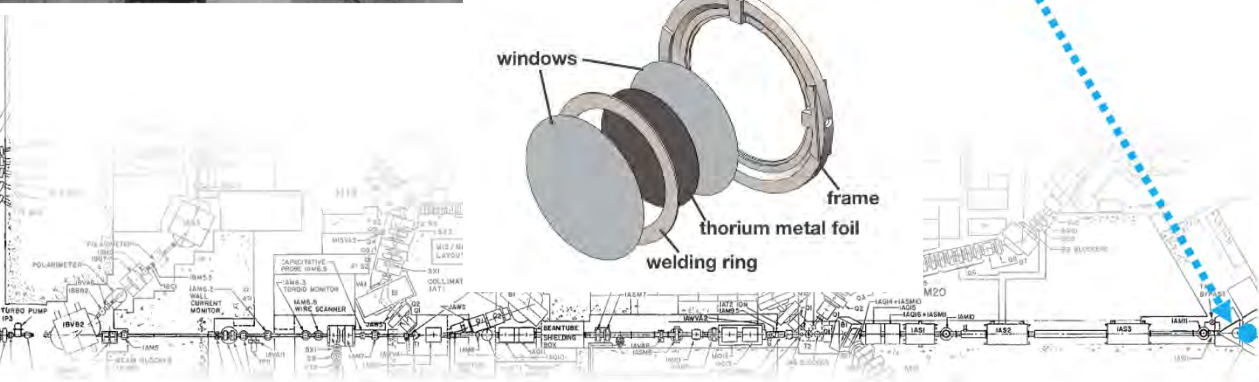


target design & safety



IPF (Isotope Production Facility)

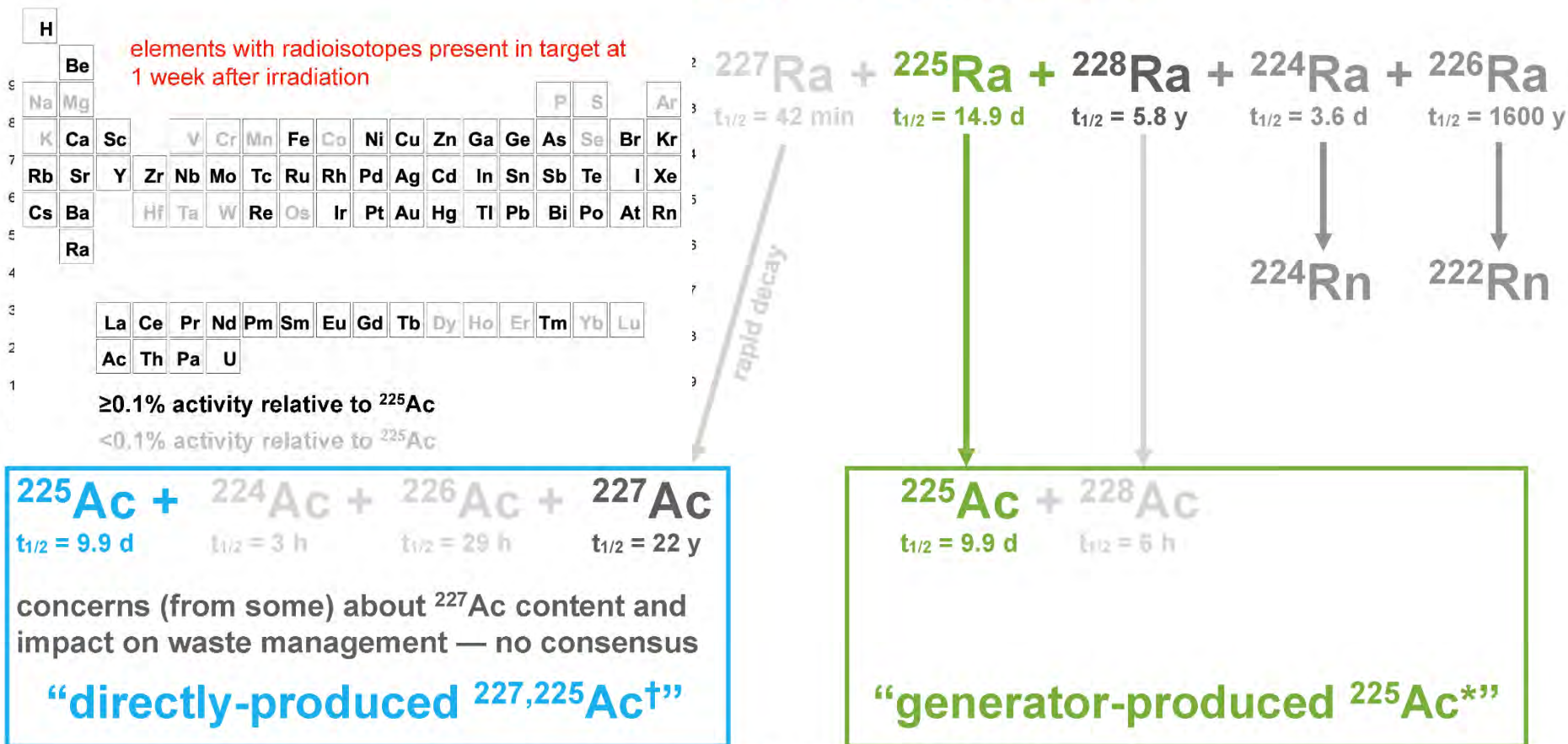
- 450-480 MeV, 60-150 μ A
- Under-utilized legacy facility
- Continuously receives beam ~7 months/year



※Schaffer特任教授(RCNP／TRIUMF)からご提供頂いた情報

- ・核破砕反応・核分裂等によりたくさんの原子核が生成される
- ・ThターゲットからAcとRaを分離・精製

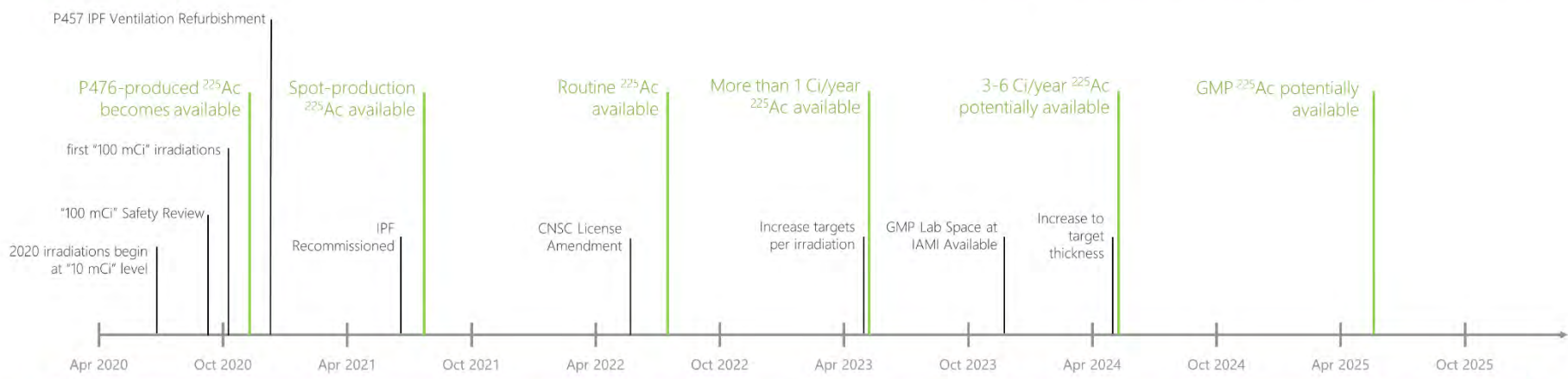
$^{232}\text{Th}(p,x)$ produces two different ^{225}Ac products



※Schaffer特任教授(RCNP／TRIUMF)からご提供頂いた情報



²²⁵Ac Production Milestones

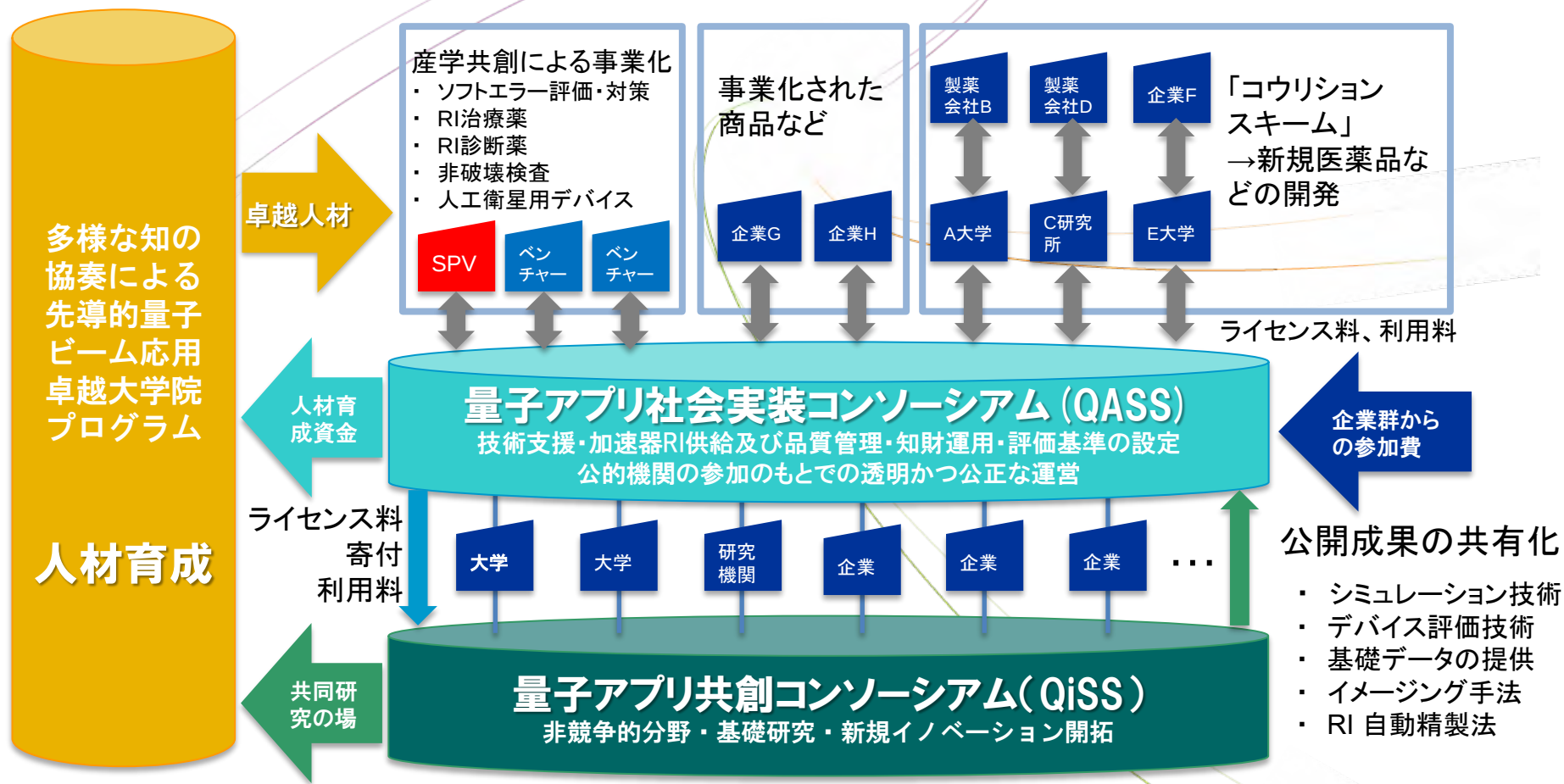


Year	2020	2021	2022	2023	2024	2025
²²⁵ Ac* produced (Ci)	0.05	<0.15	0.5	Up to 3-6 Ci, depending on demand and revenue milestones		
※Generator ²²⁵ Ra / ²²⁵ Ac	0.7~1.9GBq	<5.6GBq	18.5GBq			
^{227,225} Ac† produced (Ci)	0.2	<0.6	2.0	Up to 12-24 Ci, depending on demand and revenue milestones		
※直接生成	3.7~7.4GBq	<22GBq	74GBq			

(²²⁷Acの含有率~0.15%)

※現在は、7~12月の期間に、月に1回程度の頻度で製造

TRIUMFからのAc-225輸入と国内供給に向けた体制作り



- ・ R3年度に QASSが窓口となり、日本アイソトープ協会及び阪大RCNPとの連携の下で輸入
- ・ QASSはすでにRI販売業の許可を取得済み
- ・ Ac-225供給のために2021年4月よりTRIUMFの阪大分室にクロアポで技術職員を雇用
- ・ 卓越大学院PQBAの学生がAc-225の製造にも関与し、人材育成も推進

5. まとめ

●At-211の供給

- ・ $^{209}\text{Bi} (\alpha, 2n) ^{211}\text{At}$ ($E_\alpha \sim 29\text{MeV}$)により生成
- ・現状では, 最大数100M～数GBqの製造が可能
→ ～数10GBq以上に増強予定
- ・基礎研究向けには, 短寿命RI供給プラットフォームから供給可能
- ・他の用途の場合には要相談
- ・大量製造・供給には専用加速器が必要 → 民間企業にお任せ

●Ac-225の輸入

- ・TRIUMF研究所(カナダ)のサイクロトロン施設のビームダンプを利用して,
 $^{232}\text{Th} (p, x) ^{225}\text{Ac}, ^{225}\text{Ra}$ 反応による製造法を開発中
- ・現状では, 数～10GBq程度の生成が可能 → 量産計画あり
- ・不純物を減らして純度を高める技術開発も進行中
- ・量子アプリ社会実装コンソーシアム(QASS)が窓口となり, 日本アイソトープ協会及び阪大RCNPとの連携の下で日本への輸入を計画