

2.6 結果と考察

システムコントローラに HSWB-02RG を用いることにより、装置の自動化と遠隔操作が可能となった。また、HSWB-02RG の教示機能を用いることにより専門知識なしに非常に容易にプログラムが作成できるため、開発者にとって負担が少ない。合成装置に必要な外部入出力装置に加え、滅菌されたシリンジとバルブに対応したサーボモータを製作することにより、液の移送を可能とし、最大 32 個のシリンジとバルブの制御が可能となった。以上より、これらのパーツや HSWB-02RG の機能を用いれば、非常に安価で、研究者の負担が少なく汎用性に富んだ装置が開発できると考えられた。

実際にこれらのパーツを用い装置の開発を行った結果をのべる。

第3章 分取精製装置への応用

3.1 目的

まず、化学反応などの難しい合成がある装置の開発をする前に、この装置に液体を流したときに起こる問題点や特性を理解するため、非常に液の流れがシンプルである分取精製装置を用いて実証を行った。

分取精製とは、様々な化合物が混ざった混合液（サンプル）から目的物質を採取することをいう。放射性薬剤の合成では反応液に不純物が混合している場合が多く、反応液の中から目的物質を取り出すために分取精製操作が必要となる。分取精製法にはカートリッジを用いる方法や高速液体クロマトグラフィー（HPLC, High performance liquid chromatography）を用いた方法などがあり、前者は手軽に行うことができるが、適応できる化合物が限られている⁴⁾。一方、HPLC法はほとんどの化合物に適応できる半面、煩雑な操作が必要となるため、限られたPET施設でのみ行われている。さまざまな薬剤に対応するには分取精製装置が不可欠となるが、自動化された分取精製装置は高価な薬剤製造装置と一体型になっているものが多い。安価で、容易に操作可能な自動分取精製装置が開発できれば多くの化合物に対応できるため、新たな薬剤の普及・発展に繋がると考えられる。

3.2 HPLC法を用いた分取精製装置

3.2.1 HPLC法

HPLC法とは、High performance liquid chromatographyの略で、サンプルをサンプルループに注入後、HPLC送液ポンプにより分離に適した溶媒とともに高圧でカラムに移送し、カラムに保持される時間の違いから混合液の目的物質を短時間で分離する方法である。分離能力が高く、分離時間が短い利点がある。

3.2.2 HPLC 分取精製装置の基本構成

HPLC 法を用いた分取精製装置は分離に適した溶媒を高圧で移送できる HPLC 送液ポンプ、サンプルをカラムに注入するためのサンプルループ用スイッチングバルブ、化合物を分離するためのカラム、カラムから溶出した化合物を検出するための検出器およびデータステーション、目的物質だけを別の容器に取り出すための流路切替バルブで構成されている (Fig.14)。

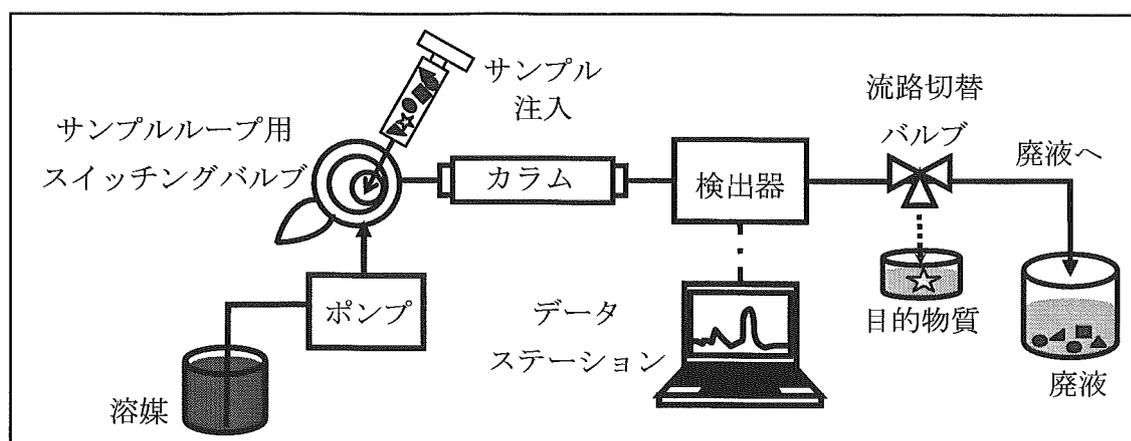


Fig.14. HPLC システムの構成

3.2.3 HPLC 分取精製装置における注意点

HPLC で用いられるカラムは空気が混入すると分離能力が低下するので、カラムへの空気混入を防止するため、サンプルループ内への空気混入を防ぐ必要がある。また、反応液の全量をサンプルループに移送することが望まれる。放射性物質である反応液の分取を行う場合、研究者の被ばくを軽減するため、サンプル注入を自動で行う必要がある。

これらのことから、サンプルループ用スイッチングバルブ (サンプルループ) に反応液を注入するステップの自動化を行い、この際、回収率の向上を目的として反応液の全量をカラムに注入し、かつ分離能低下の原因となるカラムへの空気の混入を避けるための操作を行う装置設計ならびに操作法の検討を行った。

3.3 HSWB-02RG 制御による分取精製装置の基本設計

サンプルループに反応液を注入する動作を自動化するため、自動注入装置の開発を行った。また、目的物質を効率良く回収するには、反応液をサンプルループ内にすべて移送する事が重要である。しかし、サンプルループへの気体の混入はカラムの分離能力を低下させるなど悪影響を及ぼすため、サンプルループ内部を液体で完全に満たしてから流路の切替を行う必要がある。移送気体の混入を防ぐためには、液面の検出による制御が不可欠である。そこで自動注入装置とサンプルループの間に液面センサをつけ、液の移送を監視した。サンプルループの液量より反応液が少ない場合を考え、全量をサンプルループへ移送し、かつ、サンプルループ内に空気が入らないよう、自動注入装置から、サンプルループ内をあらかじめ溶媒で充填し、これを初期状態とし検出、監視した。センサのオープンコレクタ出力は液体を感知しているとき ON とした。目的物質がカラムから溶出される時間（保持時間）は、カラムの太さ、ポンプの流速、配管の長さ太さ、化合物の性質、溶媒などの条件によって異なってくる。よって、様々なケースに対応するため、測定を開始して目的物質の溶出時間付近に目的物質の明らかなピークが検出され始めたなら、分取バルブを手動によりスイッチで切り替え分取を行うこととした。これらを自動制御するシステムコントローラは HSWB-02RG を使い、これらの入力信号を受け、処理し、バルブ等の制御を行った。なお、移送におけるプログラムは教示機能を用いて作成し、液の移送の実験は蒸留水を用いて行った。

本装置は、自動注入装置、デジタル入出力、サンプルループ用スイッチングバルブ、流路切替バルブで構成される。分取精製装置に必要な HPLC 送液ポンプ、カラム、検出器は分取条件、化合物の性質により異なるため、研究者に合成する反応液の分取目的に合わせ選んでもらうこととした (Fig.15)。よって、本装置には含まれていない。

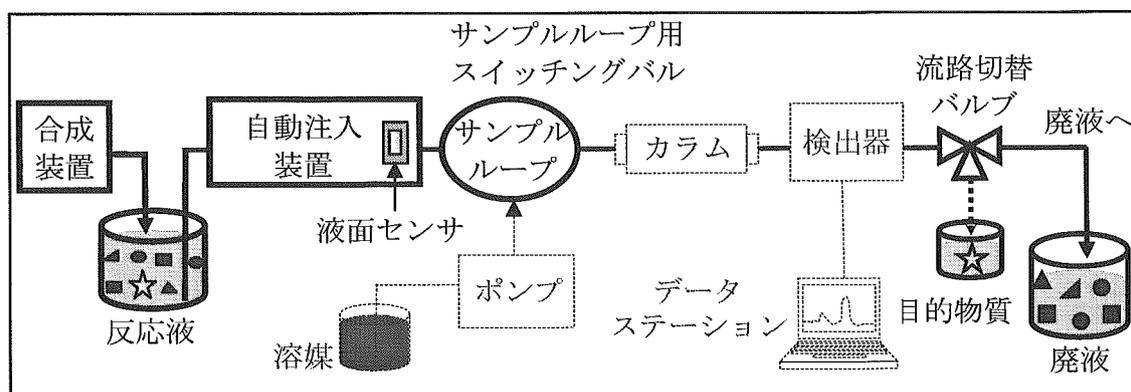


Fig.15. システム設計案

3.4 HSWB-02RG 制御による分取精製装置の構成

自動注入装置は 10ml シリンジ対応のシリンジモータを 1 点用い、バルブモータ 3 点 (溶媒接続 a、シリンジ接続 b、廃液 c)、デジタル出力は分取を行うための 3 方電磁バルブとサンプルループ用スイッチングバルブの計 2 点、デジタル入力は合成装置からの出力信号と液面センサ、3 方電磁バルブの切り替えを行うスイッチの計 3 点で構成される。サンプルループの反応液を廃液に流す向きをインジェクション側、カラムに流す方向をロード側とする装置の概略図を Fig.16 に示す。

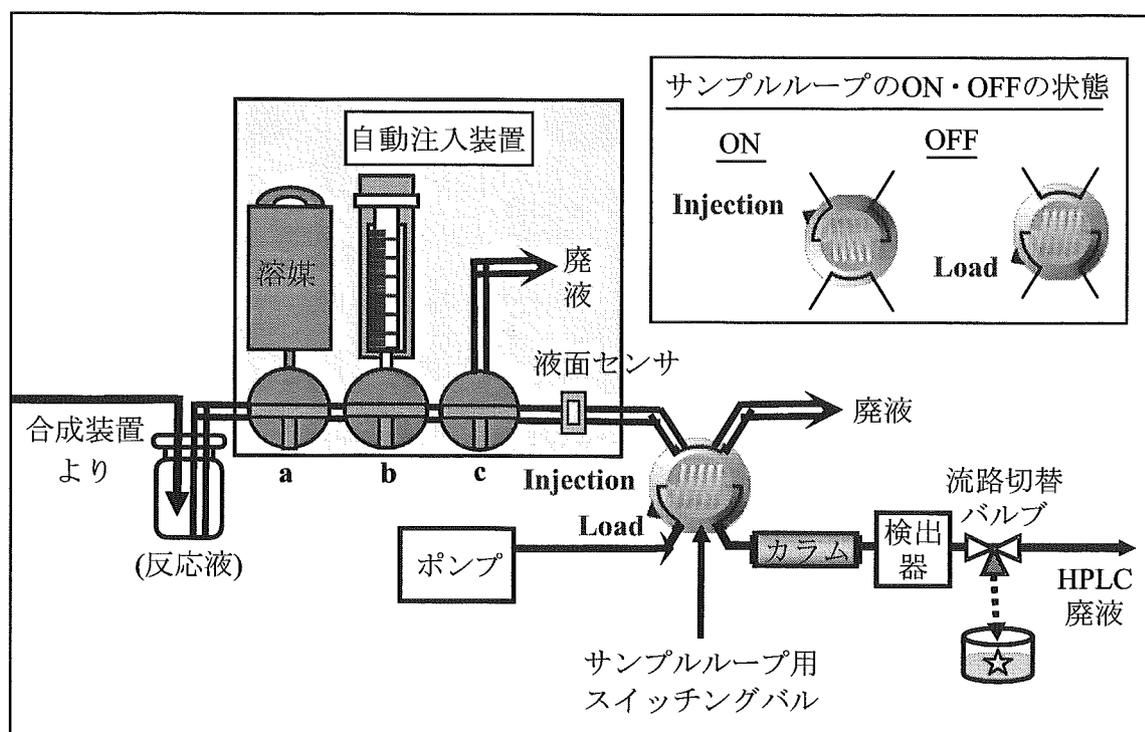


Fig.16. HSWB-02RG を用いた分取精製装置の概略図

3.4.1 自動注入装置の概要

バルブモータは左から右にパラメータが増える。これより、自動注入装置におけるバルブの静止位置は、1度の位置をポジションA、90度の位置をポジションB、179度の位置をポジションCとした (Fig.17)。自動注入装置の初期状態 (ホームポジション,) はシリンジを最下位まで下げ (ポジションD)、3つのバルブをポジションBの位置とした (Fig.18)。

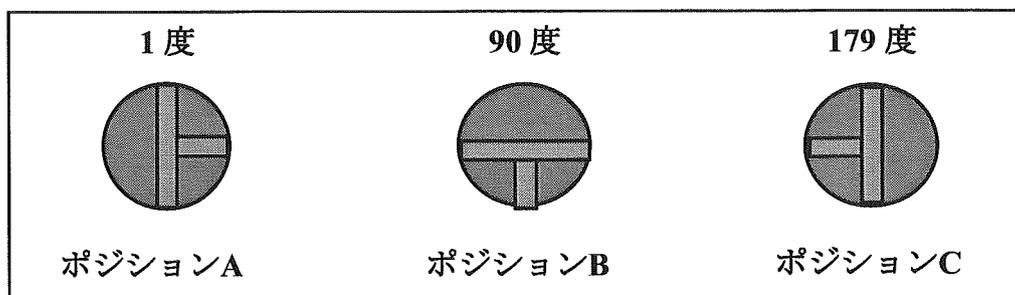


Fig.17. バルブモータの静止位置状態

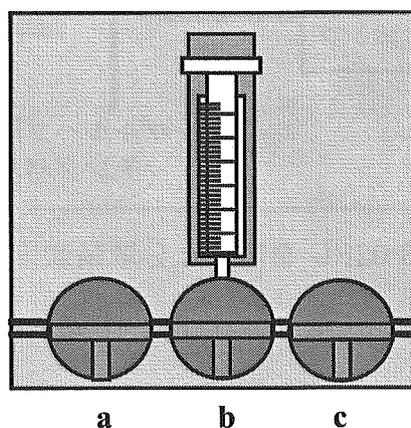


Fig.18. 自動注入装置の初期状態

以下にシステムの全体図を Fig.19 に示す。

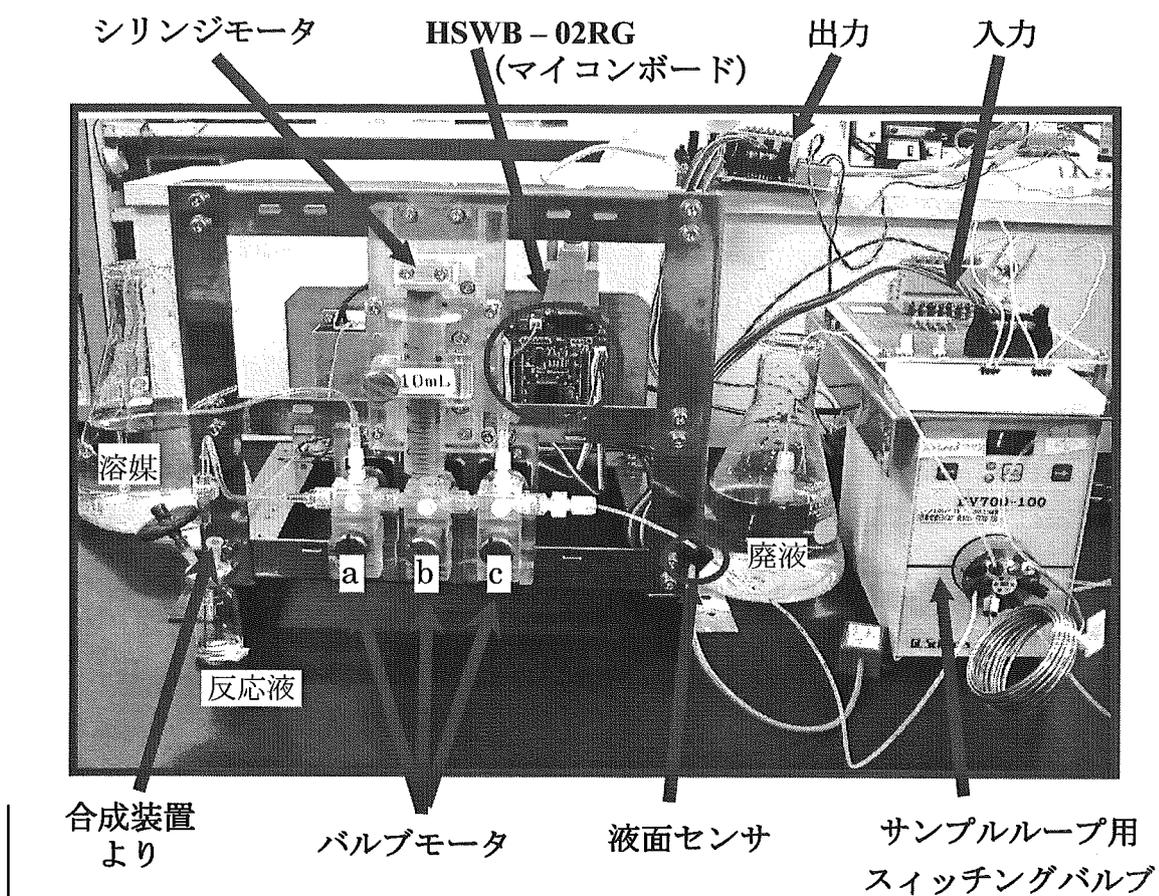


Fig.19. システムの全体図

3.4.2 キット

本装置で使用するシリンジやバルブおよび自動注入装置までの配管は滅菌済みのディスポ製品で臨床に使われているものを用いた。シリンジとバルブは有機溶媒に対応しているものを使用した。自動注入装置からサンプルループまでの配管はディスポ製品の使用が困難であったため、テフロンチューブ（内径1.0mm および 0.25mm）を使用した。

3.5 分取精製の動作

3.5.1 ラインの洗浄とサンプルループ内の充填

合成スタート信号を受信後、①バルブ a をポジション A に、バルブ b をポジション C に切り替え、②溶媒をシリンジで吸い上げる。そして、③バルブ b をポジション A に切り替え、④シリンジを下げ、サンプルループ側に溶媒を移送する。これを 3 回繰り返す、移送ラインの洗浄を行う。この時、サンプルループは Waste 側にしておく。洗浄終了後、移送ライン、サンプルループ内、WASTE ラインは溶媒で満たされている状態となる。また、⑤各シリンジ、バルブはホームポジションに戻す。合成終了信号を受信するまで待機する (Fig.20)。

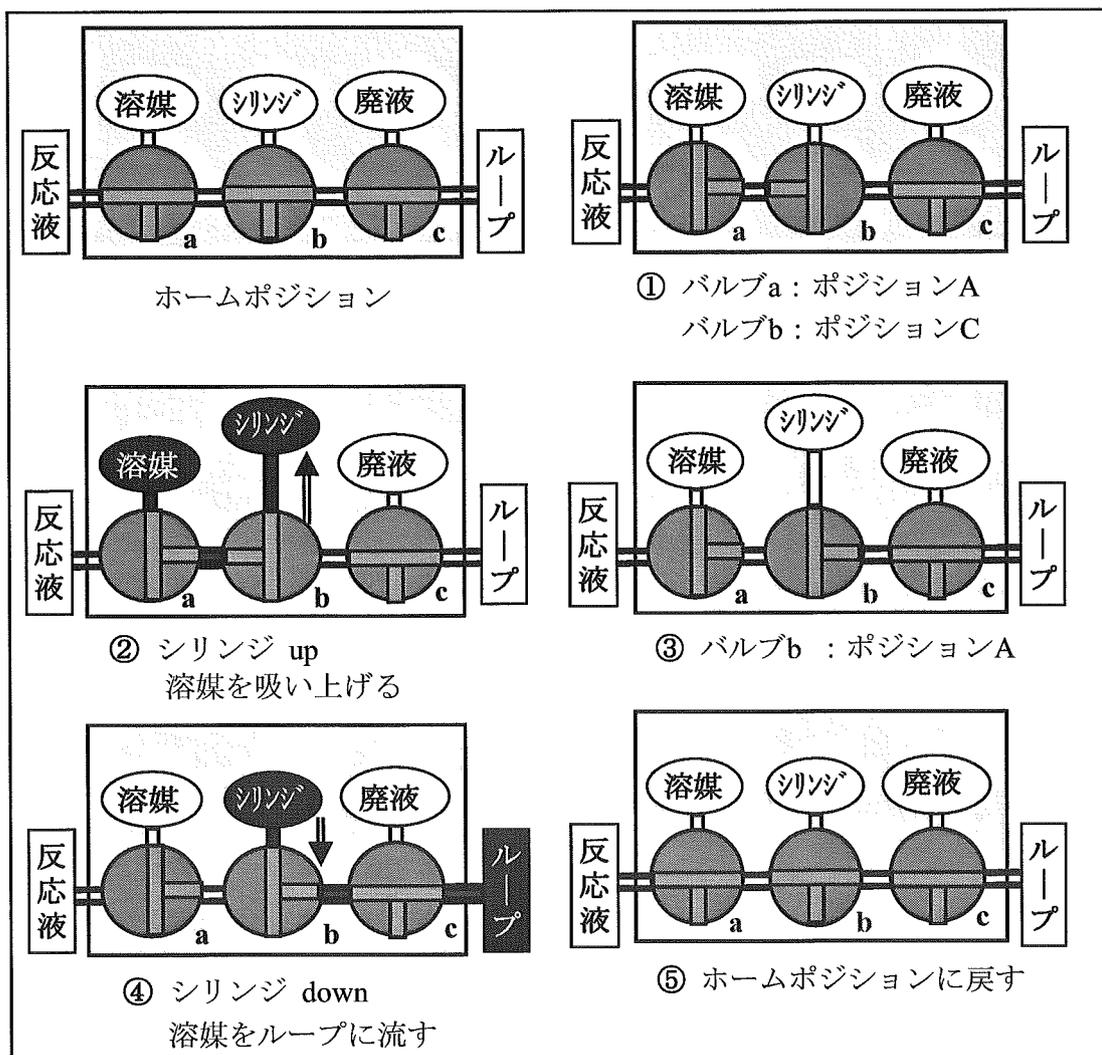


Fig.20. 洗浄時におけるバルブの動作

合成終了信号を受信した後、コレクションバイアルに移送された反応液を、全量サンプルループに移送するため、⑥バルブ b をポジション C に切り替え、⑦反応液の液量以上にシリンジを吸い上げる (Fig.21)。これにより、シリンジの下部が反応液、上部が空気という状態になる (Fig.22)。

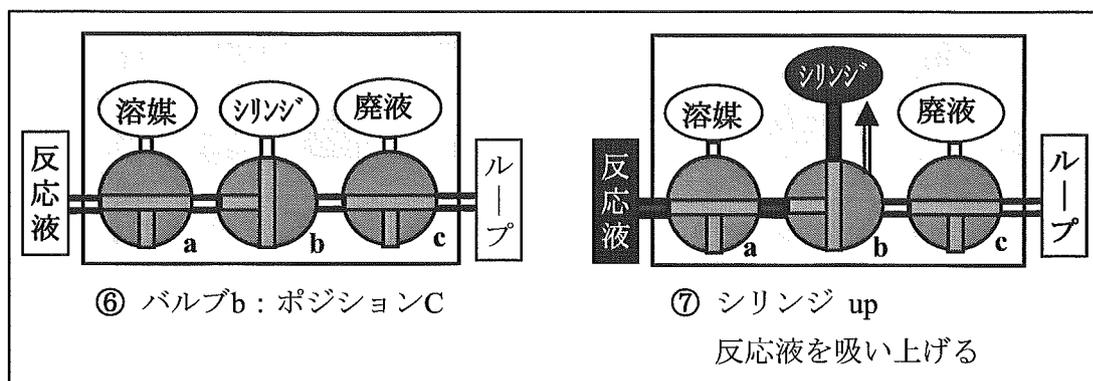


Fig.21. 反応液をシリンジで吸い上げるときのバルブの動作

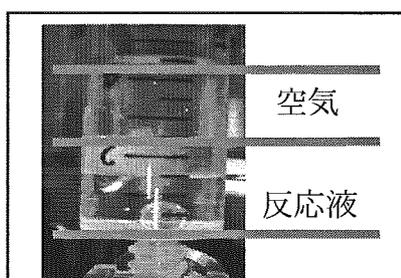


Fig.22. 反応液を吸い上げたときのシリンジ内の状態

3.5.2 試料の注入

反応液をサンプルループ側に移送するため、⑧バルブ b をポジション A に切り替え、⑨シリンジを下げる。この状態で、シリンジを押し出すと、サンプルループ側のラインには反応液の後に、空気が移送されることになる。液面センサが液体の切れ目に来る空気を感知したら、⑩バルブ c をポジション A に、サンプルループを load 側に切り替え、液の移送を終了する (Fig.23)。

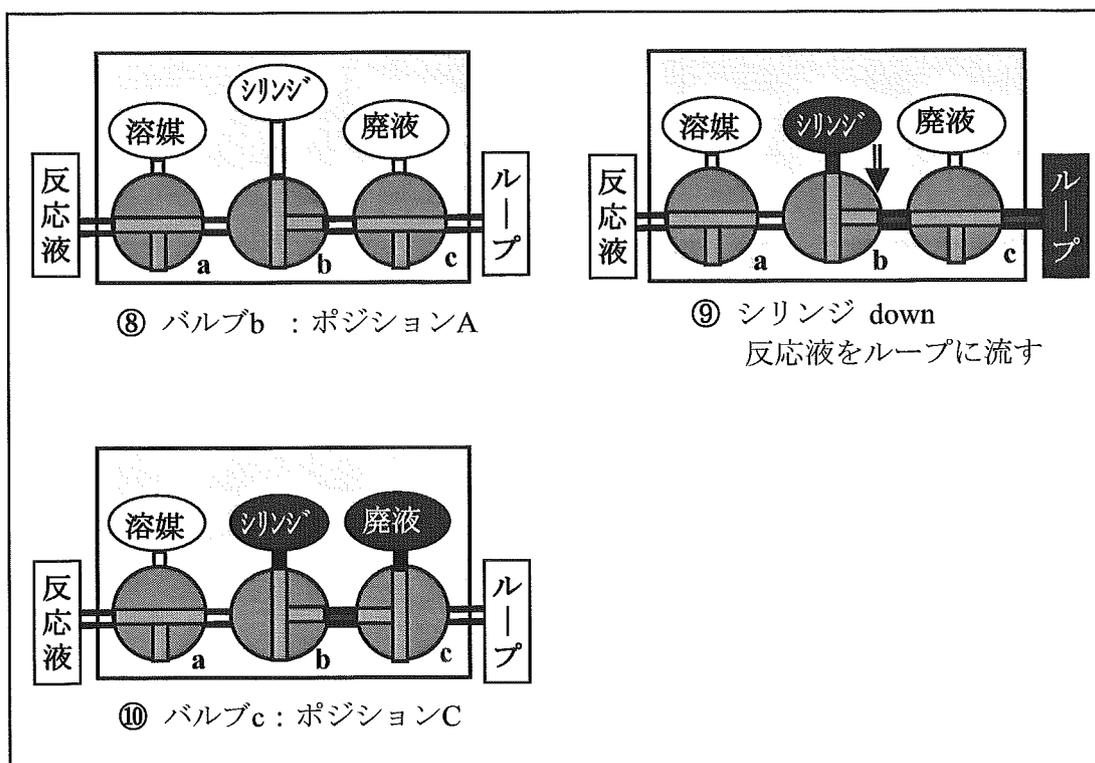


Fig.23. 反応液を移送するときにおけるバルブの動作

3.6 結果と考察

放射性薬剤製造装置の開発を目的に製作したパーツとこれらの制御を行うマイコンボード（HSWB-02RG）による液の移送制御における問題点、特性などを明らかにするため、非常に液の移送がシンプルである分取精製装置を開発し、実証を試みた。分取精製装置は、放射性薬剤製造装置で合成された反応液のサンプルループへの移送をシリンジ、バルブモータを用い自動注入装置を製作して自動化を行い、全量の反応液をサンプルループに移送、かつ、空気が混入しないようなアルゴリズムを HSWB-02RG で処理し、液面センサによりサンプルループへの液の移送制御を行った。自動注入装置のプログラムは教示機能を用いることにより、容易に作成することができた。実験を進める上でいくつかの問題点が発生したが改良、考案などを行い解決した。各論を以下に示す。

3.6.1 シリンジとバルブ内の空気混入

サンプルループ側のラインを洗浄するとき、シリンジで溶媒を吸い上げる動作を行ったときに、バルブとシリンジに空気が混入する場合があることがわかった。シリンジとバルブ内の空気混入の様子を Fig.24 に示す。



Fig.24. 溶媒を吸い上げたときのシリンジ内の状態

この状態で、シリンジを最後まで押し出すと、空気がサンプルループ側のラインに混入してしまう。そこで、サンプルループ側のラインへの空気の混入を防ぐため、一度シリンジを 0.5mL まで下げてからバルブを切り替えたのち、シリンジを最後まで下げることにした。洗浄 1, 2 回目はバルブ c をポジション C に切り替え空気を抜く (Fig.25) が、この動作ではバルブ c に空気が混入するため、洗浄 3 回目では、バルブ b をポジション C に切り替え、サンプルループ側とは反対のラインに空気を抜くことにした (Fig.26)。これにより、サンプルループ側への空気の混入を防ぐことができた。

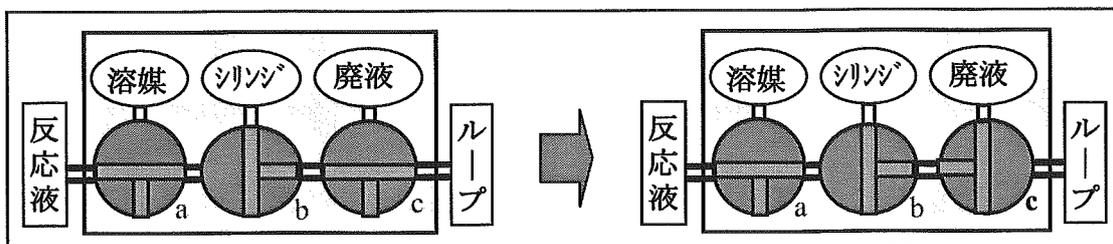


Fig.25 洗浄 1・2 回目、洗浄終了時のバルブの動作

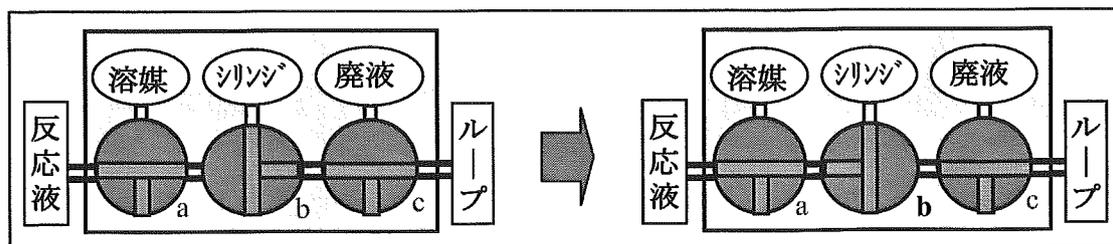


Fig.26. 洗浄 3 回目、洗浄終了時のバルブの動作

反応液をシリンジで吸い上げる場合、空気も一緒に吸い上げるため、バルブ b 内に必ず空気が混入する。この状態で反応液をサンプルループ側に移送すると、液面センサがこの空気を感知し、次の動作に移るため、全量の反応液をサンプルループに移送することができなかった。また、洗浄時の空気防止対策では、シリンジ内に液が残っている場合、液ごと廃液に流されてしまうため、反応液の全量をサンプルループへ移送することができなかった。そこで、この問題を解決するため、①シリンジで反応液を吸い上げた後、②バルブ a をポジション A に切り替え、少し溶媒をシリンジで吸い上げる。そして、バルブ b 内の空気を抜いてから、③バルブ b をポジション A に切り替え、反応液をサンプルループ

側に移送した(Fig.27)。これにより、反応液の液量が少ない場合でも、サンプルループ内は溶媒と反応液で満たされ、サンプルループ内への空気の混入を防ぐことができた。

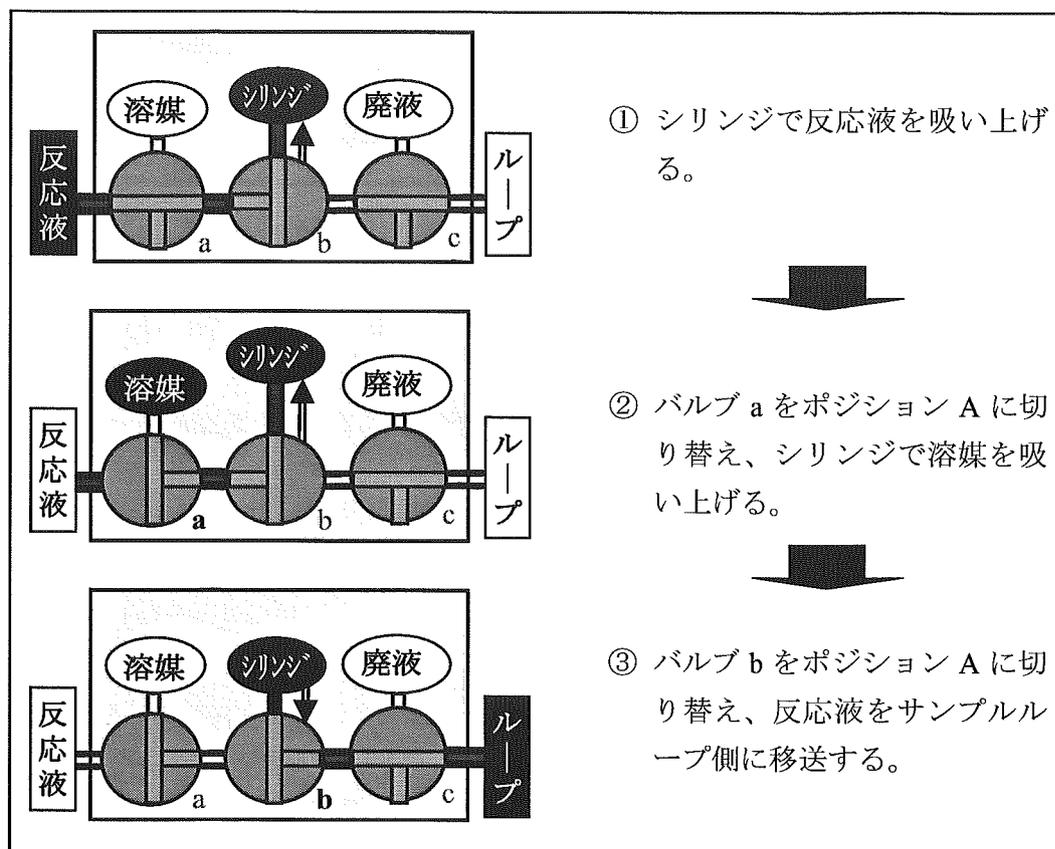


Fig.27. バルブ b 内の空気を抜くときのバルブ動作

3.6.2 過度の水圧によるシリンジモータへの負荷

チューブの内径を 1.0 mm から 0.25 mm に変更した時、チューブ内に水圧が過度にかかり、シリンジの動作が終了する前に次の動作に移るといった現象が起こった。また、過度の水圧により、シリンジモータへの負荷が増え、モータが発熱したため、モータが故障する可能性が考えられた。そこで、シリンジを一気に最下部まで下げた時に、シリンジの位置をボード側で読み込みながら、動作が終了するまで位置読み込みを続けるプログラムを作成し実行した (Fig.28)。

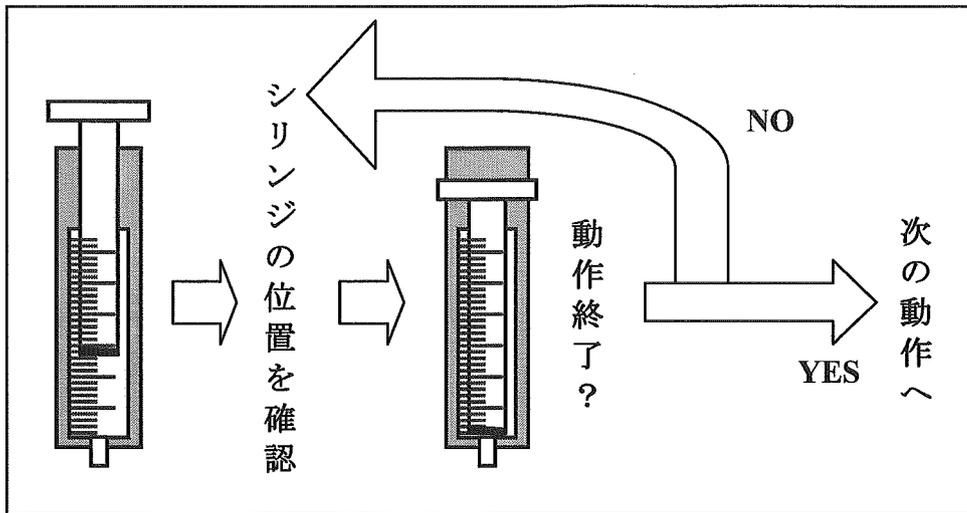


Fig.28. シリンジモータの負荷を減らすためのプログラム案 1

この結果、モータへの負荷がかかった状態で、シリンジの動作が終了し、次の動作が始まった。このプログラムでは、シリンジの動作の問題は解決したが、負荷がかかった状態なので、モータが故障してしまう可能性が残った。そこで、その負荷を減少できるような方法を新たに考えた。

その方法として、Fig.29 のようにシリンジを数回に分けて下げ、一回下げるごとに一時停止（待ち時間）するようなプログラムを作成し実行した。

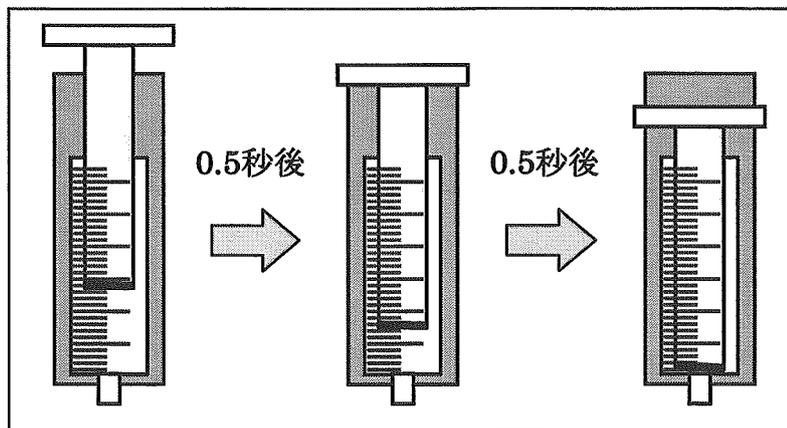


Fig.29. シリンジモータの負荷を減らすためのプログラム案 2

その結果、モータへの負荷が減少し、シリンジの動作が終了後、次の動作に移ることができた。

細い内径を使用する場合、水圧が過度にかかり、シリンジモータに負担がかかり故障する恐れがあることがわかった。この対策法として、シリンジを一回に下げる距離を短く取り、1回下げることにより一時停止させることがあげられる。これにより、シリンジは正常動作をし、シリンジモータの負荷を減少できた。

3.6.3 液面センサの感知からバルブが切り替わるタイミング

液面センサが空気を感知してから、バルブ **b** が切り替わるまで、多少のタイムラグが発生した。このタイムラグによって、反応液が液面センサからサンプルループ側に多少行きすぎた状態で移送が停止し、サンプルループ用スイッチングバルブが切り換わることから、液面センサを取り付ける位置が重要となってくるということがわかった。また、液面センサの感知のタイミングは、液の移送スピードと、シリンジを一度に下げる距離に左右されることがわかった。そこで、液の種類により、液の移送スピードに違いが出るのか、蒸留水、アセトニトリル、エタノールを用いて、シリンジが下がるまでの時間（秒）を測定した。その結果を Table.3 に示す。なお、液量は 3mL とした。シリンジを下げるスピード 1 が最大で、スピード 128 は最小の速度となる。

Table.3. シリンジを一気に下げたときのシリンジ降下時間（秒）

	蒸留水	アセトニトリル	エタノール
スピード 50	22	22	22
80	23	23	22
100	24	23	23
128	25	24	24

Table.3 より、シリンジを一気に下げる場合は、液体の種類に左右されないことがわかった。次に、一回に下げる速度と距離、次の動作に移るまでの待ち時間を変え、シリンジが下がるまでの時間（秒）を測定した。その結果を Table.4 に示す。シリンジモータのパラメータは1度変更すると 0.1mL だけシリンジが動くので、今回の条件（5度）では、一回に 0.5mL ずつ下がると考えられる。

Table.4. シリンジのパラメータを 5 度ずつ減少させ、
待ち時間を変更した時のシリンジ降下時間（秒）

●待ち時間：なし

		蒸留水	アセトニトリル	エタノール
スピード	50	11	10	10
	80	12	12	11
	100	14	13	13
	128	15	15	14

●待ち時間：3 秒

		蒸留水	アセトニトリル	エタノール
スピード	50	31	30	29
	80	33	31	31
	100	35	33	32
	128	37	35	34

●待ち時間：5 秒

		蒸留水	アセトニトリル	エタノール
スピード	50	43	43	42
	80	46	44	44
	100	48	44	45
	128	50	48	48

これらの結果より、一回に下げる速度と距離、次の動作に移るまでの待ち時間を変更しても液の種類による移送時間の差はあらわれなかった。このことより、液の移送スピードは、液の種類に左右されず、シリンジの下げ方の違いにのみ左右されることがわかった。この結果より、液面センサをとりつける位置はシリンジの下げ方により決定できることが示された。

また、移送時間が一度に下げるより 5 度ずつ下げる場合の方が速いのは、ゆっくりさげることによりチューブ内の抵抗が緩和されたためだと考えられる。

第4章 放射性 Cu 精製装置への応用

4.1 目的

前章では、放射性薬剤製造装置の開発を目的に製作したパーツとマイコンボードを用いて分取精製装置の開発を行い、これらによる液の移送制御の問題点や特性などを明らかにした。本章では、これらを用いて研究者からの要望が一番高かった放射性 Cu（銅）精製装置の開発を試みた。

高エネルギー医学研究センターで開発されている放射性 Cu 標識化合物は、低酸素腫瘍に対して高い蓄積を示し、治療にも有効であることが報告されている。この化合物を合成するためには、放射性 Cu を精製する必要があるが、その精製装置はメーカーによる販売がされていないため、独自に製作され研究が行われているのが現状である⁵⁾。そこで、安価かつ操作が容易な放射性 Cu 精製装置を開発すれば、腫瘍医学分野のさらなる発展につながると考えられる。

4.2 センターで使用される放射性 Cu 精製装置

4.2.1 放射性 Cu 精製装置の基本構成

放射性 Cu 精製装置 (Fig.30) は、Ni（ニッケル）に陽子線照射して生成する Cu（銅）を陰イオン交換樹脂カラムを用いて分離、回収するための装置である。塩酸溶液中で重金属イオンはクロロ錯体を形成し、陰イオン交換樹脂に吸着し、塩酸の濃度の違いにより溶出される。この特性を利用して陰イオン交換樹脂カラムを用いて重金属イオンの分離を行うことができる⁶⁾。現在、高エネルギー医学研究センターで使用されている放射性 Cu 精製装置 (Fig.31) は、主に、Ni を金円板（ディスク）から溶解するためのヒーター、Ni から Cu を分離するためのカラム、および Cu を集めるための容器で構成されている。液の移送は、アルゴンガスの流れを制御する電磁弁を遠隔操作することにより行われる。反応容器、試薬容器はそれぞれガラス製、プラスチック製のものが用いられ、テフロン製のチューブと電磁弁で各容器とカラムが連結されている。放射性 Cu の製

造は、高純度 Ni を電着させたディスクを医療用超小型サイクロトロンにセットし、サイクロトロンにより 12MeV の陽子を照射して核反応により行われる。

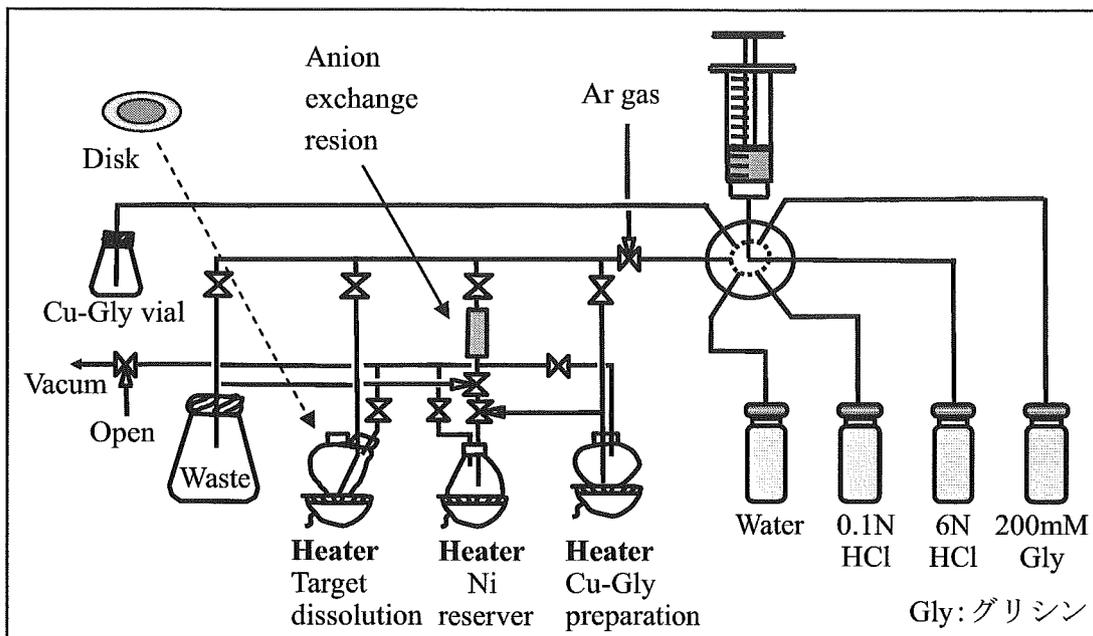


Fig.30. センターで使用されている放射性 Cu 精製装置の概略図

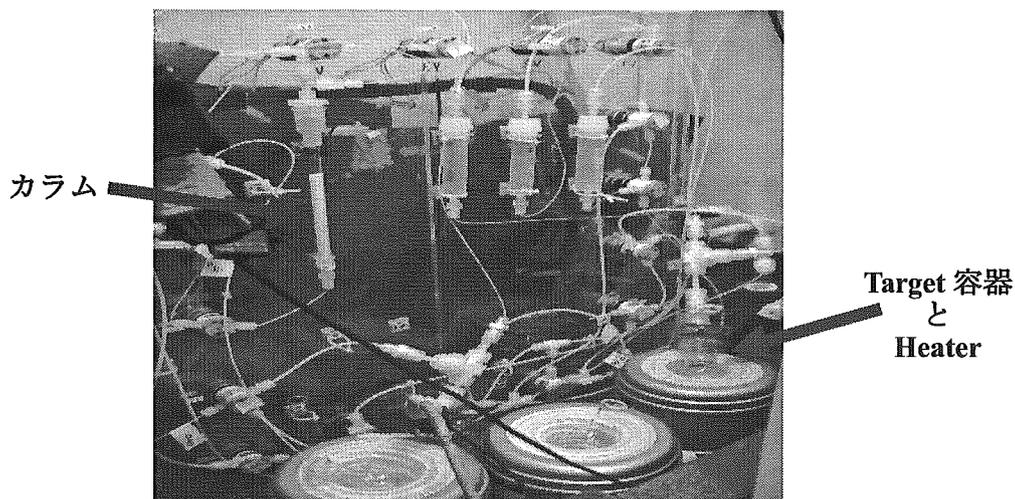


Fig.31. センターで使用されている放射性 Cu 精製装置の全体図

4.2.2 放射性 Cu 精製の流れ

Cu の分離と回収方法は、McCarthy らの方法に従って行われている⁷⁾。その方法を以下に示す。

4.2.2(a) 移送ラインと樹脂の洗浄

0.1 規定の塩酸で移送ラインを洗浄し、6 規定の塩酸で樹脂の中を洗浄し、次に移送ラインの洗浄を行う。

4.2.2(b) Target の加熱と Ni と Cu の分離

照射終了後、放射性 Ni を電着させたディスクをサイクロトロンから取り出し、Target 容器に移す。Target 容器に 6 規定の塩酸を加えてヒーターを加熱し、ディスクから Ni を溶解する。このとき、一部の Ni は核反応により Cu を生成している。塩酸溶液中で Cu はクロロ錯体を形成するので、陰イオン交換樹脂に吸着しカラムに保持される。しかし、Ni はクロロ錯体を形成しないので、カラムから排出される。カラムから排出された Ni 塩酸溶液は、Ni 容器に回収する。カラムに Ni が残っている可能性があるため、完全にカラムから Ni を溶出するため、樹脂内を 6 規定の塩酸で 2 回洗浄する。

4.2.2(c) Cu の回収

Cu^{2+} イオンと塩化物イオンは強いクロロ錯体を形成しているため、カラムから Cu を溶出するためには、塩酸濃度の薄いものを使用する必要がある。そのため、0.1 規定の塩酸でカラムからの溶出を行っている。カラムからの溶出は、塩酸の濃度が非常に重要となってくるため、カラムに溶液を移送する前に、移送ラインを十分に溶液で洗浄し、0.1 規定の塩酸の濃度にする。その後、カラムに吸着した Cu を溶出するため、0.1 規定の塩酸をカラムに通し、Cu-Gly (グリシン) 容器に回収する。