

Fig. 10: カラム法を用いた ^{64}Cu 自動精製装置の概要図

資料 1

3.3 課題点

これまでの装置では以下のような問題があった。

- 1) 送液の誤差が大きく、また装置の金属が酸化してしまうパーツの不具合。
- 2) ^{64}Cu -ATSM の合成は完全自動化されておらず、 ^{64}Cu の精製までしか行われていない。そのため ^{64}Cu 精製後の放射性薬剤への調製は人の手で行われており、被曝の危険性が大きい。
- 3) 温調やサーボモータの制御を行うマイコン HSWB-02RG のプログラム言語で作成しているため、専門家でなければ新たな動作工程の作成を行うことができないこと。

これらの課題点を解決するため、部品の改善、放射性薬剤への調製を自動化、及びプログラム作成メソッドの簡易化を行った。次章以降においてその詳細を示す。

4 装置の改善及び工程の作成

4.1 送液誤差

これまでの装置においては、以下のような原因により送液量に誤差が生じる問題があった。

1. シリンジのギア固定ネジの緩み (Fig. 11)

この問題については、サーボモータの正負回転動作の繰り返しによって緩んでいくことが原因であった。シリンジモータユニットは、動作回数が多いため、緩みが顕著に表れたと考えられる。緩みが発生することにより、サーボモータを動作させても、ギアにトルクがかからないことがあった。

2. シリンジギアのバックラッシュ

シリンジのギアのバックラッシュが大きすぎることによって、サーボモータの動きが正確に伝わらないことがあった。そのためシリンジのギアから上下駆動板を動かすギアにトルクが伝わらなかった。

3. シリンジ及びピストンの鏝装着部位のクリアランスが大きすぎる

シリンジ及びピストンの鏝装着部位は、シリンジの大きさが多少変わっても対応できるように、クリアランスが大きめに設定されていた。クリアランスが大きすぎるためシリンジが動いてしまうことがあり、そのためピストンがうまく動作しないことがあった。

1の問題は、ネジ用接着剤を使用し、更に数本のピンを用いて固定した。2の問題は、使用している歯の細かいギアに変更し、バックラッシュを低減させた。3の問題は、鏝装着部位のクリアランスを1.5 mm から0.6 mm に変更した。

これら3点の問題を改善することにより、送液誤差が ± 1.0 ml から半分の ± 0.5 mlに減少した。

4.2 パーツの酸化

実験に高濃度の塩酸を使用しているために、装置の金属部位(バルブユニット及びギア)が酸化してしまう問題があった。耐食性を向上させるために素材をSUS304からSUS316に変更した。SUS304は18%のCrと8%のNiを含むステンレス鋼であるが、SUS316は18%のCrと12%のNiと耐食性を向上させるためにMoが数%含まれているステンレス鋼である。



Fig. 11: シリンジのギア固定ネジ

4.3 マイコンの不具合

装置の制御に用いていたマイコン HSWB02-RG に 2 点の不具合があった。1 つプログラムの書き込みを失敗した際に、マイコンの電源を入れ直さなければ、再度プログラムの書き込みを行うことができない。もう 1 つはマイコンの電源を切る際にサーボモータが最大角まで振れてしまう。特に後者の不具合は、予期せぬ液漏れを引き起こす可能性があった。そのためマイコンを HSWB-02RG から RCB-3HV(近藤科学社)(Fig. 12) に変更した。

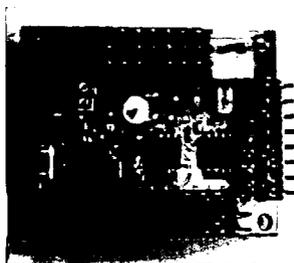


Fig. 12: RCB-3HV

4.3.1 RCB-3HV

RCB-3HV はヒューマノイドロボット用コントロールボードとして開発されたものである。CPU にルネサステクノロジー製 M16C を採用し、高速な命令実行が可能となっている。出力ポートとして 24 ポートを備えており、PWM 信号及び H/L 出力可能な IO ポートとしての設定が可能である。115200 bps で通信可能な高速シリアルポート、及び無線ユニット接続可能な低速シリアルポート

を備えている。入力ポートは3ポートのアナログ入力ポートを装備し、ジャイロセンサーをはじめ外部からのアナログ信号によるミキシングや、条件分岐によるモーション実行が可能となっている。また記憶領域を持っているため、単独での動作が可能である。大きさは35×45 mm、最大高14.5 mm、重量12 gとコンパクトな設計となっている。HSWB-02RGと比較すると約4分の1の大きさである。

4.3.2 Heart to Heart3

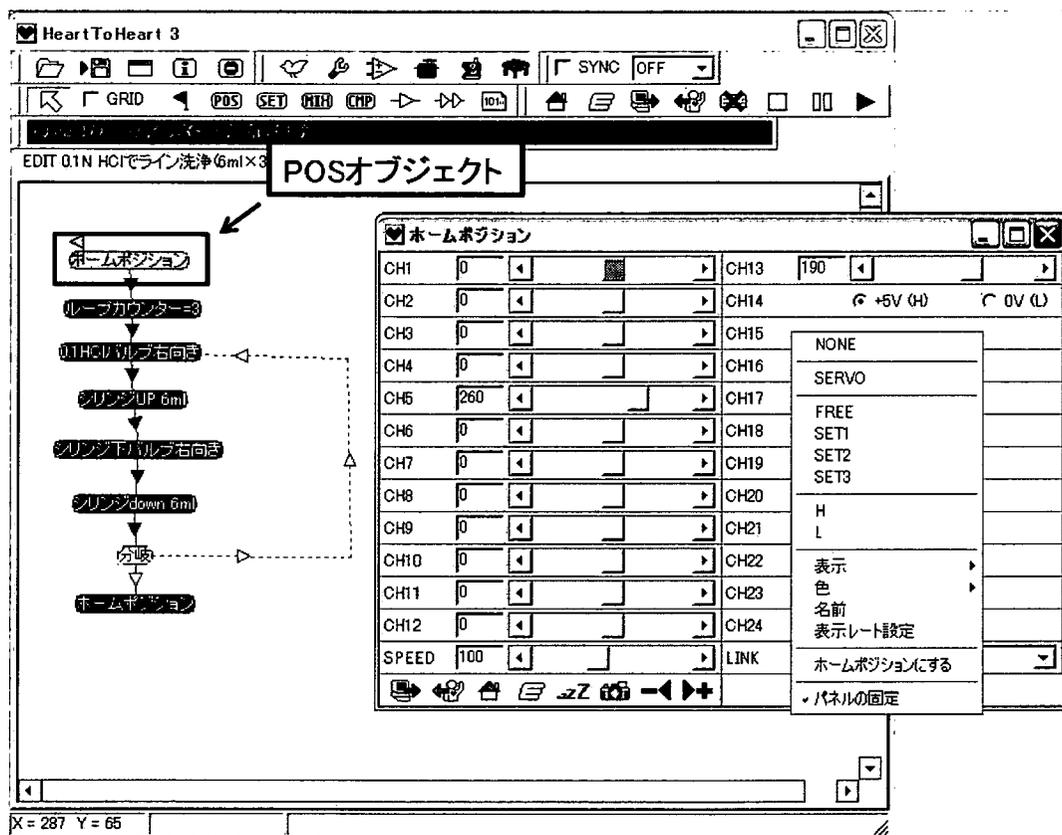


Fig. 13: Heart to Heart3 操作画面

RCB-3HVの制御には付属ソフト Heart to Heart3 を用いた。Heart to Heart3 は GUI インターフェースを用いてプログラムを作成するものである (Fig. 13)。

Heart to Heart3 上でプログラムを作成するには、データシート上で POS オブジェクトを作成する。POS オブジェクトをダブルクリックで開くと、Fig. 13 右のようなサーボモータの位置を設定する画面が現れる。ここでスクロールバーを動かすが、または数値を入力することによって、サーボ位置や H/L 出力を決定する。このような POS オブジェクトを、フローチャートを作成す

るようにつなぎ合わせモーションを作成する。そしてこのモーションを、POSオブジェクトと同じようにつなぎ合わせることでプログラムを作成することができる。モーションをつなぎ合わせたものをHeart to Heart3上ではシナリオと呼んでいる。またプログラムはクリック&ドラッグのみでも作成することができる。

4.4 プログラム作成メソッド簡易化

プログラム作成メソッドの簡易化をHeart to Heart3を用いて行った。前年度までは、 ^{64}Cu の精製プログラムを作成するのに、HSWB-02RG 付属のスク립ト言語を500行以上書く必要があった。そのため工学的知識を持ち合わせていないと、工程を理解することや変更をすることができなかった。しかし、Heart to Heart3を用いることにより、より単純化した形で表記することが可能となった (Fig. 14)。また汎用性のあるモーション「AからBに1 ml 送液を行う」というようなモーションを作成して、マイコンRCB-3HVに記憶させておき、各モーションの開始時と終了時の出力ポートの信号を統一することによって、ユーザー側においても簡便にシナリオを作成することができるシステム設計にした。モーション名やシナリオ名は日本語で記憶されるため、既存のモーションを使って新たなシナリオを作る際には工学的な知識は必要とされない。これにより汎用性を大きく向上できたと考えられる。

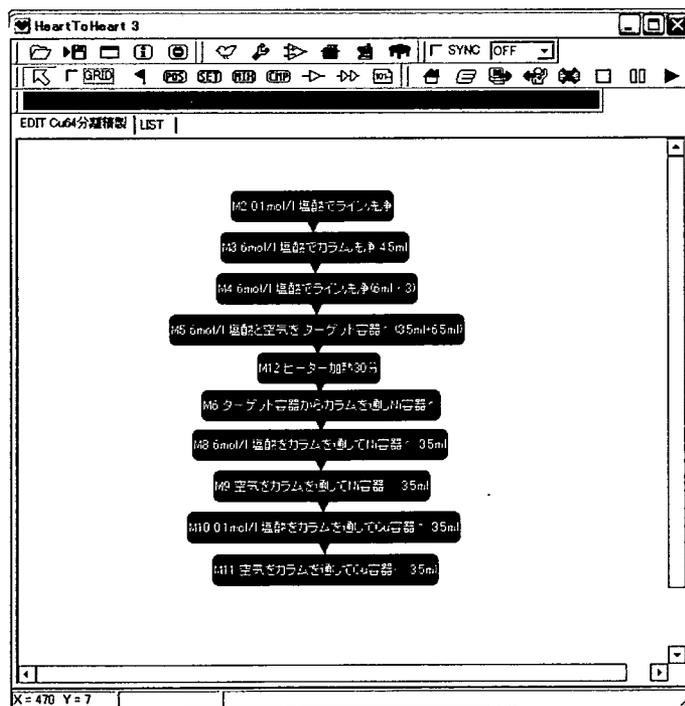


Fig. 14: ^{64}Cu 精製プログラム

4.5 加熱時間の変更

固体ターゲット用金ディスクから ^{64}Cu の溶出を行う際に、ターゲット容器に塩酸を加え、加熱する必要がある。しかし塩酸を加える前に、精製時間を早めるために、ターゲット容器を8分間加熱して $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ にしてから塩酸を加えていた。しかし、塩酸を注入した瞬間に突沸してしまい、排気に直接塩酸が吸入されてしまうという問題が起きていた。

これを改善するため、金ディスクから溶出する際に、塩酸を注入した後に加熱するように変更した。それに伴い温度が上がるまでの時間を考慮し、加熱時間を30分から40分へと変更した。

4.6 放射性薬剤への調製

^{64}Cu 分離直後の状態では放射性薬剤として使用することができないため、調製を行う必要がある。しかし、これまで ^{64}Cu 分離後の放射性薬剤への調製は、被曝のリスクを負って人の手で行われていた。

調製を自動化するために、ドライブロックバス (AS ONE 社)(Fig. 15) と排気バルブ、送液ライン洗浄及び蒸発乾固用の高純度水、 0.2 mol/l グリシン溶液を装置に追加し、調製手順に従い調製プログラムを作成した。調製動作は以下ようになる。

- 1) ^{64}Cu を含んだ 0.1 mol/l 塩酸を蒸発乾固
- 2) 高純度水を用いて送液ラインの洗浄
- 3) 高純度水を ^{64}Cu 回収用バイアルに注入
- 4) 高純度水を蒸発乾固
- 5) グリシンを ^{64}Cu 回収用バイアルに注入

調製の装置を追加した ^{64}Cu -ATSM 自動合成装置の概要図を Fig. 16 に示す。

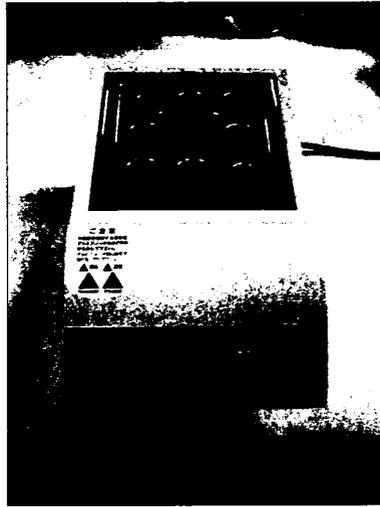


Fig. 15: ドライブブロックバス

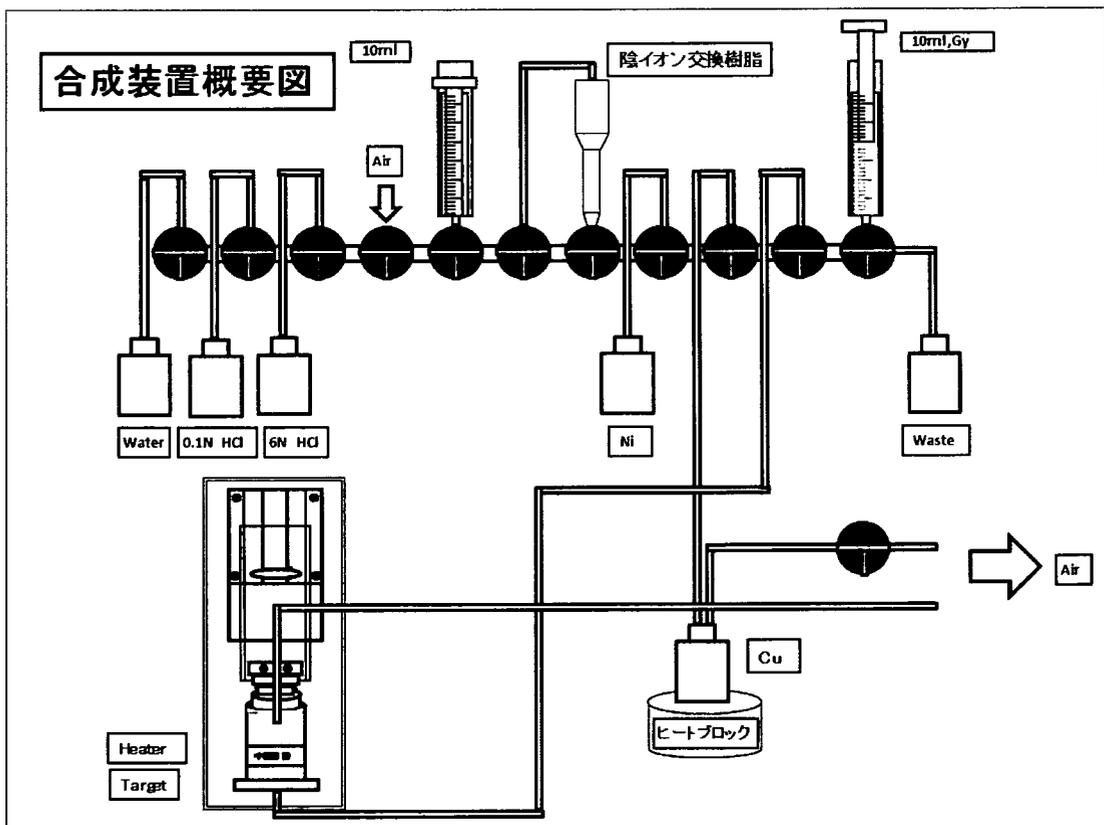


Fig. 16: ^{64}Cu -ATSM 自動合成装置の概要図

5 実験

改善及び工程追加を行った装置を用いて、合成実験を行った。

5.1 実験手順

固体ターゲット用金ディスクの作成

- 1) 固体ターゲット用金ディスクに ^{64}Ni メッキをする。
- 2) 超小型サイクロトロンを用いて ^{64}Cu を製造する。

合成装置の準備及びプログラムの実行

- 1) 合成装置に 10 ml シリンジと三方活栓を取り付ける。
- 2) 6.0 mol/l 塩酸、0.1 mol/l 塩酸を調製し、それぞれをバイアルに入れる。0.2 mol/l グリシンを調製し、グリシン 3 ml と空気をあわせて 10 ml になるように 10 ml シリンジに充填する。
- 3) グリシンを充填した 10 ml シリンジ、0.1 mol/l 塩酸容器、6.0 mol/l 塩酸容器、高純度水容器、陰イオン交換樹脂カラム、ターゲット容器、 ^{64}Ni 回収容器、 ^{64}Cu 回収容器、ドライブロックバスを取り付ける。
- 4) ターゲット容器に照射後の固体ターゲット用金ディスクを入れ、合成プログラムを実行する。

5.1.1 自動合成工程

合成工程は以下の順序で行った。

- 1) 0.1 mol/l 塩酸によりシリンジ及びラインの洗浄
- 2) 6 mol/l 塩酸により陰イオン交換樹脂を洗浄し樹脂を酸性にする
- 3) 6 mol/l 塩酸によりシリンジ及びラインの洗浄
- 4) ターゲット容器に 6 mol/l 塩酸を送り金ディスクから ^{64}Cu を溶出
- 5) 溶出溶液を陰イオン交換樹脂に通し ^{64}Cu を保持し、同時に溶出された ^{64}Ni を回収
- 6) 6 mol/l 塩酸によりシリンジ及びラインの洗浄
- 7) 0.1 mol/l 塩酸によりシリンジ及びラインの洗浄
- 8) 0.1 mol/l 塩酸により陰イオン交換樹脂から ^{64}Cu を回収

資料 1

- 9) ^{64}Cu を含んだ 0.1 mol/l 塩酸を蒸発乾固
- 10) 高純度水を用いて送液ラインの洗浄
- 11) 高純度水を ^{64}Cu 回収用バイアルに注入
- 12) 高純度水を蒸発乾固
- 13) グリシンを ^{64}Cu 回収用バイアルに注入

5.2 実験結果

これまでの塩酸を加える前から加熱を始める条件と、変更した塩酸を加えてから加熱を始める条件で実験を行った。塩酸を加えてから、前者は 30 分、後者は 40 分加熱した。実験結果を Table 2 に示す。金ディスクの放射エネルギーを 100 として回収率を求めた。 ^{64}Cu の回収率を比較すると回収率が 40% 上がった。

Table 2: 実験結果

条件	Target	^{64}Cu	回収率
塩酸注入前加熱	34.3 mCi	12.8 mCi	37%
塩酸注入後加熱	36.6 mCi	28.8 mCi	78%

5.3 考察

^{64}Cu 回収率が 41% 上がった理由は、突沸を防ぐことで排気に ^{64}Cu を含む塩酸溶液が吸入されなくなったこと、及び溶出時間の延長のためと考えられる。しかし、試行回数が少ないため、今後実験を重ね確認を得る必要がある。

6 結言

本研究は、放射性薬剤への調製の工程を作成し、従来の装置に追加することによって、放射性薬剤 ^{64}Cu -ATSM の完全自動化を行った。それにより被曝量を軽減し安全性を高めることができ、高放射能ハンドリングに適した研究用ロボットの利用例の1つを示すことができた。またプログラム作成メソッドの簡易化によって、開発者だけではなく、実際に装置を使うユーザー側においても、新たな動作工程の作成が可能になり、汎用性も大きく向上できたと考えられる。今後の展望としては、 ^{64}Cu -ATSM の合成実験を繰り返し、実験条件を確率する予定である。さらに、この装置の汎用性を利用して、医療現場においてガン診断用の薬剤として広く使われている放射性薬剤 ^{18}F -fluorodeoxy glucose(FDG) など、 ^{18}F を標識する薬剤の合成を行う予定である。

参考文献

- 1) Tanaka T, Furukawa T, Fujieda S, Kasamatsu S, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Double-tracer autoradiography with Cu-ATSM/FDG and immunohistochemical interpretation in four different mouse implanted tumor models, Nucl Med Biol, Vol.33, pp.743-50, 2006
- 2) McCarthy DW, Shefer RE, Klinkowstein RE, Bass LA, Margeneau WH, Cutler CS, Anderson CJ, Welch MJ, Efficient production of high specific activity ^{64}Cu using a biomedical cyclotron, Nucl Med Biol, Vol.24, pp.35-43, 1997
- 3) Obata A, Kasamatsu S, McCarthy DW, Welch MJ, Saji H, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Production of therapeutic quantities of ^{64}Cu using a 12 MeV cyclotron, Nucl Med Biol, Vol.5, pp.535-539, 2003
- 4) 楠岡英夫、西村恒彦、藤林靖久、田口政俊、天野昌治、核医学イメージング、コロナ社、2001
- 5) RCB-3 電子マニュアル

謝辞

本論文を完成するにあたり、懇切丁寧に御指導をいただきました浅井竜哉准教授に心から感謝いたします。また福井大学高エネルギー医学研究センターの藤林靖久教授ならびに森哲也助教には、研究計画から実験指導並びに論文指導まで、懇切丁寧にご指導いただきましたことを深く感謝いたします。また⁶⁴Cu精製装置について懇切丁寧に指導していただいた、卒業された平山大祐氏、その他同センターの方々には心より深く感謝いたします。装置の製作に協力していただいた近藤巧社、京藤樹脂技研社の皆様に深くお礼申し上げます。また友人として共に切磋琢磨した神澤篤啓氏、檜垣佑輔氏を始めとするバイオシグナリング研究室一同に感謝いたします。

資料(2)

Non-standard radionuclide production for PET in Japan

Y. FUJIBAYASHI ^{1, 2}, K. SUZUKI ², T. FUKUMURA ², T. MORI ¹, S. KASAMATSU ¹

There is a limited number of non-standard positron emission tomography (PET) radionuclides available in Japan. At the present time, non-standard PET nuclides (⁶⁴Cu and ⁶²Zn/⁶²Cu generator) are available from a medium energy cyclotron at the National Institute for Radiological Sciences in Chiba, Japan. Targetry for a small cyclotron has been installed on the cyclotrons of the University of Fukui. The production and distribution of these radionuclides from these cyclotrons will be described.

KEY WORDS: Radionuclide generators - Radiopharmaceuticals - Tomography, emission computed.

Although there are several medium and high energy cyclotrons in Japan, the majority of cyclotrons utilized for radionuclide productions are installed at commercial radiopharmaceutical companies (Nikon Medi Physics and Fuji-film RI Pharma) and are not utilized for the production of non-standard radionuclides. Interestingly, ¹²³I radiopharmaceuticals are available in Japan for routine clinical use and this radionuclide appears to be more readily available in Japan than in the United States. Only the AVF930 cyclotron at the National Institutes of Radiological Sciences (NIRS) (Chiba, Japan) is used to produce non-standard radionuclides for medical and other life sciences research. At the University of Fukui, we have developed targets on both the NKK super conducting cyclotron and the Siemens RDS cyclotron to produce ⁶⁴Cu. The target producing ⁶⁴Cu is current-

¹Biomedical Imaging Research Center
University of Fukui, Fukui, Japan
²National Institute of Radiological Sciences
Chiba, Japan

ly being adapted to produce ⁷⁷Br. It should be noted that although there are over 100 small cyclotrons installed in Japan for the production of positron emission tomography (PET) radiopharmaceuticals, only the University of Fukui is actively involved in cyclotron research producing non-standard PET radionuclides.

Production and distribution of ⁶²Zn/⁶²Cu generator at the National Institutes of Radiological Sciences

Zinc-62 is routinely produced by the bombardment of a natural copper target with 18.6 MeV protons. The target system utilized is shown in Figure 1. After bombardment, the irradiated target is transferred to a hot cell using a monorail transport system and added to the ⁶²Zn purification system shown in Figure 2. The purified ⁶²Zn (yield >95% radionuclidic purity 3 h after bombardment) can be loaded on up to 4 cation exchange Sep-Pak plus Accell CM cartridges using the loading module shown schematically in Figure 3.¹ After the appropriate quality control the generators can be shipped up to 4 research institutions. Typical

Address reprint requests to: Y. Fujibayashi, Ph.D., D.Med.Sci., Biomedical Imaging Research Center, University of Fukui, 23-3, Shimoaizuki, Matsuoka, Eiheiji-cho, Yoshida, Fukui, 910-1193, Japan. E-mail: yfuji@fmsrsa.fukui-med.ac.jp

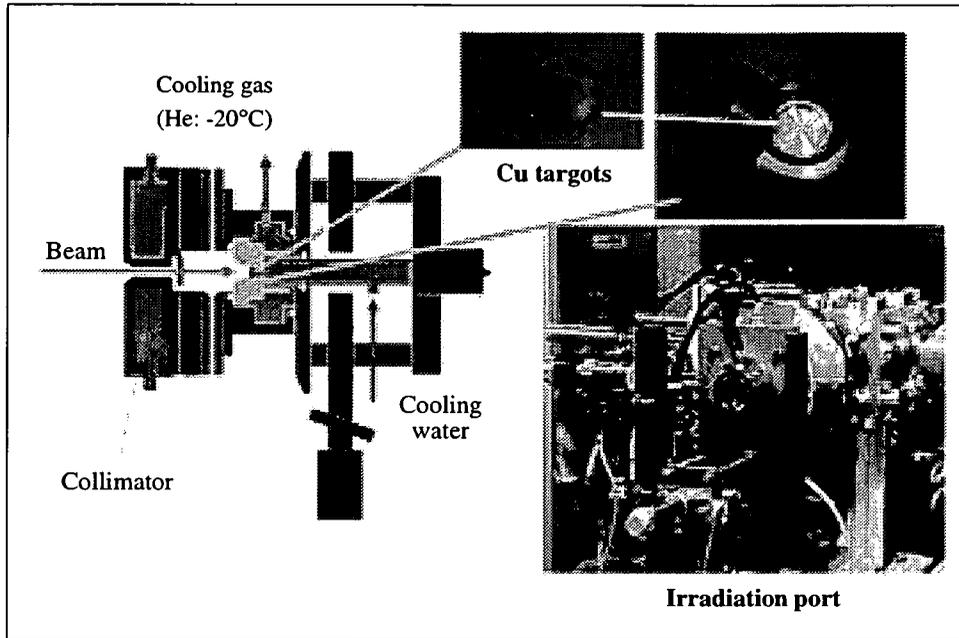


Figure 1.—Irradiation targets utilized on the AV AVF930 cyclotron at the National Institute for Radiological Sciences in Chiba, Japan.

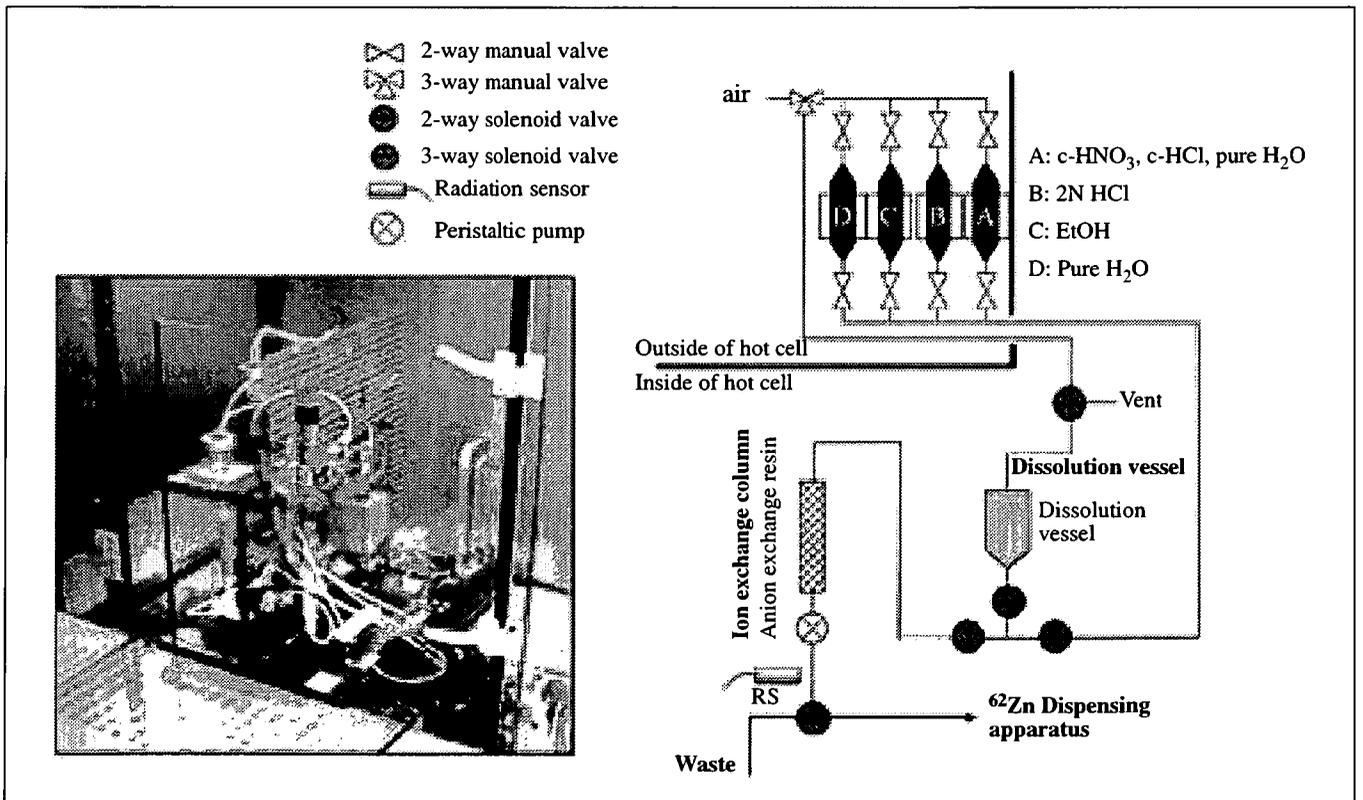


Figure 2.—System utilized for the separation of ⁶²Zn at the National Institute for Radiological Sciences cyclotron in Chiba, Japan.

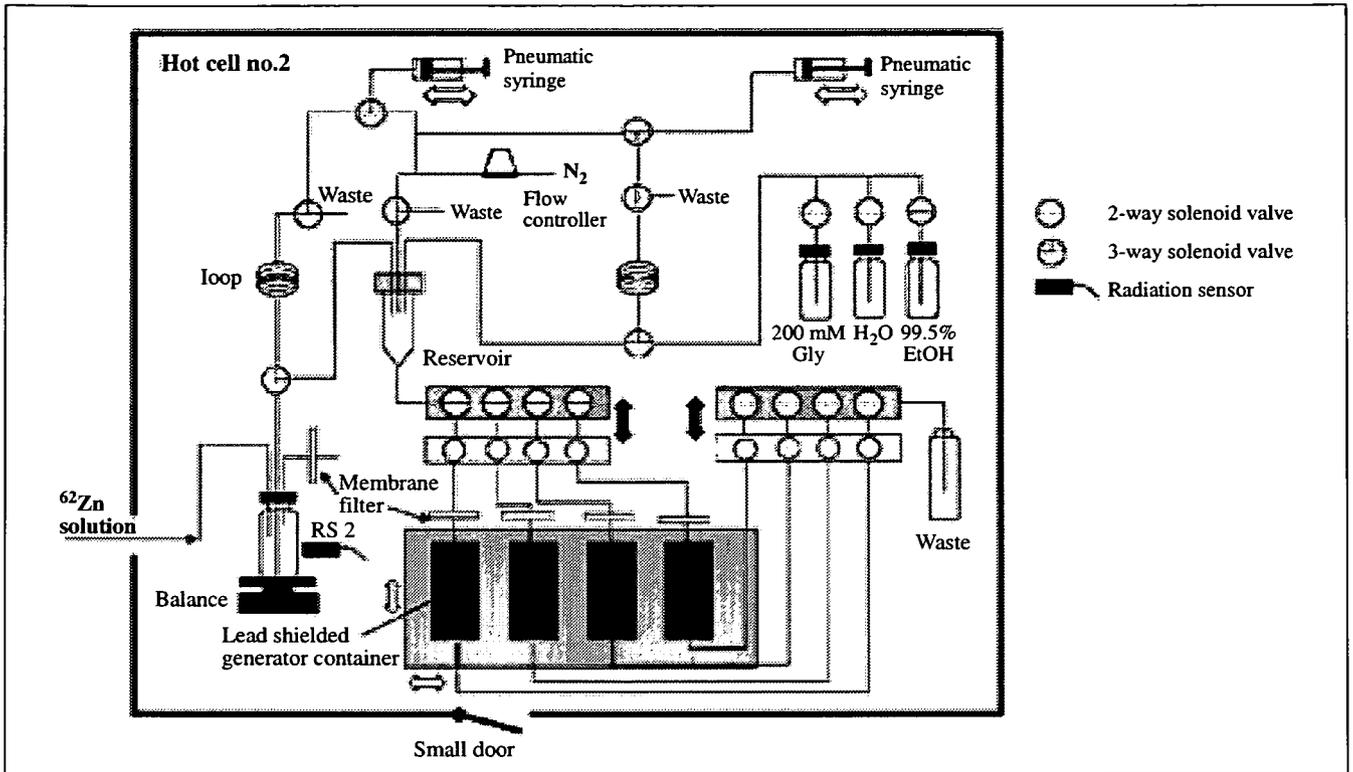


Figure 3.—Schematic of the system utilized to produce $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ generators at the National Institute for Radiological Sciences in Chiba, Japan.

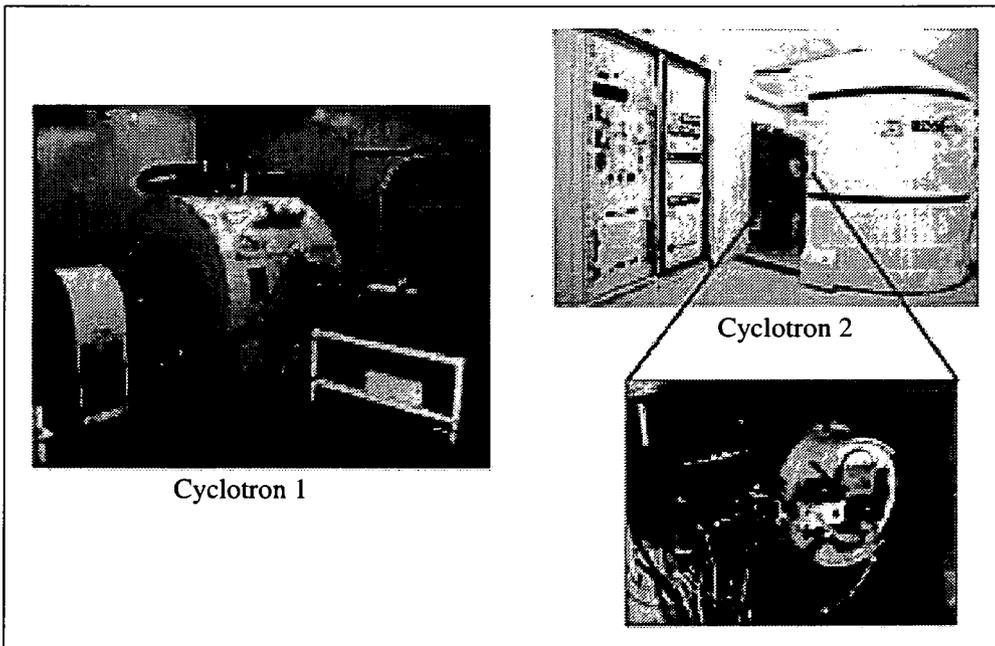


Figure 4.—Cyclotrons (JFE and Siemens RDS) utilized to produce non-standard radionuclides at the University of Fukui.

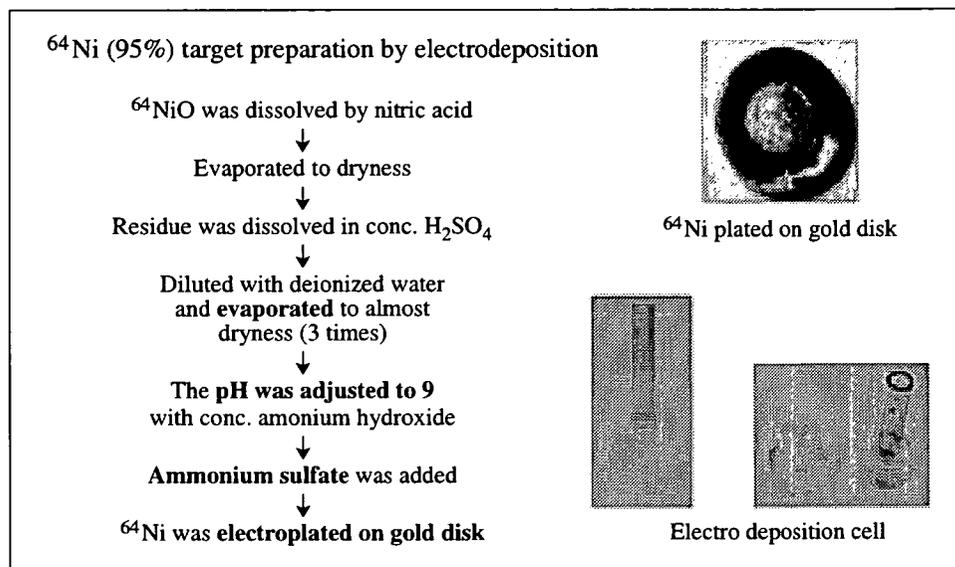


Figure 5.—Methodology used for the preparation of the enriched nickel target at the University of Fukui.

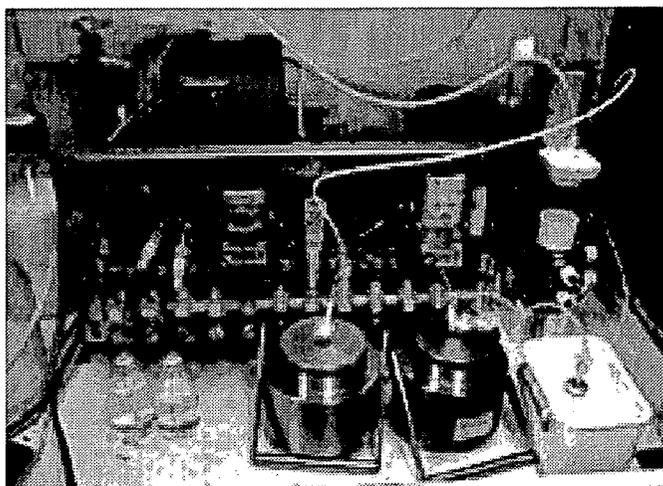


Figure 6.—Photograph of the purification system at the University of Fukui.

specifications for the generators are: generator activity (15 h post-end of bombardment [EOB]) 450-600 MBq; elution efficiency (^{62}Cu eluted) >90%; Cu^{2+} radionuclidic purity >99%; metal impurities present <0.2 ppm Cu^{2+} ; <0.5% ppm; Zn^{2+} ; Co^{2+} ; Ni^{2+} . The generator eluate has been shown to be sterile and pyrogen free. The ^{62}Cu eluted from this generator is being utilized for research at several institutions including NIRS, The University of Fukui, Yokohama City University and the National Cancer Center at Kashiwa.

Copper-62 ATSM has been studied in humans and the results published.²

Solid targets for positron emission tomography cyclotrons

Through a collaboration with the University of Fukui and Siemens (former CTI), a solid target system for self-shielded small cyclotrons has been developed (Figure 4). This target can be mounted inside the shield of the self-shielded cyclotron and the metal disk plated with the material to be irradiated automatically loaded and unloaded from the holder. A small tunnel has been installed under the cyclotron to allow the removal of the target.

In order to produce ^{64}Cu , ^{64}Ni is electroplated on a gold disk (Figure 5)³ in a manner similar to that initially developed at Washington University in St. Louis, MO, USA.⁴ After irradiation, the target disk is transferred to a hot cell containing an automated copper purification system (Figure 6) developed by the group at Fukui. This system consists of disposable syringes, valves, tubing and a preloaded ion exchange column, which allows the separation of the ^{64}Cu effectively and automatically. To date over 150 mCi of ^{64}Cu (100 μAh bombardment) has been prepared for basic research studies. The target system and separation system can, of course, be direct-

ly applied for the production of the other short-lived copper radionuclides, ^{60}Cu and ^{61}Cu .⁵ The group at Fukui is currently developing copper selenide targets initially for the production of ^{77}Br and ultimately for the production of ^{76}Br .

Conclusions

At present, the non-standard PET radionuclides discussed in this issue of the *Quarterly Journal of Nuclear Medicine* have limited availability in Japan. The methodology production of these radionuclides both on medium energy cyclotrons, such as the one at NIRS, and on small PET cyclotrons, such as the one at Fukui, have been developed and are in use in these institutions. The research utilizing these radionuclides both in Japan and throughout the world showing the usefulness of these non-standard PET nuclides is

increasing dramatically and we predict that more application of these nuclides both to basic and clinical research will be carried out in Japan.

References

1. Fukumura T, Okada K, Suzuki H, Nakao R, Mukai K, Szelecsenyi F *et al.* An improved Zn-62/Cu-62 generator based on a cation exchanger and its fully remote-controlled preparation for clinical use. *Nucl Med Biol* 2006;33:821-7.
2. Takahashi N, Fujibayashi Y, Yonekura Y, Welch MJ, Waki A, Tsuchida T *et al.* Copper-62 ATSM as a hypoxic tissue tracer in myocardial ischemia. *Ann Nucl Med* 2001;15:293-6.
3. Obata A, Kasamatsu S, McCarthy DW, Welch MJ, Saji H, Yonekura Y *et al.* Production of therapeutic quantity of Cu-64 using a 12 MeV cyclotron. *Nucl Med Biol* 2003;30:535-9.
4. McCarthy DW, Shefer RE, Klinkowstein RE, Bass LA, Margenau WH, Cutler CS *et al.* Efficient production of high specific activity ^{64}Cu using a biomedical cyclotron. *Nucl Med Biol* 1997;24:35-43.
5. McCarthy DW, Bass LA, Cutler PD, Shefer RE, Klinkowstein RE, Herrero P *et al.* High purity production and potential applications of copper-60 and copper-61. *Nucl Med Biol* 1999;26:351-8.

資料(3)