

参考文献

- [1] 楠岡英雄, 西村恒彦, 藤林靖久, 田口正俊, 天野昌治 : 核医学イメージング, コロナ社, pp.118-132, 2001
- [2] HSWB-02RG の電子マニュアル
- [3] 浅草ギ研 homepage, KHR-1&HSWB-02RG,
<http://www.robotsfx.com/robot/robohow/RoboHow37/RoboHow37.html>
- [4] 長瀬雄三 : 基礎分析化学通論[下], 廣川書店, pp.205-315, 1983
- [5] 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, 5, pp.535-539, 2003
- [6] 石川友清, 放射線概論, 通商産業研究社, pp.178-184, 1996
- [7] McCarthy D. W, Shefer R. E, Klinkowstein R. E, Bass L. A, Margeneau W. H, Cutler C. S, Anderson C. J, Welch M. J, Efficient production of high specific activity ^{64}Cu using a biomedical cyclotron, Nucl Med Biol, 24, 35-43, 1997

謝辞

本研究を行うにあたり、学部時代からの三年間指導をしていただきました日下部正宏教授に深く感謝いたします。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手には、研究の計画から遂行、論文執筆に至るまで熱心に懇切丁寧な御指導をいただきましたことを心より深く感謝いたします。また、電気回路や部品の選定など細かな助言をしてくださいました福井大学技術職員の笠松眞吾氏、放射性 Cu 精製装置について懇切丁寧に教えてくださいました古川高子助教授ならびに呉明美先生、忙しい仕事の合間をぬって資料作成など様々な場面でお力添えをいただきました小林正和氏、英語 T.G.Lohith 氏、いつも影で見守り常に叱咤激励していただきました黒川由美子氏、そのほか同センターの方々には丁寧に御指導をいただきましたうえ、時に夜遅くまで私の研究につきあってくださったことを心より深く感謝申し上げます。研究を行うための装置の製作に協力していただいた近藤巧社、カーネル社、京藤樹脂技研社の皆様に深くお礼を申し上げます。お忙しい中、時間を割いていただきました皆様のご協力なしではこの研究はなしえませんでした。偉大な先生方を始めとし心優しい人々に囲まれ、日本有数の恵まれた PET 施設の環境で研究をできたことを嬉しく思います。本当にありがとうございました。

最後になりましたが、研究を遂行するにあたり、様々な面で協力していただいた医用生体工学研究室ならびに福井大学高エネルギー医学研究センターの皆様に感謝の意を表すとともに、謝辞とさせていただきます。

資料(2)

平成 18 年度 修士論文

汎用ロボット作成システムを利用した
 ^{64}Cu 標識放射性薬剤自動精製装置の開発

**Development of an automatic radio-labeled ^{64}Cu
synthesis system using components of a
commercial humanoid robot**

指導教員 浅井竜哉 助教授

福井大学大学院 工学研究科 博士前期課程

知能システム工学専攻

バイオシグナリング研究室

平山大祐

概要

現在、市販されている PET 用放射性薬剤自動合成装置は、非常に高価かつ汎用性に乏しいため、規格以外の薬剤を合成することは困難となっている。そのため、新たに PET 薬剤の開発・製造を行う際、高価な装置を購入するか装置を独自で製作する必要がある、一部の PET 施設でしか研究開発が行われていないのが現状である。所属研究室では安価かつ汎用性に優れた自動合成装置の開発を目指し、ロボット制御用市販マイコンボード及びサーボモータを用いて、送液システムの構築を行ってきた。

本研究では、上記システムを応用して放射性同位元素製造用固体ターゲットから放射性銅(以下 ^{64}Cu とする)を分離精製する自動精製装置を開発し、その性能評価を行った。装置は、マイコンボードを用いてサーボモータ及び温度コントローラの制御を行うようにした。滅菌済使い捨てシリンジ及び三方活栓がサーボモータと適合するようパーツを設計した。銅(以下 Cu とする)の分離精製に必要な陰イオン交換カラムには、使い捨ての Poly-Prep Column(Bio-rad)を使用した。各パーツの動作はマイコンボード独自のスクリプト言語を用いて作成した。装置の評価は、市販の非放射性物質及び福井大学高エネルギー医学研究センターに設置されている小型サイクロトロンにより $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ 反応で製造した ^{64}Cu を用いて行った。

今回開発した装置のシリンジ、三方活栓及び温度コントローラは、スクリプト言語で作成したプログラムにより安定して制御できることを検証した。送液部には使い捨て製品を使用したため、パーツによるクロスコンタミネーション、経年変化を最小限にできると考えられた。非放射性 Cu を用いた実験及び ^{64}Cu を用いた実験では、再現性よく Cu が回収・精製できたことから、本システムにより固体ターゲットから ^{64}Cu の分離精製の自動化が実現できたといえる。

本研究で開発した装置のパーツは、使用用途に合わせてレイアウトが変更でき、様々なケースの薬剤製造に対応できると考えられる。そのため、多くの新しい薬剤の開発・製造が機械工学等の専門知識を必要とせず可能となり、病気の早期発見や治療効果判定等に利用される PET 画像診断技術が飛躍的に広がると予想され、医療の発展に大いに貢献できると考えられる。

Abstract

Synthesizers for PET radiopharmaceuticals that are commercially available are generally expensive and lack flexibility for making non-standard radiopharmaceuticals. This has long hindered the development and the use of new radio-labeled compounds in many PET facilities, and also made it difficult to carry out research using newly developed. In order to solve this, we have tried to develop an inexpensive and versatile system that can automatically synthesize radio-labeled compounds by assembling T-shape stopcocks and a syringe connected to servo-motors and that are operated by a micro-computer board

In this study, I have developed an automatic radio-labeled compound synthesis system that can purify radioactive copper (^{64}Cu) from a Ni-plated metal target and evaluated the synthesis system.

The system can control a heating device in addition to the servo-motors that are attached to disposable syringes and sterilized T-shape stopcocks using the micro-computer board. I have used a disposable anion exchange column (Poly-Prep Column, Bio-rad) which was necessary to separate copper (Cu) from Ni. I have made the program for the microcomputer board using the original script language. The system was evaluated using Cu as well as ^{64}Cu which was made by the biomedical cyclotron. The system consistently purified and collected Cu and ^{64}Cu .

Because this system can be easily modified for the synthesis of different radio-active compounds, the system will greatly enhance research using new radiopharmaceuticals and contribute to PET imaging.

目次

第 1 章 緒言	1
第 2 章 放射性薬剤 ^{64}Cu -ATSM	2
2.1 ^{64}Cu -ATSM の製造法	3
2.1.1 固体ターゲット用金ディスクへの ^{64}Ni メッキ	3
2.1.2 ^{64}Cu の製造	5
2.1.3 金ディスクからの ^{64}Cu の溶解	5
2.1.4 陰イオン交換樹脂による ^{64}Cu の分離精製	5
2.1.5 ^{64}Cu -ATSM の精製	5
2.2 従来の精製装置	6
2.2.1 構造と精製法	6
2.2.2 問題点	10
第 3 章 自動精製装置の開発	11
3.1 システムの基本設計	12
3.2 システムコントローラ	13
3.3 システムを構成するパーツ	15
3.3.1 シリンジモータユニット	16
3.3.2 バルブモータユニット	17
3.3.3 外部入出力装置	18
3.3.4 ターゲット容器の開発	19
3.3.5 陰イオン交換樹脂カラム	20
3.4 ^{64}Cu 自動精製装置の開発	21
3.4.1 ^{64}Cu 自動精製装置の設計	21
3.4.2 ^{64}Cu 自動精製装置の構造	21
3.4.3 精製動作プログラムの作成	22
3.4.4 装置を用いたときの作業者の操作手順	25

資料 2

第4章 システムの評価	26
4.1 実験方法	26
4.1.1 ヒータ加熱性能	26
4.1.2 非放射性物質を用いた Cu 精製	26
4.1.3 ^{64}Cu の精製	27
4.2 実験結果	27
4.2.1 ヒータ加熱性能	27
4.2.2 バッチ法を用いた Cu 精製	28
4.2.2(a) 非放射性物質を用いた Cu 精製	28
4.2.2(b) ^{64}Cu の精製	30
4.2.3 カラム法を用いた Cu 精製	30
4.3 考察	32
第5章 結語	33
参考資料	34
参考文献	38
謝辞	39
プログラムソース	40

第1章 緒言

画像医学分野において陽電子放出断層撮影(Positron Emission Tomography, PET)装置を用いる診断法に注目が集まっている。PET 画像診断は、陽電子放出放射性同位元素で標識された極微量の放射性薬剤を生体に投与し、薬剤の体内挙動を PET カメラにて定量的に 3次元画像として検出することにより、生体の機能や疾患の状態を診断するものである。

PET 検査には半減期が 2分から2時間と非常に短い放射性同位元素が用いられているため、放射性同位元素の製造ならびに放射性薬剤の合成と注射剤等への製剤化にいたる一連の作業が各 PET 施設において短時間で行われており、精製段階で大量の放射能が取り扱われている。従って、PET 検査に用いられる放射性薬剤の精製は鉛等で放射能を遮蔽しかつ遠隔ないし自動操作で行う必要がある。さらに、生体に投与することからこれらの操作は無菌環境内で行う必要がある。

放射性薬剤の合成は自動合成装置が用いられ遠隔操作が可能であり、すでに複数の自動合成装置が市販されている。しかし、これらの自動合成装置は非常に高価であり、汎用性に乏しいため合成装置の規格以外の薬剤を合成するのは難しい。新たに放射性薬剤の合成を行う場合、合成装置メーカーから装置を購入するか、合成装置を独自で製作する必要がある。合成装置を独自で製作する場合、工学や化学などの専門知識を有するスタッフが必要となるが、ほとんどの PET 施設ではこれらの専門知識を有したスタッフが揃っていない。そのため、工学的知識を有したスタッフがいない PET 施設で独自の合成装置の製作は難しく、多くの PET 施設で有用な薬剤の製造、研究・開発が行えず、有用な薬剤の普及が困難であるというのが現状である。

所属研究室では様々な薬剤の開発・製造を可能とする安価かつ汎用性に優れた自動合成装置の開発を目指し、ロボット制御用に市販されているマイコンボード及びサーボモータを用いて、送液システムの構築を行ってきた。本研究では、そのシステムを応用して陽電子放出核種 ^{64}Cu で標識された放射性薬剤 ^{64}Cu -ATSM 製造に必要な ^{64}Cu 製造用固体ターゲットから ^{64}Cu を分離精製する自動精製装置を開発し、性能評価を行った。

第2章 放射性薬剤 ^{64}Cu -ATSM

腫瘍は活発な細胞増殖の過程で血管からの酸素供給が不十分となる領域が生じることにより、低酸素状態となった領域が存在することが知られている。そのような腫瘍内の低酸素領域に対する有効な治療法の1つとして、細胞障害作用の高い β^- 線などの粒子線を放出する放射性同位元素で標識された放射性化合物を体内に投与して放射能を高く集積させ、放射線に対して感受性の低い腫瘍内の低酸素領域に対しても治療効果を高める方法が考えられる。

腫瘍内の低酸素領域に対して高い集積性を示す核医学画像診断用薬剤として、これまでに、陽電子放出核種である ^{62}Cu で標識されたチオセミカルバゾン配位子とする銅(II)錯体のひとつである ^{62}Cu -diacetyl-bis(N^4 -methylthiosemicarbazone)(^{62}Cu -ATSM)が開発されてきた。 ^{62}Cu -ATSM は高い腫瘍集積がみられるため、 β^- 線を放出する銅の放射性同位体を用いて ^{64}Cu -ATSM を合成できれば、その化合物は、腫瘍に対して高く放射能を集積することができ、放射線治療用薬剤になる可能性が考えられる。

^{64}Cu は 1)低エネルギーの陽子線を用いて効率よく製造できることから、病院内設置の医療用小型サイクロトロンを用いて製造できる、2)消滅 γ 線を放出することから標的部位への放射能の集積状態を評価しながら治療ができる、という特徴から、 ^{64}Cu で標識した ^{64}Cu -ATSM は高い汎用性と腫瘍集積性及び高い抗腫瘍効果を有した放射線治療用薬剤として、腫瘍内の低酸素領域を標的とした治療に有効である可能性がある。Table.1 に Cu の放射性同位元素の性質を示す。

Table.1 Cu の放射性核種

放射性核種 (放射性同位元素)	半減期	壊変形式
^{61}Cu	3.333 h	β^+ 壊変 軌道電子捕獲
^{62}Cu	9.74 m	β^+ 壊変 軌道電子捕獲
^{64}Cu	12.700 h	β^+ 壊変 軌道電子捕獲 β^- 壊変
^{66}Cu	5.088 m	β^- 壊変
^{67}Cu	61.83 h	β^- 壊変

2.1 ^{64}Cu -ATSM の製造法

従来の ^{64}Cu の製造は、熱中性子捕獲反応($^{63}\text{Cu}(n_{th},r)^{64}\text{Cu}$)を利用する方法や高速中性子を用いた中性子捕獲反応($^{64}\text{Zn}(n,p)^{64}\text{Cu}$)反応を利用する方法がある。しかし、これらの方法による製造では、製造した ^{64}Cu への ^{63}Cu の混入から比放射能が低くなることや、製造のために大型の施設が必要となることなどの問題がある。そこで、高エネルギー医学研究センターでは、より汎用性が高く、臨床での使用に適した純度を有する医療用の超小型サイクロトロンを用いた $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ 反応により ^{64}Cu の製造を行っている。そして ^{64}Cu の分離精製は McCarthy らの方法¹⁾に従って行われている。 ^{64}Cu -ATSM の製造法を以下に記す。本研究では装置の評価のため、まず従来法に従って 1~4 を行った。

1. 固体ターゲット用金ディスクに ^{64}Ni メッキを行う
2. 医療用サイクロトロンを用いて $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ 反応により ^{64}Cu を製造
3. 金ディスクから ^{64}Ni と ^{64}Cu を溶解する
4. 陰イオン交換樹脂を用いて ^{64}Cu を分離精製する
5. 精製した ^{64}Cu を標識反応させ ^{64}Cu -ATSM を得る

2.1.1 固体ターゲット用金ディスクへの ^{64}Ni メッキ

固体ターゲットは、高純度 ^{64}Ni を金ディスク上に電着させて使用した。金ディスクに付着した金属元素を取り除くために、電着前に金ディスクの洗浄を行った。金ディスクをアルミナの粉末でよく磨いた後、1N 硝酸、高純度水、ヘキサン、エタノール、6N HCl、高純度水の順で、それぞれ 15 分のソニケーションを行いながら処置した後、真空乾燥機にて乾燥させた。

電着は専用のメッキセルを用いて行った(Fig.1)。炭素棒を陽極に、金ディスクを陰極にして、電圧 2.5 V、電流 5~15 mA の条件で 12~24 時間の反応を行い金ディスク上に ^{64}Ni を電着させた(Fig.2)。

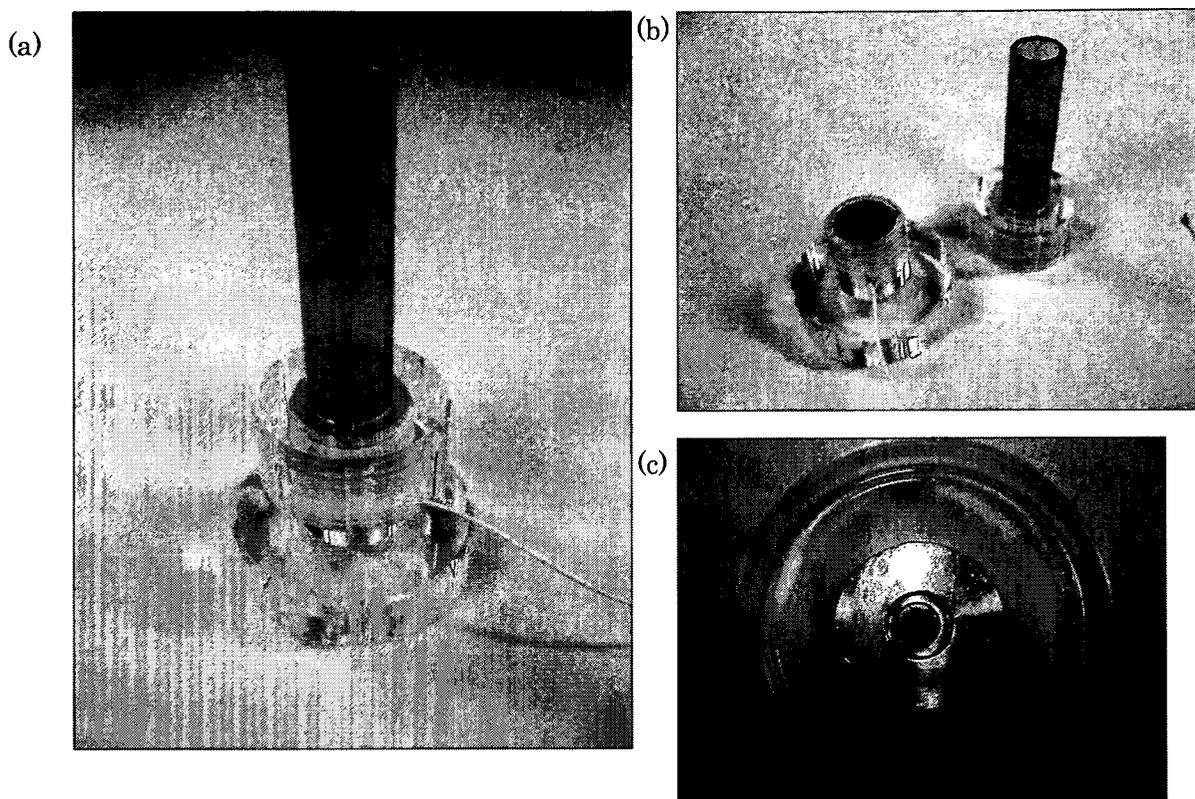


Fig.1 電着用メッキセル(a、b)と ^{64}Ni メッキ後の金ディスク(c)

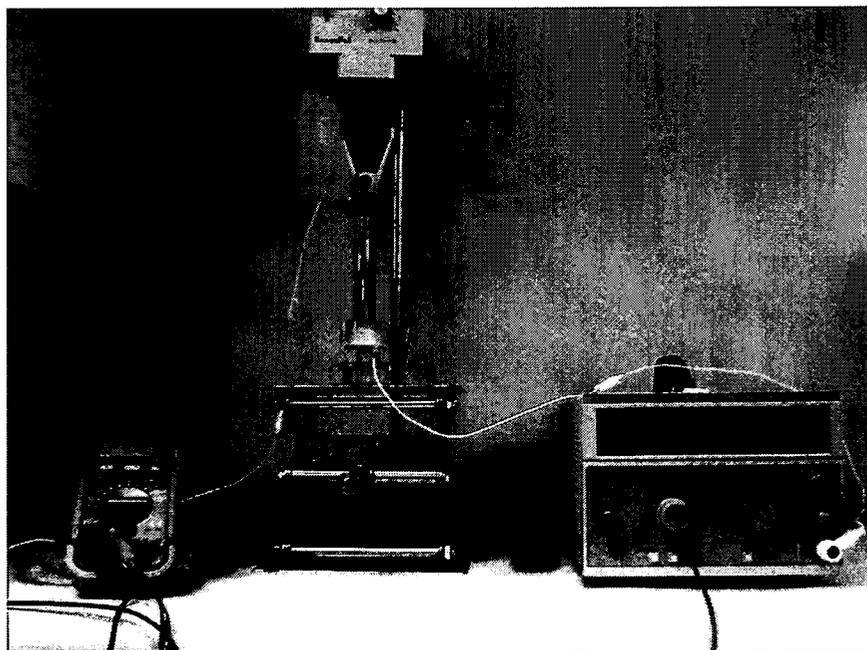


Fig.2 メッキ装置

資料 2

2.1.2 ^{64}Cu の製造

^{64}Cu の製造は、高エネルギー医学研究センターに設置されている医療用サイクロトロンを用いて行った。 ^{64}Ni を電着させた金ディスクをサイクロトロンにセットし、サイクロトロンにより 12 MeV、 $120\ \mu\text{A}\cdot\text{min}$ で陽子を照射して $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ 反応による製造を行った。

2.1.3 金ディスクからの ^{64}Cu の溶解

照射終了後、 ^{64}Ni を電着させた金ディスクをサイクロトロン室から取り出し、ターゲット用容器に移し、6N HCl を加えてヒータで加熱し、金ディスクから ^{64}Ni と ^{64}Cu を溶解した。

2.1.4 陰イオン交換樹脂による ^{64}Cu の分離精製

多くの金属イオンは、錯形成反応によって陰イオンに変え、陰イオン交換樹脂カラムで分離することができる。塩酸濃度を適当な値に選ぶと分配係数の高いイオンと低いイオンを分離することができる。分配係数が高い金属イオンは樹脂により強く保持され、低いイオンは溶出する。塩酸濃度を下げると保持されていたイオンの分配係数の小さくなり、溶出するようになる。このようにして塩酸濃度を変えることで、金属イオンを分離し溶出することができる。この原理を利用すると塩酸溶液中(6N HCl)で Cu は錯体を形成するため、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ため、カラムから溶出される。塩酸濃度を下げる(0.1N HCl)ことでカラムから Cu を溶出した。

2.1.5 ^{64}Cu -ATSM の製造

回収した ^{64}Cu -塩酸溶液を蒸発乾固させ、200 mM のグリシン溶液を加えて ^{64}Cu -グリシンとして得る。 ^{64}Cu -グリシンと 0.5 mM ATSM/DMSO を容積比 20:1 で混合し、室温で 1 分間反応させ ^{64}Cu -ATSM を得る。

2.2 従来の精製装置

放射性薬剤の製造は、鉛等で放射能を遮蔽しかつ遠隔ないし自動操作で行う必要がある。高エネルギー医学研究センターでは、固体ターゲット用金ディスクからの⁶⁴Cuの溶解及び陰イオン交換樹脂による⁶⁴Cuの分離精製を行う遠隔操作装置を独自に開発し、⁶⁴Cu-ATSMを製造している。以下にその装置について説明する。

2.2.1 構造と精製法

従来の⁶⁴Cu精製装置(Fig.3とFig.4)は、ガラス製の固体ターゲット用金ディスクを入れる容器、Niを回収する容器、Cuを回収する容器、6N HClを入れる容器、0.1N HClを入れる容器、さらに分離精製の陰イオン交換樹脂が充填されたカラムが電磁弁及びテフロン製のチューブにより連結されることにより構成されている。また、遠隔操作のためのカメラがFig.3に示す位置に4台取り付けられている。これらはすべて鉛で遮蔽されたドラフト内に備えつけられている。

精製を開始する前に装置に故障及び異常がないか確認し、使用する陰イオン交換樹脂をカラムに充填し6N HClで洗浄し精製装置に取り付ける。次に精製に必要な量の6N HCl及び0.1N HClを調製し容器に入れる。

照射された固体ターゲット用金ディスクを容器に入れ、密閉する。カメラの映像を確認しながら、独自のソフトウェア(Fig.5)を用いた遠隔操作により電磁弁を切り替えアルゴンガスにより液移送を行い、手順に従い⁶⁴Cuの精製を行う。ソフトウェア操作は画面上の各バルブに対応する箇所をクリックすることで各バルブを切り替えることができる。Table.2にソフトウェアでの作業操作手順を示す。精製法の操作をまとめると以下のようなになる。

精製開始前

- 1 装置に故障及び異常がないかをチェックする
- 2 カラムに陰イオン交換樹脂を充填する
- 3 陰イオン交換樹脂を6N HClで洗浄する
- 4 陰イオン交換樹脂カラム及び溶液を装置にセットする

金ディスクの照射後

- 5 遠隔操作ソフトウェア(研究室オリジナル)を立ち上げる
- 6 ターゲット容器に金ディスクを入れる
- 7 ソフトウェアを操作(Table.2)して分離精製を行う

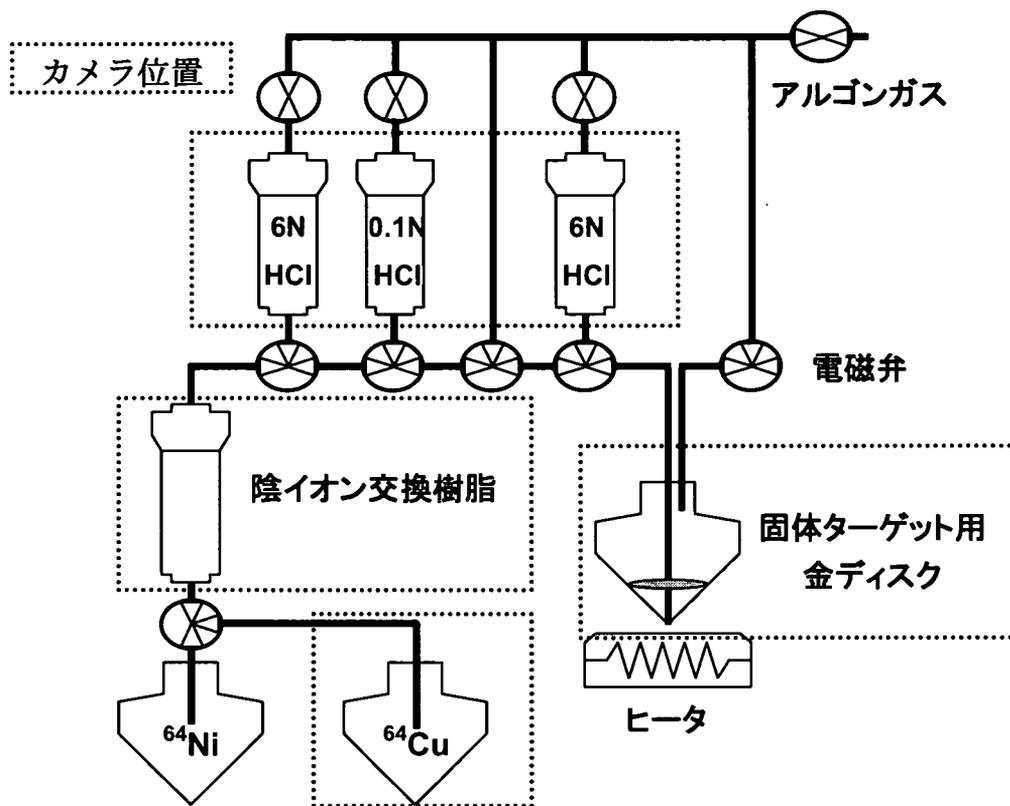


Fig.3 高エネルギー医学研究センター独自の遠隔操作 ^{64}Cu 精製装置の概略図

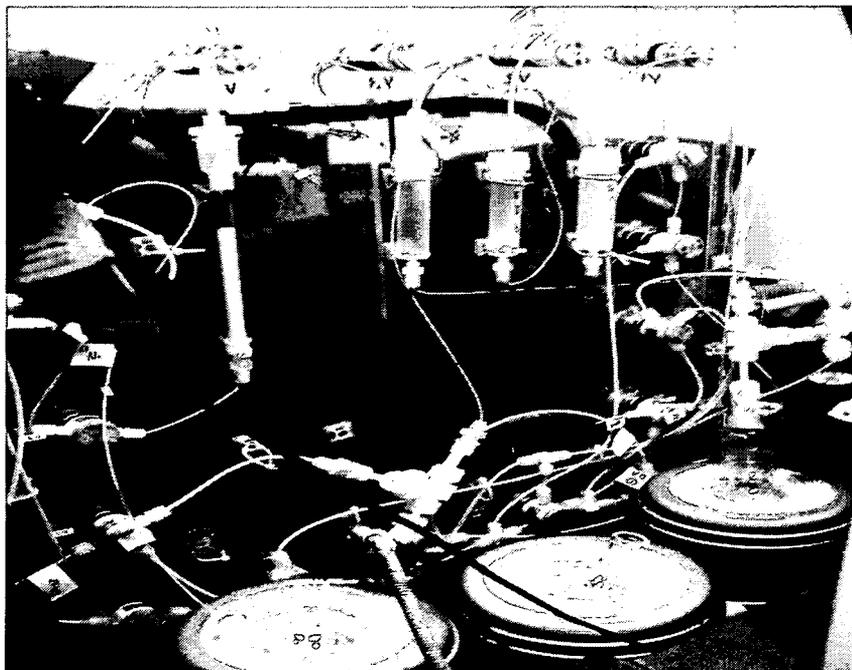


Fig.4 高エネルギー医学研究センター独自の遠隔操作 ^{64}Cu 精製装置の全体図

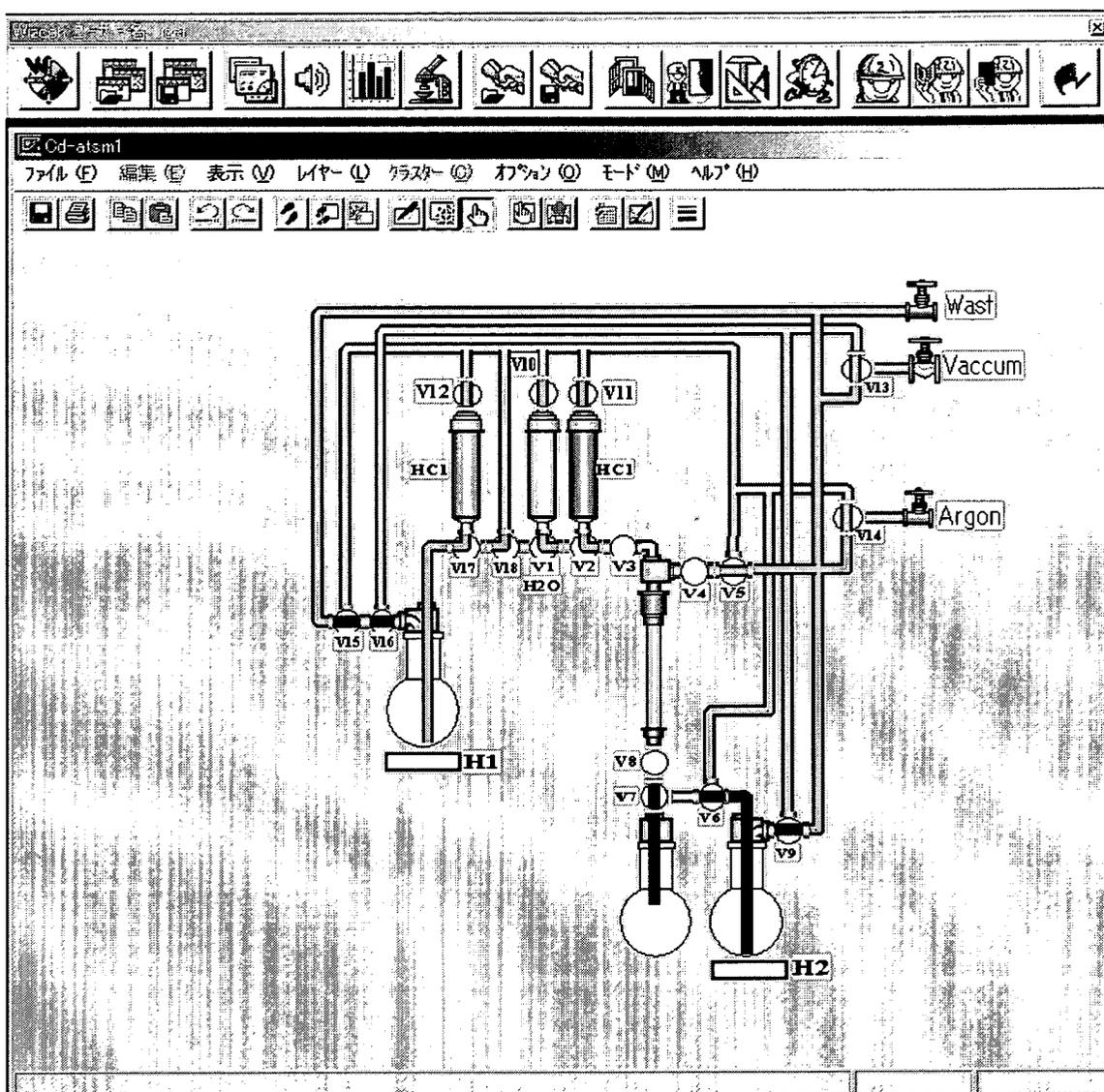


Fig.5 ソフトウェア操作画面

資料 2

Table.2 従来法における精製作業手順

		Valve No.																		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
金ディスクを入れる																				
溶解用 HCl をターゲット	A: 溶解用 HCl 投入弁解放、ヒータスイッチ on																			
	B: ターゲット容器バブリングスタート																			
加熱																				
カラムにアプライ	A: 溶解用容器バブリング終了																			
	B: カラム内圧力解放																			
	C: 溶解溶液輸送用 Ar 流入																			
	D: カラム上部輸送路解放																			
	E: 輸送終了後、カラム上部輸送路閉鎖、溶解容器加																			
	F: カラムに通す(カラム内加圧、カラム下部輸送路解																			
	G: カラムのリザーバーに液がなくなったらカラム加圧																			
	H: カラム内閉鎖																			
カラムにアプライ	A: 溶解用容器バブリング終了																			
	B: カラム内圧力解放																			
	C: 溶解溶液輸送用 Ar 流入																			
	D: カラム上部輸送路解放																			
	E: 輸送終了後、カラム上部輸送路閉鎖、溶解容器加																			
	F: カラムに通す(カラム内加圧、カラム下部輸送路解																			
	G: カラムのリザーバーに液がなくなったらカラム加圧																			
	H: カラム内閉鎖																			
カラムにアプライ	A: 溶解用容器バブリング終了																			
	B: カラム内圧力解放																			
	C: 溶解溶液輸送用 Ar 流入																			
	D: カラム上部輸送路解放																			
	E: 輸送終了後、カラム上部輸送路閉鎖、溶解容器加																			
	F: カラムに通す(カラム内加圧、カラム下部輸送路解																			
	G: カラムのリザーバーに液がなくなったらカラム加圧																			
	H: カラム内閉鎖																			
6N HCl をカラムにア	A: カラム内圧力解放																			
	B: カラム洗浄用 HCl 投入口解放																			
	C: カラム上部輸送路解放																			
	D: HCl を加え終わったらカラム上部輸送路閉鎖、HCl																			
	E: カラムに通す(カラム内加圧、カラム下部輸送路解																			
	F: カラムのリザーバーに液がなくなったらカラム加圧																			
	G: カラム内閉鎖																			
0.1N HCl で溶出	A: カラム内圧力解放																			
	B: 溶出用 HCl 投入口解放																			
	C: カラム上部輸送路解放																			
	D: HCl を加え終わったらカラム上部輸送路閉鎖、HCl																			
	E: カラムに通す(カラム内加圧、カラム下部輸送路解																			
	F: カラムが完全に枯れるまで十分カラムを加圧する																			
	G: カラム加圧終了、カラム下部輸送路閉鎖																			
	H: カラム下部流路を Ni 方面に切り替える																			
	I: カラム内閉鎖																			

※ : on : off

2.2.2 問題点

この装置を用いることで ^{64}Cu の遠隔操作による精製が可能となったが、精製を繰り返すうちに次に示すような問題点及び改良点が挙げられた。1)装置を構成するパーツは繰り返し使用されるため、メンテナンスが必要となる。しかし、パーツはすべて鉛で遮蔽された場所に固定されているためメンテナンスは容易ではない。また、メンテナンスを怠ると、パーツの劣化による精製の失敗やそれに伴う修理や交換に時間を要する。2)ガスによる送液を行うためリークが発生すると原因箇所の特定に時間がかかってしまう。3)固体ターゲットをターゲット容器にセッティング後、手動で容器を密閉する必要があり、これに時間を要すると作業者の被曝の危険性が高まる。4)分離精製に必要な陰イオン交換樹脂は、作業者が精製のたびにカラムに充填する必要があり、この作業は高い技術を要し精製結果に影響を与える。5)一連の ^{64}Cu 精製には熟練した技術が必要であり、作業者の負担が大きい。

以上の問題点解決のため、 ^{64}Cu 精製時における固体ターゲットからの ^{64}Cu の溶解及び精製を自動で行う装置の開発を行うことを計画した。次章で装置の開発について説明する。