

Fig.23 濃度 1 ppm における Cu 回収率 (n = 5)

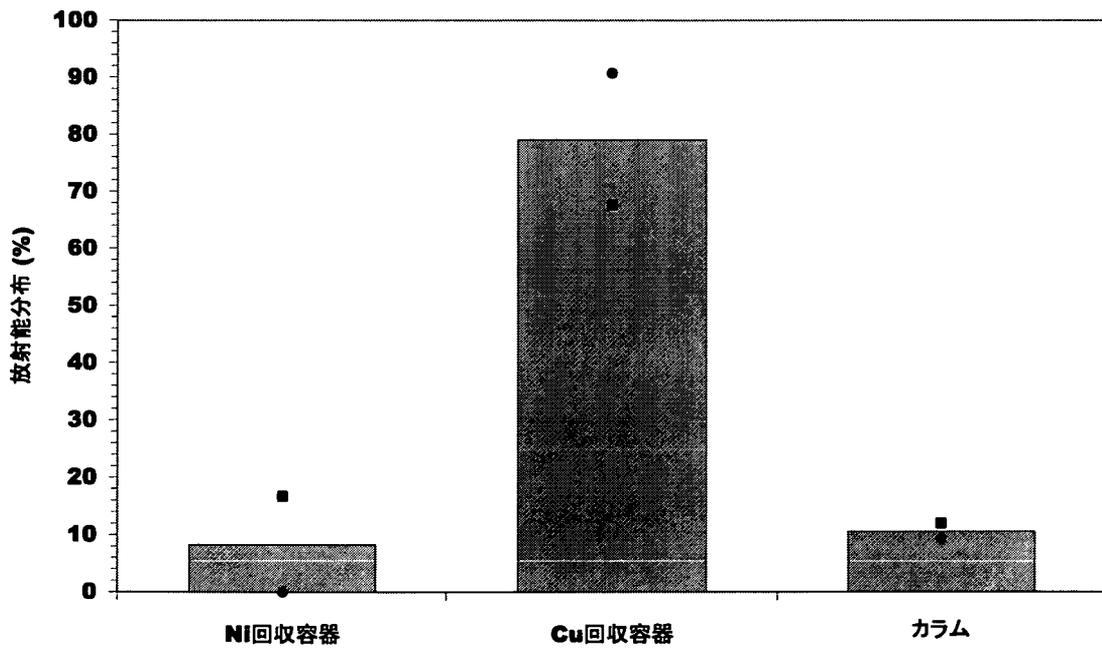


Fig.24 カラム法を用いて ⁶⁴Cu 精製を行ったときの放射能分布 (n = 2)

4.3 考察

バンドヒータ 2 個における加熱 10 分後の水温は最高水温の 58%であり、マントルヒータの 90%に比べ大きく劣っている。これはバンドヒータ本体の温度上昇がマントルヒータ本体の温度上昇に劣るためである。バンドヒータは加熱部分が直接大気と接しており、それが温度上昇の妨げになっていると考えられた。そこで、予めバンドヒータを加熱し、バンドヒータ本体の温度を高めた後、溶液の加熱を行った。システムの精製手順として溶解のためのヒータ加熱を行う前にラインの洗浄、陰イオン交換樹脂の洗浄の工程があり、その工程に 8 分要する。この工程の 8 分間ヒータを加熱し、そこに高純度水を入れ加熱するとマントルヒータの加熱性能以上の結果が得られた。このことより、従来の精製で用いられていた溶解時間で行った場合でも十分に金ディスクからの溶解が可能であると考えられた。

バッチ法を用いた精製では 40%の Cu を安定して分離精製することができた。Cu 回収率 40%は Cu 濃度依存性が小さいため、イオン交換効率の影響だと考えられる。バッチ法は溶液と樹脂を攪拌させることで Cu を保持する。本実験では攪拌回数を 2 回とし、攪拌時間を変更しても Cu 回収率に大きな差はみられなかったが、30 分など長時間攪拌を行うことや攪拌回数を増やすことでバッチ法を用いた装置での Cu 回収率を向上させることができると考えられる。

装置の構造はバッチ法に比べ複雑となったが、カラム法を用いた精製では約 80%の Cu を精製することができ、バッチ法よりも回収率を向上させることができた。また、非放射性物質を用いた Cu 回収率よりも ^{64}Cu の精製を行ったときの Cu 回収率が上昇した。バッチ法において低濃度で Cu 回収率が上昇する傾向が見られたため、カラム法でも同様のことが考えられ、 ^{64}Cu 濃度は 1 ppm よりも低いいため Cu 回収率が上昇したと考えられる。また、カラム法は送液が煩雑であり制御が困難であるため送液が安定していないと考えられる。

本研究で開発したシステムにより ^{64}Cu の金ディスクからの溶解及び分離精製が自動で行うことが可能となった。本システムにより ^{64}Cu 精製時間は従来の 2 時間から 1 時間に短縮され、作業者の被曝及び負担を大いに低減した。さらに、装置の簡略化に成功し、パーツに滅菌済み使い捨てパーツを用いることで容易なメンテナンスを可能とし、精製の安定性が向上すると考えられる。また、本システムはバッチ法とカラム法の分離法 2 種類に対応することができ、高い汎用性を示すことができたと考えられる。

第5章 結語

本研究では、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、送液及び温度コントローラ制御を可能としたシステムの応用と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 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。

本研究により得られた結果を以下に示す。

- (1) 医療用滅菌済み使い捨て製品を使用可能な送液ユニットをデザインし、ヒータ及び送液をマイコンボードにより制御するシステムの構築を行い、システムの自動化及び簡略化、作業者の被曝及び負担の低減、容易なメンテナンス、精製の安定性の向上を実現した。
- (2) バッチ法を用いたシステムを構築し、非放射性物質を用いて Cu を安定して40%回収できることを確認した。
- (3) バッチ法を用いたシステムにより40%の ^{64}Cu を安定して分離精製することができた。
- (4) カラム法を用いたシステムを構築し、非放射性物質を用いて Cu を60%回収できることを確認した。
- (5) カラム法を用いたシステムにより80%の ^{64}Cu を分離精製することができた。

以上のことから、本研究で開発した ^{64}Cu 標識放射性薬剤自動精製装置は実用可能であると考えられた。また、本システムはバッチ法とカラム法の分離法2種類に対応することができ、高い汎用性を示すことができたと考えられた。

本研究で開発した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画像診断技術等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。

参考資料

1 ⁶⁴Cu 自動精製装置に使用したパーツ及びその仕様

1.1 ニプロエクステンションチューブ

EX2-25MH(Table.1) ×2

ET-10(Table.2) ×2

Table.1 EX2-25MH の仕様

内容量	0.5 ml
チューブ長	25 cm
チューブ内径	1.5 mm
チューブ外形	2.8 mm

Table.2 ET-10 の仕様

内容量	0.2 ml
チューブ長	10 cm

1.2 シリンジ 10 ml B BRAUN 社製 ×1

1.3 三方活栓 R1-FL-LP トップ社製 ×10

1.4 バイアル瓶 5-111-07 アズワン社製 ×2

1.5 加熱用ヒータ

坂口バンドヒータ BH4330(Table.3) 坂口電熱社製 ×2

Table.3 坂口バンドヒータ BH4330 の仕様

形式	内径 (mm)	巾 (mm)	電圧 (V)	容量(W)
1 ピース	43	30	200	120

資料 2

1.6 温度調節器

卓上型温度調節器 T-550-K(Table.4) アズワン社製 ×1

Table.4 卓上型温度調節器 T-550-K の仕様

項目	T-550-K
操作スイッチ	POWER スイッチ及び温度調節計のアップ・ダウンキー
電源電圧	AC100 V, 50/60 Hz 共用
許容電源電圧	上記電源電圧に対して±10%以内
出力	SSR による電圧出力、AC100 V MAX、10 A(抵抗負荷)
入出力方法	裏面端子台による接続
温度制御方式	PID オートチューニングタイプ PIDS(オーバーシュート抑制型)
センサ	Pt100 Ω
設定温度範囲	0 ~ 500°C(1°C単位で設定)

1.7 陰イオン交換樹脂カラム

Poly-Prep Column、AG 1-X8 resin(Table.5) BIO-RED 社製 ×1

Table.5 Poly-Prep Column、AG 1-X8 resin の仕様

Item	Poly-Prep Column AG 1-X8 resin
Matrix	Styrene divinylbenzene
Bed Volume	2 ml
Ion	Q (Quaternary ammonium)
pH Stability	0-14
Column Bore	8 mm
Barrel Material	polypropylene
Mesh Size	100-200
Ionic Capacity	1.2 meq / ml

資料 2

2 計測に使用した装置の仕様

2.1 原子吸光光度計 Z-5300(Table.6、Table.7) 日立社製

原子吸光分析法

原子吸光分析法は水溶液中の金属元素などを定量する方法であり、原子吸光光度計が用いられる。原子吸光光度計は測定したい金属元素が陰極に付いたホローカソードランプの光をフレーム等で加熱気化させた試料に通し、吸光度を測定することで試料中の金属元素の量を測定することができる。

Table.6 原子吸光光度計 Z-5300 の仕様

項目	Z-5300
横幅寸法(タンデム)	115 cm
ホローカソードランプ	縦置き
ホローカソードランプの配置	本体右側
焦点距離	400 mm
逆線分散	1.3 nm / mm
アセチレンガス制御	マスフローコントローラ
フレームセンサ	水素フレームチェック可
キャリアガス流量制御	0、10、30、200 ml / 分
データ通信	GP-IB

Table.7 Z-5300 のフレームの検出限界

元素	波長(nm)	検出限界(mg / l)
Cu	324.8	0.012
Ni	232.0	0.036

2.2 ラジオアイソトープキャリブレータ

CRC-712、CAPINTEC

特徴

- ・ 最大 5 台までリモートチェンバーとリモートディスプレイを接続
- ・ 測定範囲の異なる 3 種類にチェンバーを選択可能
最大測定放射能 8 Ci、80 Ci、800 Ci
- ・ スピードと使い勝手の両方を満たす、手動及び自動の測定レンジ選択
- ・ 主ユニットでリモートチェンバーの測定値を選択表示可能
- ・ 離れたところからも読みやすい、大きくて明るい 4 桁 LED 表示ディスプレイ

CRC-15W、CAPINTEC

特徴

- ・ ウェルの自動キャリブレーション
- ・ 6 ch MCA 組み込みウェルカウンタ
- ・ マイクロプロセッサコントロール
- ・ 自動 QC 機能(ゼロ調整、バックグラウンド調整、システムテスト、正確度安定性テスト)
- ・ 80 核種以上の核種名と半減期データをメモリに内蔵

参考文献

- [1] 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
- [2] Obata A, Kasamatu S, McCarthy DW, Welch MJ, Saji H, Yonekura Y, Fujibayasi Y, Production of therapeutic quantities of ^{64}Cu using a 12MeV cyclotron, Nucl Med Biol, 5, pp.535-539, 2003
- [3] AG イオン交換マニュアル BIO-RAD
- [4] 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、2001
- [5] HSWB-02RG 電子マニュアル
- [6] 長島珍男、工学のための分析化学、サイエンス社、2004
- [7] 長島弘三、富田功、分析化学、裳華房、1969
- [8] 土屋正彦、戸田昭三、クリスチャン分析化学Ⅱ機器分析、1989

謝辞

本研究を遂行するにあたり、懇切丁寧に御指導をいただきました浅井竜哉助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、 ^{64}Cu 精製装置について懇切丁寧に教えていただきました福井大学技術職員の笠松眞吾氏、呉明美先生ならびに卒業された藤田理絵氏、その他同センターの方々には丁寧に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。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申し上げます。研究の分析にあたり御協力いただきました福井大学工学部材料工開発学科の米沢晋助教授に心から感謝いたします。また、友人として支えていただきました同期の川瀬卓也氏を始め快く私を受け入れてくださったバイオシグナリング研究室の皆様にも心から感謝いたします。偉大な先生方を始め心優しい人々に囲まれ、日本有数の恵まれた PET 施設的环境中で研究することができ、様々なことを学ぶことができたことを嬉しく思います。本当に有り難う御座いました。

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きましたバイオシグナリング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も感謝の意を表すとともに、謝辞とさせていただきます。

プログラムソース

```

P
OLLLLLLLL
#LET N1 = V00
#LET N1 = V01
#LET N13 = V02
#LET N17 = V03
#LET N9 = V04
#LET N13 = V05
#LET N8 = V06
#LET N8 = V07
#LET N8 = V08
#LET N8 = V09
#LET N8 = V10
#LET N13 = V11
#LET N1 = V15
#LET N1 = V16
#LET N1 = V17
#LET N0 = V18
#LET N0 = V19
OLLLLLLLH
J MAIN

:PP
A0190
A0390
A0590
A07167
A0990
A1190
A1390
A1590
A1790
A1990
A2190
#RET

:WEND
#RET

:WC
#IF V17 V16 WEND WEND ##
#LET N3 = V15
#LET N1 = V17
#RET

:SILING_UP
#IF V15 V16 SILING_UPH
SILING_UPH SILING_UPL

:SILING_UPH
#IF V00 V01 ## ## END
#AS S00 + 5
;MAX=5
#AM 400 1 N
#LET V00 N1 + = V00
J SILING_UPH

:SILING_UPL
#IF V00 V01 ## ## END
#AS S00 + 5
;MAX=5
#AM 400 1 N
#LET V00 N1 + = V00
J SILING_UPL

:END
#LET N1 = V00
#LET V15 N1 - = V15
W100
#RET

:KEND
#LET N1 = V00
#LET V01 N1 + = V01

W100
#RET

:SILING_DOWN
#IF V15 V16 SILING_DOWNH

```

資料 2

```

SILING_DOWNH SILING_DOWNL                                #AM 162 1 N
                                                           #JSUB SILING_DOWN
                                                           W200
                                                           J END

:SILING_DOWNH                                             :TRANSFER_TO_R
#IF V00 V01 ## ## END                                     #JSUB SILING_UP
#AS S00 - 5                                               #AS S07 - 156
;MAX=5                                                    ;MAX=156
#AM 400 1 N                                               #AM 162 1 N
#LET V00 N1 += V00                                        #JSUB WC
J SILING_DOWNH                                           #JSUB SILING_DOWN
                                                           #RET

:SILING_DOWNL                                             :TRANSFER_TO_R_C
#IF V00 V01 ## ## END                                     #JSUB SILING_UP
W200                                                       #AS S07 - 156
W200                                                       ;MAX=156
W200                                                       #AM 162 1 N
W200                                                       #JSUB WC
W200                                                       #JSUB SILING_DOWN
W200                                                       #RET
W200
#AS S00 - 5
;MAX=5
#AM 400 1 N
#LET V00 N1 += V00
J SILING_DOWNL

:SILING_DOWNK                                             :STOP
#IF V00 N5 ## ## KEND                                     #AS S11 - 77
W200                                                       ;MAX=77
#AS S00 - 1                                               #AM 79 1 N
;MAX=1                                                    W200
#AM 100 1 N                                               W200
#LET V00 N1 += V00                                       W200
J SILING_DOWNK                                           #AS S11 + 77
                                                           ;MAX=77
                                                           #AM 79 1 N
                                                           #RET

:L_TO_R                                                    :COD_A
#AS S07 + 156                                             #JSUB TRANSFER_TO_R
;MAX=156                                                  #JSUB L_TO_R
#AM 162 1 N                                               #JSUB L_TO_R
#JSUB SILING_UP                                           J END
W200
#AS S07 - 156
;MAX=156
                                                           :COD_A_A
                                                           #JSUB TRANSFER_TO_R
                                                           #JSUB L_TO_R
                                                           J END

```

資料 2

```
:COD_B
#AS S11 + 77
;MAX=77
#AM 161 1 N
#JSUB SILING_UP
#AS S11 - 77
;MAX=77
#AM 79 1 N
#JSUB SILING_DOWN
#RET
```

```
:COD_C
#AS S09 + 77
#AS S11 - 79
;MAX=79
#AM 81 1 N
#JSUB TRANSFER_TO_R_C
#AS S09 - 77
#AS S11 + 79
;MAX=79
#AM 81 1 N
W200
#RET
```

```
:AIR
#AS S21 - 79
;MAX=79
#AM 81 1 N
#LET V19 = V01
#JSUB SILING_UP
#AS S21 + 79
;MAX=79
#AM 81 1 N
#RET
```

```
:01N_WASH_LINE
#LET V02 = V01
#JSUB PP
#AS S03 - 79
;MAX=79
#AM 81 1 N
#JSUB COD_A
#RET
```

```
:K_WATER
#LET V03 = V01
#JSUB PP
#AS S07 - 156
;MAX=156
#AM 162 1 N
#LET N2 = V15
#JSUB COD_B
#RET
```

```
:K_6N_WASH
#LET V04 = V01
#LET N2 = V19
#JSUB PP
#AS S05 - 79
;MAX=79
#AM 81 1 N
#JSUB TRANSFER_TO_R
#AS S07 + 156
;MAX=156
#AM 162 1 N
#LET N2 = V17
#JSUB COD_C
#LET N2 = V17
#AS S07 + 156
;MAX=156
#AM 162 1 N
#JSUB COD_C
#RET
```

```
:6N_WASH_LINE
#LET V05 = V01
#JSUB PP
#AS S05 - 79
;MAX=79
#AM 81 1 N
#JSUB COD_A_A
#RET
```

資料 2

```
:6N_TO_TARGET
#LET V06 = V01
#JSUB PP
#AS S05 - 79
#AS S13 + 77
;MAX=79
#AM 81 1 N
#JSUB SILING_UP
#LET V11 = V01
#AS S21 - 79
;MAX=79
#AM 81 1 N
#JSUB SILING_UP
#AS S07 - 156
#AS S21 + 79
;MAX=156
#AM 161 1 N
#LET V06 V11 + = V01
#JSUB SILING_DOWN
#RET
#RET
```

```
:HETER_1
#CTCLR
#CTUP
W200
W200
:COUNT1
#LET N0 = V18
```

```
:COUNT
#LET V18 N1 + = V18
W200
W200
W200
W200
W200
W200
#IF V18 N10 COUNT ## ##
#CTUP
IA9030 COUNT1 COUNT1 ##
OLLLLLLLL
#RET
```

```
:TERGET_TO_K_TO_NI
```

```
#LET V06 V11 + = V01
#LET V01 N2 + = V01
#JSUB PP
#AS S07 - 156
#AS S13 + 77
#AS S15 + 77
;MAX=156
#AM 161 1 N
#JSUB SILING_UP
#AS S09 + 77
#AS S11 - 79
#AS S13 - 77
;MAX=79
#AM 80 1 N
#LET N2 = V15
#LET V06 = V01
#JSUB SILING_DOWN
W200
#AS S09 - 77
#AS S11 + 79
;MAX=79
#AM 81 1 N
W200
#LET V11 = V01
#LET V01 N2 + = V01
#JSUB SILING_DOWN
W200
#RET
```

```
:6N_TO_TERGET_TO_K_TO_NI
#LET V08 = V01
#JSUB 6N_TO_TARGET
W200
#JSUB TERGET_TO_K_TO_NI
#RET
```

```
:6N_TO_K_TO_NI
#LET V09 = V01
#JSUB PP
#AS S05 - 79
#AS S15 + 77
;MAX=79
#AM 81 1 N
#LET N2 = V17
#JSUB COD_C
```

資料 2

#RET

```
:NI_LINE_WASH
#JSUB PP
#AS S15 + 77
#AS S21 - 79
;MAX=79
#AM 81 1 N
#LET V09 = V01
#JSUB TRANSFER_TO_R
#RET
```

```
:01N_TO_K_TO_CU
#LET V10 = V1
#LET N10 = V19
#JSUB PP
#AS S03 - 79
#AS S17 + 77
;MAX=79
#AM 81 1 N
#LET N2 = V17
#AS S09 + 77
#AS S11 - 79
;MAX=79
#AM 81 1 N
#JSUB SILING_UP
#JSUB AIR
#AS S07 - 156
;MAX=156
#AM 162 1 N
#JSUB WC
#LET V10 V19 + = V01
#JSUB SILING_DOWN
#AS S09 - 77
#AS S11 + 79
;MAX=79
#AM 81 1 N
W200
#RET
```

```
:WATER_WASH_LINE
#LET V02 = V01
#JSUB PP
#AS S01 - 79
;MAX=79
#AM 81 1 N
#JSUB COD_A
#RET
```

```
:WATER_TO_CU
#LET V10 = V01
#JSUB PP
#AS S01 - 79
#AS S17 + 77
;MAX=79
#AM 81 1 N
#JSUB TRANSFER_TO_R
#RET
```

```
:MAIN
#AS S04 + 109
;MAX=109
#AM 113 1 N
#JSUB 01N_WASH_LINE
#JSUB K_6N_WASH
#JSUB 6N_WASH_LINE
#JSUB 6N_TO_TARGET
#JSUB HETER_1
#JSUB TERGET_TO_K_TO_NI
#JSUB 6N_TO_TERGET_TO_K_TO_NI
#JSUB 6N_TO_K_TO_NI
#JSUB 6N_TO_K_TO_NI
#JSUB 6N_TO_K_TO_NI
#JSUB NI_LINE_WASH
#JSUB 01N_WASH_LINE
#JSUB 01N_TO_K_TO_CU
#JSUB PP
E
```

資料(3)

平成19年度 卒業論文

高放射能ハンドリングに適した
研究用ロボットの開発：

^{64}Cu 精製装置から放射性薬剤自動合成装置へ

The Development of a Reserch Robot Suitable for
High Radioactivity Handling:

From a ^{64}Cu Refining System to
an Automatic Radiopharmaceuticals Synthesis System

指導教員 浅井竜哉 准教授

福井大学 工学部 知能システム工学科

バイオシグナリング研究室

渡邊亮

概要

現在市販されている PET 用放射性薬剤自動精製装置は、簡便な操作で高品質な薬剤を製造できる反面、非常に高価であり、汎用性が低く、規格外の薬剤を合成することは難しいこととなっている。新たな PET 放射性薬剤の研究をするためには、高価な装置を購入するか、独自に精製装置を開発する必要がある。この問題を解決するために、所属研究室では安価で汎用性の高い自動精製装置の開発を、ヒューマノイドロボット制御用のマイコンボードとサーボモータを用いて行ってきた。

本研究においては上記装置を用いて ^{64}Cu 分離後の放射性薬剤への調製の工程を自動化し、放射性薬剤 ^{64}Cu -ATSM の完全自動化を行った。また、本装置を使用しているうえで出てきた各パーツ及び工程の不具合を修正した。さらにマイコンを変更し、付属ソフトを用いて、プログラム作成メソッドの簡易化を行い、汎用性を向上させた。以上のような改良を行った放射性薬剤自動合成装置を開発し、 ^{64}Cu -ATSM の合成を行い、その機能評価を行った。

^{64}Cu -ATSM の合成を完全自動化したことにより、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といえる。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。

Abstract

Commercially available synthesizers for positron emission tomography (PET) radiotracers are limited for the production of authorized radiopharmaceuticals like F-18-fluorodeoxy-glucose (FDG), and have several problems to be applied for developmental research as well as production of non-standard radiotracers, such as high cost, complex programming and so on. To provide a suitable system for the development of new PET radiotracers, we have developed an inexpensive and versatile system that allows us to develop a synthesis procedure for new radiotracers by assembling servo-motor driven three-way stopcocks and syringes operated by a micro-computer board for humanoid robot control. In this study, an automated processing system for the purification of radioactive Cu, labeling of Cu-ATSM and formulation was developed. To realize this, improvement of the component design and debugging of the program were performed. A new programming method was installed by changing the micro-computer board to sophisticate the system for simple and high applicability of the system. Usefulness of the research robot system for high radioactivity handling was clearly shown by application of the system to totally automated synthesis of Cu-ATSM. The new programming method could be easily used not only by the developer but also by users of non-standard PET radiotracers.

資料 3

目次

1	緒言	1
2	^{64}Cu -ATSM	2
2.1	^{64}Cu -ATSM の合成方法	3
2.1.1	^{64}Ni メッキ	3
2.1.2	^{64}Cu の製造	5
2.1.3	^{64}Cu の溶出	5
2.1.4	陰イオン交換樹脂を用いた ^{64}Cu の分離精製	5
2.1.5	放射性薬剤への調製	5
2.1.6	^{64}Cu -ATSM の合成	5
3	前年度までの装置	6
3.1	^{64}Cu 自動精製装置	6
3.2	^{64}Cu の自動精製	9
3.3	課題点	11
4	装置の改善及び工程の作成	12
4.1	送液誤差	12
4.2	パーツの酸化	12
4.3	マイコンの不具合	13
4.3.1	RCB-3HV	13
4.3.2	Heart to Heart3	14
4.4	プログラム作成メソッド簡易化	15
4.5	加熱時間の変更	16
4.6	放射性薬剤への調製	16
5	実験	18
5.1	実験手順	18
5.1.1	自動合成工程	18
5.2	実験結果	19
5.3	考察	19
6	結言	20