

1 緒言

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、汎用性の低いものになっている。そのため、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コントロールボードとサーボモータを用いて行ってきた。

開発された装置は、コントロール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い、パーツは滅菌済使い捨てシリンジ及び三方活栓がサーボモータに適合するように設計されたパーツを使用し、 ^{64}Cu 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。また開発した装置、シリンジ、バルブユニット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た制御が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。

本研究で ^{64}Cu 分離後、人の手によって行われていた塩酸の蒸発乾固、高純度水の注入及び蒸発乾固、グリシン注入までのプロセスを自動化した。また装置の変更を行うことにより、専門知識を持たない人でも、既に作成された動作を組み合わせることによって、複雑な操作をすることなく、精製装置の工程を簡便に作ることができるシステムに改良することにした。

2 ^{64}Cu -ATSM

腫瘍は活発な細胞増殖の過程で酸素の供給が不十分となる領域が生じる。そのため低酸素状態となる領域があることが知られている。低酸素状態の腫瘍は、一般的に使用される放射線治療に対して抵抗性が高いため、治療が難しい。腫瘍内の低酸素領域に対する有効な治療法の1つとして内用放射線療法がある。

内用放射線療法とは、 β^- 線などの細胞障害性の高い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、腫瘍に集積させ、放出放射線により腫瘍細胞を破壊する治療法である。粒子放射線は放射線生物学的影響が強く、細胞障害作用が短い飛程に限られるため、照射効果及び照射領域の選択性に優れており、腫瘍に対する治療効果が高いと考えられる。また外部照射治療に比べ、腫瘍内に放射能を高く集積させるため低線量で治療を行うことができる。

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、これまでにポジトロン放出核種である ^{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1つである ^{62}Cu -diacetyl-bis(N^4 -methylthiosemicarbazone)(^{62}Cu -ATSM)が開発された。 ^{62}Cu は高い腫瘍集積があることがわかっている。また医療現場において広く使われているFDGとCu-ATSMを比較すると、大きな差異が見られ、腫瘍内における休止細胞、すなわち治療抵抗性の強い部分に高く集積することが報告されている¹⁾。よって β^- 線を放出するCuの放射性同位体を用いてCu-ATSMを合成することができれば、核医学画像診断用薬剤としてだけでなく、内用放射線治療薬剤としても利用できる可能性が考えられる。

Table 1にCuの放射性同位体の特性を示す。

Table 1: 銅の放射性同位元素の性質

放射性同位元素	壊変形式	半減期
^{61}Cu	β^+ 壊変 軌道電子捕獲	3.333 h
^{62}Cu	β^+ 壊変 軌道電子捕獲	9.74 min
^{64}Cu	β^+ 壊変 β^- 壊変 軌道電子捕獲	12.7 h
^{66}Cu	β^- 壊変	5.088 min
^{67}Cu	β^- 壊変	61.83 h

これまで治療に適した銅の放射性同位体としては、 ^{67}Cu がされてきた。しかし ^{67}Cu の製造には大型の加速器が必要であり、製造施設に限られるという問題点があった。これに対し、 ^{64}Cu は低エネルギーの陽子線を用いて効率よく製造できるため、医療用の小型サイクロトロンを用いて製造できること及び、消滅放射線も放出することから、標的部位への放射能の集積状態を評価しながら治療することができるため、高い汎用性と腫瘍集積性、抗腫瘍効果をもった内用放射性薬剤として、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考えられる。

2.1 ^{64}Cu -ATSM の合成方法

^{64}Cu の製造方法には、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、中性子捕獲反応 ($^{64}\text{Zn}(n,p)^{64}\text{Cu}$) を利用するものがある。しかしこれらの方法は ^{63}Cu の混入により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になるなど欠点があった。そのため、高エネルギー医学研究センターでは、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。本研究では、 ^{64}Cu の分離精製は McCarthy ら²⁾ の方法に従って、以下のように行った。

- 1) 固体ターゲット用金ディスクに ^{64}Ni メッキを行う
- 2) 医療用超小型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) 金ディスクから塩酸を用いて ^{64}Ni と ^{64}Cu を溶出
- 4) 陰イオン交換樹脂を用いて ^{64}Cu を分離精製
- 5) 分離した ^{64}Cu の調製
- 6) ^{64}Cu を標識反応させ ^{64}Cu -ATSM を得る

2.1.1 ^{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。電着用のメッキ液の調製は McCarthy ら²⁾ の方法に従って行った。

金ディスクに付着した不純物を取り除くために、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、1 mol/l 硝酸、高純度水、ヘキサン、エタノール、6 mol/l 塩酸、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。電着はメッキセルを用いて行った (Fig. 1)。炭素棒を陽極に、固体ターゲット用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 時間の反応を行い固体ターゲット用金ディスク上に ^{64}Ni を電着させた (Fig. 2)。

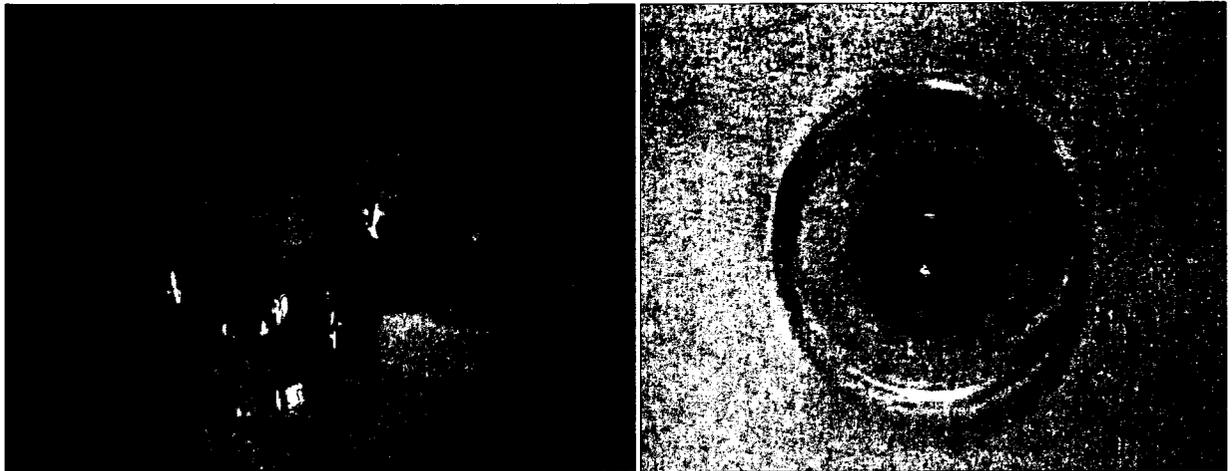


Fig. 1: メッキセルと金ディスク

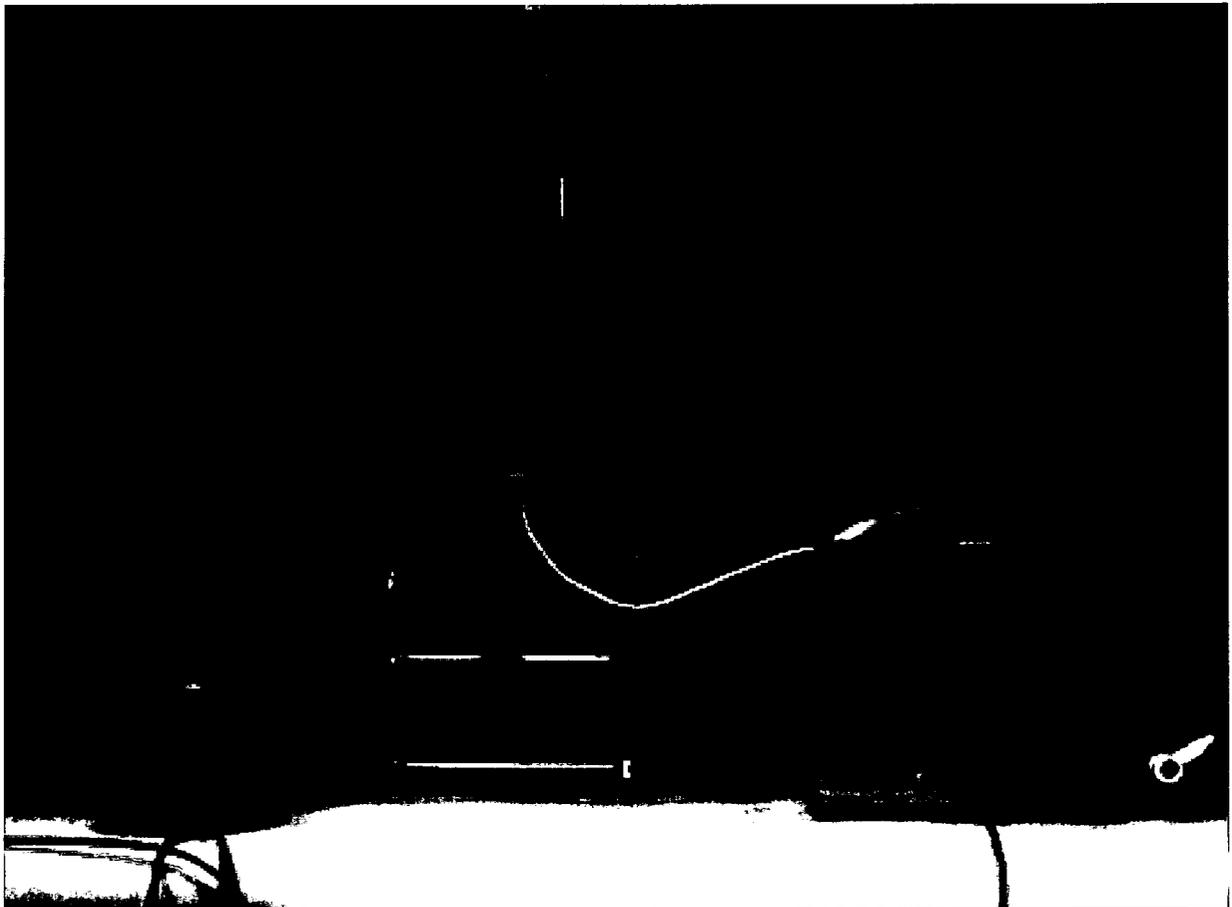


Fig. 2: メッキ装置

資料 3

2.1.2 ^{64}Cu の製造

^{64}Cu の製造は医療用超小型サイクロトロンを用いて行った。 ^{64}Ni を電着させた固体ターゲット用金ディスクをセットし、サイクロトロンより 11 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 ^{64}Cu の製造を行った。

2.1.3 ^{64}Cu の溶出

照射終了後、固体ターゲット用金ディスクをターゲット容器へと移し、6 mol/l 塩酸を加えてバンドヒーターで加熱し、固体ターゲット用金ディスクから ^{64}Ni と ^{64}Cu を溶出した。

2.1.4 陰イオン交換樹脂を用いた ^{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。塩酸濃度を適正に調節することによって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。塩酸の濃度が高い時は、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金属イオンが溶出するようになる。つまり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 6 mol/l 塩酸溶液中で ^{64}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。一方、 ^{64}Ni は錯体を形成しないため、カラムから溶出される。 ^{64}Ni を洗い流したあと、塩酸濃度を 0.1 mol/l に下げることによってカラムから ^{64}Cu の溶出を行った。

2.1.5 放射性薬剤への調製

^{64}Cu 分離直後、 ^{64}Cu は 0.1 mol/l 塩酸に溶け込んでいる状態なので人や動物に投与することができない。この状態から投与できる中性の溶液にするために、0.1 mol/l 塩酸を蒸発乾固し、高純度水を加え、再度蒸発乾固させ、0.2 mol/l グリシン溶液を加えて調製を行った。

2.1.6 ^{64}Cu -ATSM の合成

^{64}Cu -グリシンと 0.5 mol/l 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 を得た。

3 前年度までの装置

3.1 ^{64}Cu 自動精製装置

前年度までの研究においては、送液を行うためのシリンジ及び送液方向を決めるための三方活栓とサーボモータを固定するモータユニット (Fig. 3, Fig. 4) と、装置を固定するためのフレーム 2 種が近藤巧社との共同研究により開発された。ヒーターの温調を行うための外部入出力装置がカーネル社との共同研究で開発された (Fig. 5)。また固体ターゲット用金ディスクから ^{64}Cu を溶出する際に使用する容器を京藤樹脂技研社との共同開発し、シリンジモータユニットを用いてターゲットの蓋を自動で開閉するユニットを開発した。(Fig. 6) またサーボモータ及び温調装置を制御するために、マイクロコンピュータ (マイコン)、HSWB-02RG (姫路ソフトウェアス社) を用いた (Fig. 7)。これらのパーツを組み合わせて、 ^{64}Cu 自動精製装置を開発した (Fig. 8)。



Fig. 3: シリンジモータユニット

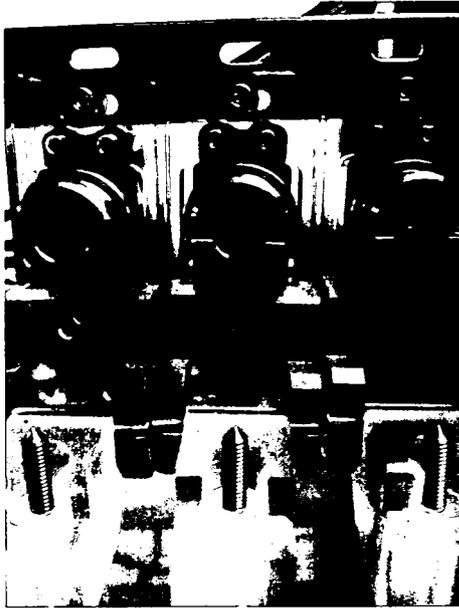


Fig. 4: バルブモータユニット

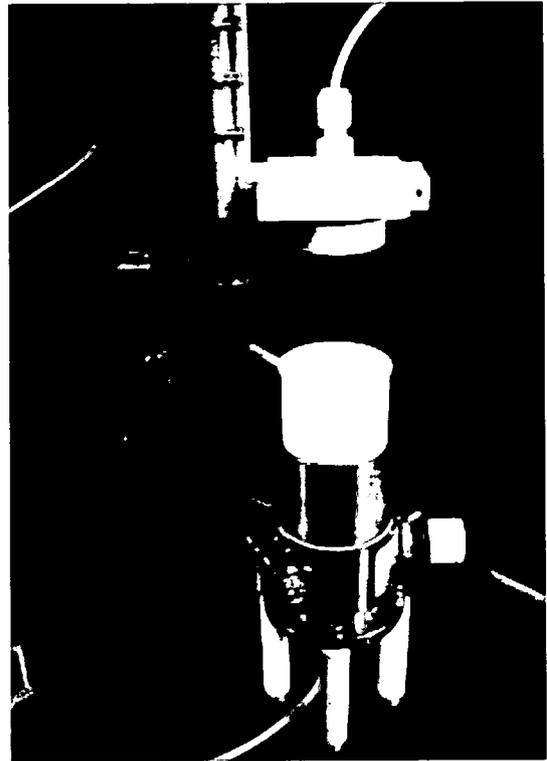


Fig. 6: ターゲット容器

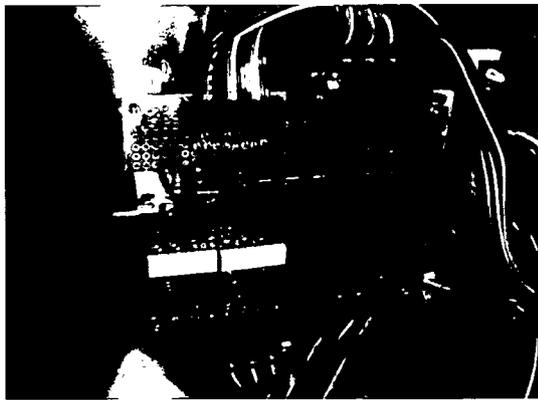


Fig. 5: 外部入出力装置

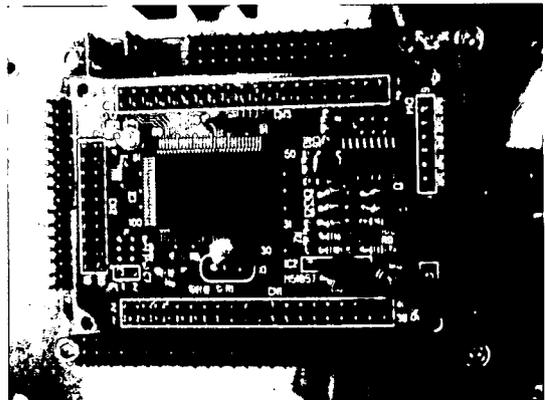


Fig. 7: HSWB-02RG

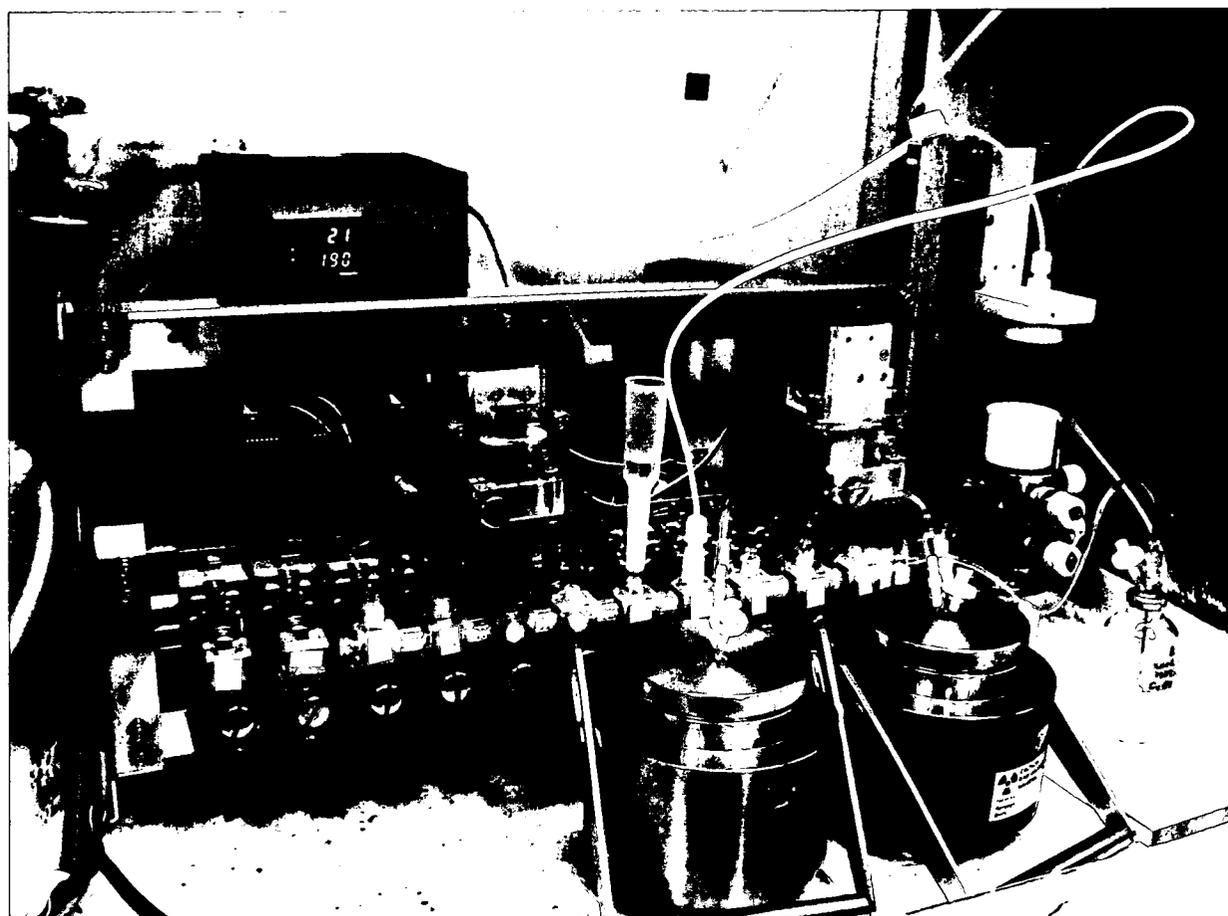


Fig. 8: ^{64}Cu 自動精製装置

資料 3

3.2 ^{64}Cu の自動精製

精製手順に従い、HSWB-02RG 付属のスク립ト言語を用いて精製動作を作成した。精製動作を以下に示す。

- 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の ^{64}Cu を溶出 (同時に ^{64}Ni も溶出される)
- 5) 溶出溶液を陰イオン交換樹脂に通し ^{64}Cu を保持し、 ^{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

陰イオン交換樹脂による分離法はバッチ法とカラム法を検討し、回収率の高いカラム法を採用した。陰イオン交換樹脂カラムは安定した分離精製を可能とし、作業者の負担を低減するため、市販されているカラム Poly-Prep Column(Bio-rad)(Fig. 9) を使用した。カラム法を用いた装置の概要図を Fig. 10 に示す。

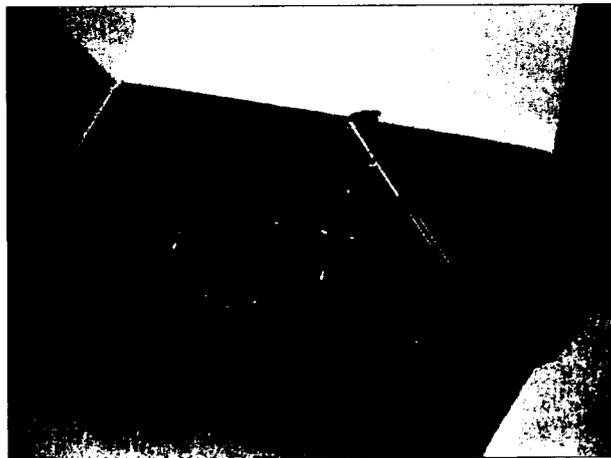


Fig. 9: 陰イオン交換樹脂カラム

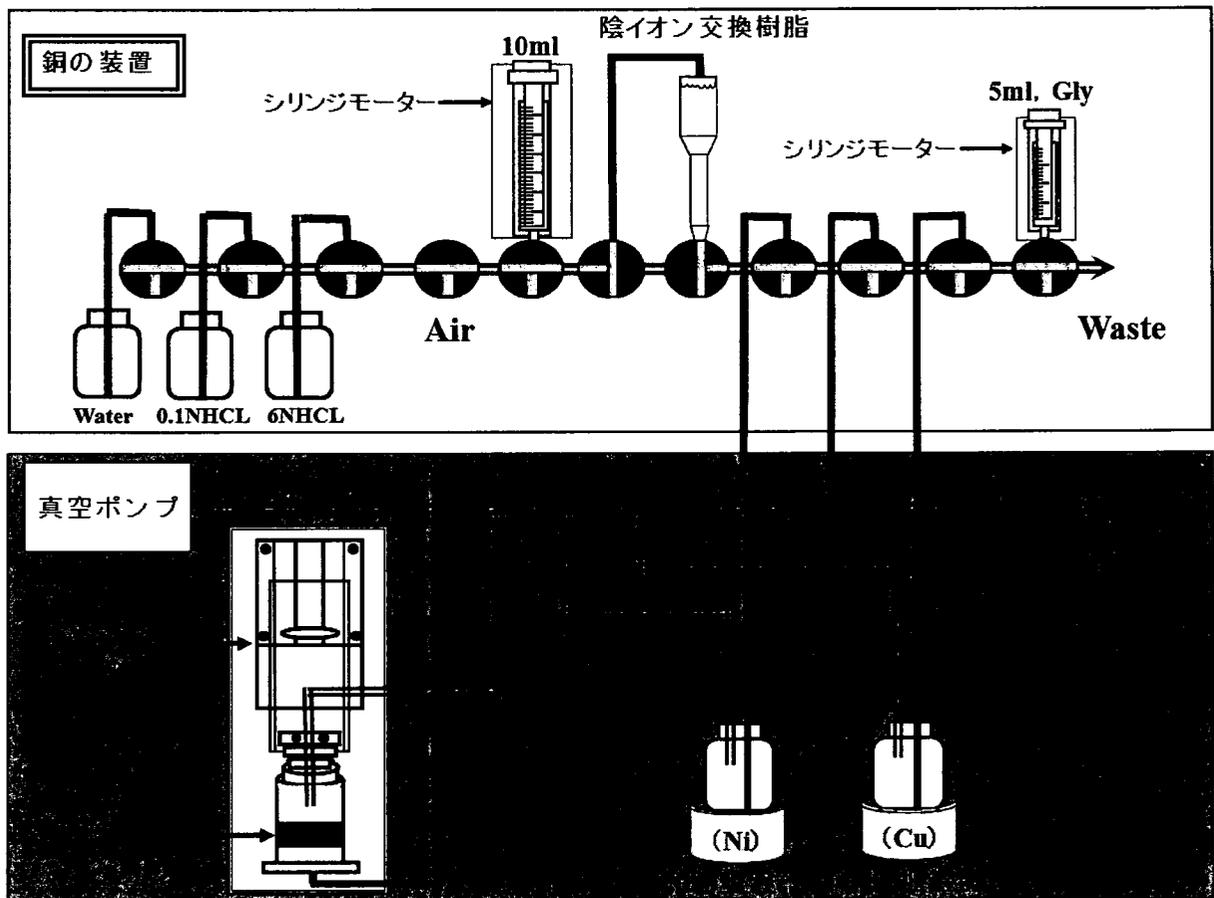


Fig. 10: カラム法を用いた ^{64}Cu 自動精製装置の概要図

資料 3

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。

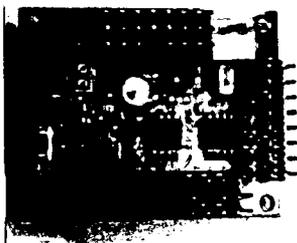


Fig. 12: RCB-3HV

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

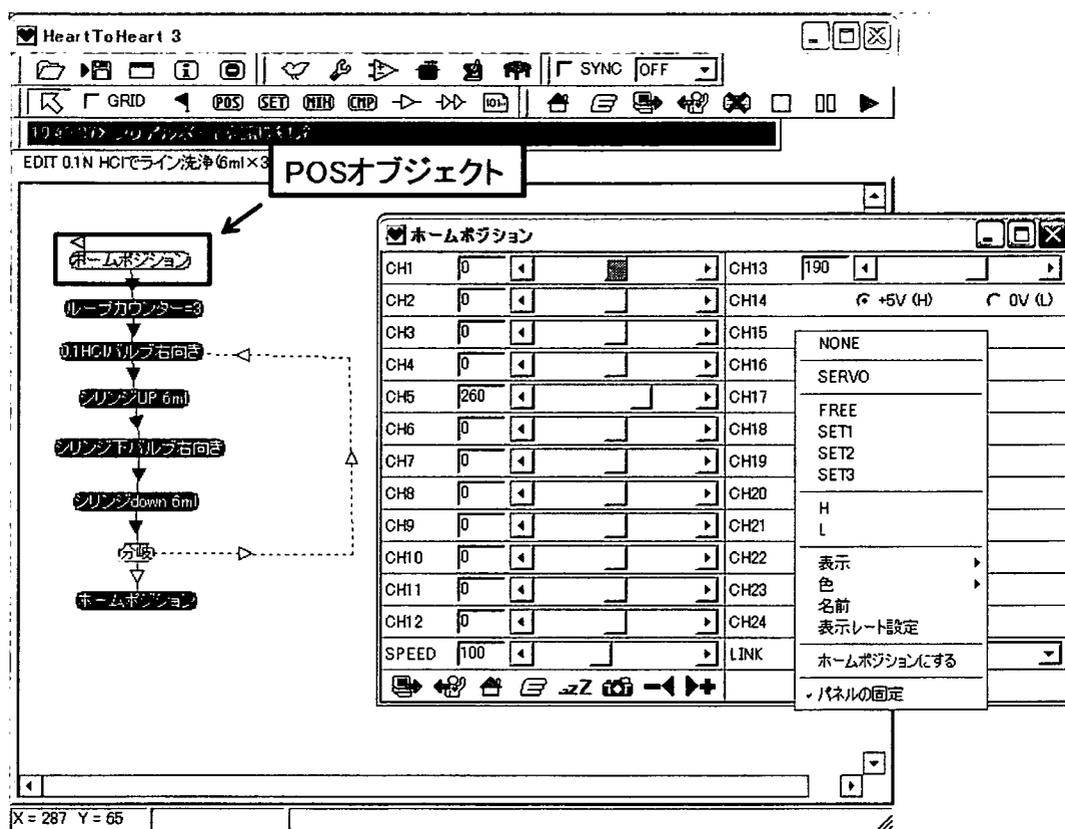


Fig. 13: Heart to Heart3 操作画面

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 付属のスクリプト言語を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。

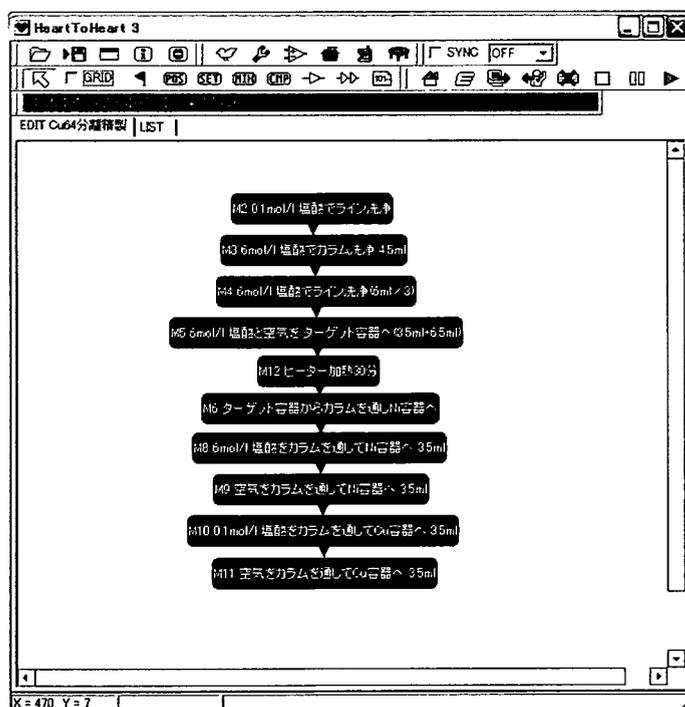


Fig. 14: ^{64}Cu 精製プログラム

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℃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。調製動作は以下のようになる。

- 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。

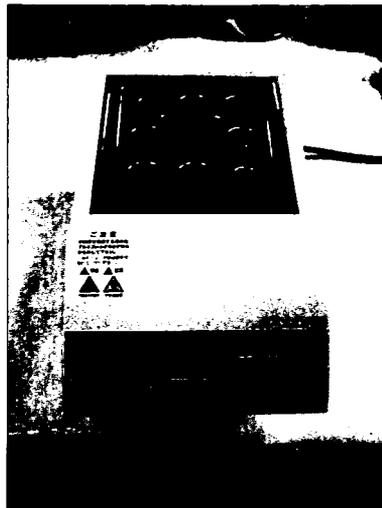


Fig. 15: ドライブブロックバス

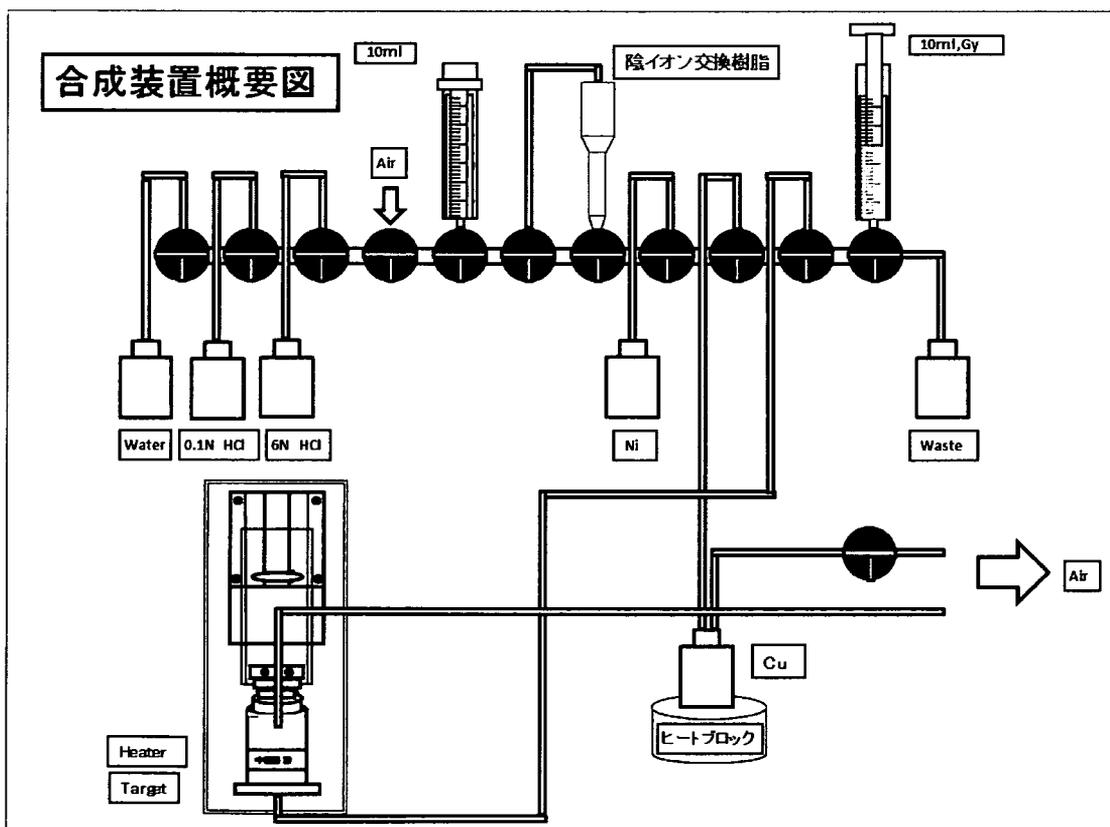


Fig. 16: ^{64}Cu -ATSM 自動合成装置の概要図

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 3

- 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。