

2. Experimental

2.1 Electrochemistry apparatus

The electrochemistry apparatus developed is based on the flow electrolytic cell [13–15]. A cross sectional view of the apparatus is illustrated in Fig. 1. The working electrode is made of a bundle of glassy-carbon fibers of 11 μm average diameter (GC-20, Tokai Carbon co. ltd.) that is packed in a porous Vycor glass tube (4.8 mm i.d., 7 mm o.d., 30 mm long, Corning co., ltd.) which works as an electrolytic diaphragm. The number of the packed carbon fibers and the total surface area are calculated to be approximately 1.4×10^5 and 1500 cm^2 , respectively.

The surface of the carbon fibers was modified with Nafion perfluorinated cation-exchange resin (Nafion dispersion solution DE2020, Wako Chemicals). A bundle of carbon fibers were soaked in 1% Nafion solution diluted with acetone. Then, the solution was evaporated at room temperature. The modified fibers were packed in the Vycor glass tube. The glass tube sealed with o-rings at both sides was installed in the electrolyte pool that was filled with 0.1 M α -HIB. A platinum-mesh counter electrode was placed in the pool to surround the glass tube. The potential on the working electrode was controlled using a potentiostat (Hokuto Denko, HB111) referring to the 1.0 M LiCl-Ag/AgCl electrode placed in the pool.

2.2 Cyclic voltammetry of Ce

Cyclic voltammetry of Ce in 0.1 M α -HIB solution (pH 3.9) was performed at a scan rate of 20 mV s^{-1} using the electrochemistry apparatus to determine the redox potential of the $\text{Ce}^{4+} + \text{e}^- \rightleftharpoons \text{Ce}^{3+}$ reaction under the present condition. The $10^{-3} \text{ M Ce}^{3+}$ solution was prepared from the reagent $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. A carbon-fiber electrode without modification by Nafion was used in the non-flow mode to measure the current caused by the redox reaction of Ce.

2.3 Production of radiotracers

The nuclide ^{139}Ce ($T_{1/2} = 137.64 \text{ d}$) was produced in the $^{139}\text{La}(p, n)^{139}\text{Ce}$ reaction at the RIKEN K70 AVF Cyclotron, while those of ^{88}Zr ($T_{1/2} = 83.4 \text{ d}$), ^{175}Hf ($T_{1/2} = 70.2 \text{ d}$), and ^{85}Sr ($T_{1/2} = 64.84 \text{ d}$) were produced in the $^{89}\text{Y}(p, 2n)$,

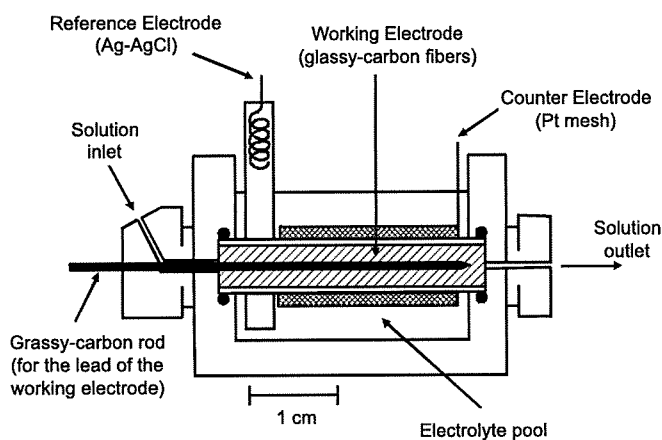


Fig. 1. Schematic view of the electrochemistry apparatus.

$^{175}\text{Lu}(p, n)$, and $^{85}\text{Rb}(p, n)$ reactions, respectively, at the JAEA tandem accelerator. These radiotracers were separated from the relevant target materials by ion-exchange methods, and ^{88}Y ($T_{1/2} = 106.65 \text{ d}$) generated from the EC-decay of ^{88}Zr was also prepared. They were stored in 0.1 M α -HIB solution. The radiotracers except ^{139}Ce were used as the references of the typical oxidation states in α -HIB solution: Zr^{4+} , Hf^{4+} , Y^{3+} , and Sr^{2+} .

2.4 Cation-exchange experiments of Ce^{3+} and Ce^{4+}

Prior to the electrochemical study, it is indispensable to examine the different elution behavior of Ce^{3+} and Ce^{4+} under the present conditions. The elution behavior of Ce^{3+} and Ce^{4+} of 10^{-4} M in 0.1 M α -HIB solution from a strongly acidic cation-exchange column was studied.

The samples of Ce^{3+} and Ce^{4+} were prepared from the $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ reagents, respectively, and were separately stored in the 0.1 M α -HIB solution (pH 4.0) together with the radiotracers of ^{139}Ce , ^{88}Zr , ^{175}Hf , ^{88}Y , and ^{85}Sr . It is noted that the samples with Ce^{4+} were subjected to the cation-exchange experiments after preparation as soon as possible because Ce^{4+} is gradually reduced to Ce^{3+} in the 0.1 M α -HIB solution within a few tens of minutes.

200 μL of the 0.1 M α -HIB including 10^{-4} M Ce and the radiotracers was fed onto the cation-exchange column (MCI GEL CK08Y, 1.6 mm i.d. \times 7.0 mm long) at a flow rate of 1 mL min^{-1} . Then, 2400 μL of the 0.1 M α -HIB solution was subsequently fed onto the column. The effluents were fractionated into 8 aliquots in plastic tubes. The remaining elements on the column were then eluted with 400 μL of 6.0 M HNO_3 . The effluent was also collected in a plastic tube. All effluent samples were assayed for γ -ray activity using a Ge detector.

2.5 Electrochemical oxidation of ^{139}Ce

The Nafion perfluorinated ion-exchange resin on the working electrode was preconditioned by passing 0.1 M α -HIB solution (pH 3.9) through the column. Then, 200 μL of the 0.1 M α -HIB solution (pH 3.9) including radiotracers of ^{139}Ce , ^{88}Zr , ^{175}Hf , ^{88}Y , and ^{85}Sr was fed onto the column electrode followed by feeding 1800 μL of α -HIB solution (pH 3.9). The potential applied to the electrode was adjusted to 0.2, 0.7, 0.75, 0.8, and 1.0 V using the potentiostat. The effluent from the outlet was fractionated into 13 aliquots in plastic tubes at each potential. The remaining radiotracers on the electrode were eluted with 1000 μL of 3.0 M HCl at 0.2 V, and the effluent was collected in another plastic tube. These chromatographic separation procedures were completed within a few minutes. All effluent samples were assayed for γ -ray activity using a Ge detector. The number of ^{139}Ce atoms used for each experiment was 10^{10} . Chemical yields of these radiotracers were evaluated to be about 90%.

3. Results and discussion

Fig. 2 shows the voltamogram of 10^{-3} M Ce in 0.1 M α -HIB solution. The abscissa represents the applied potential and

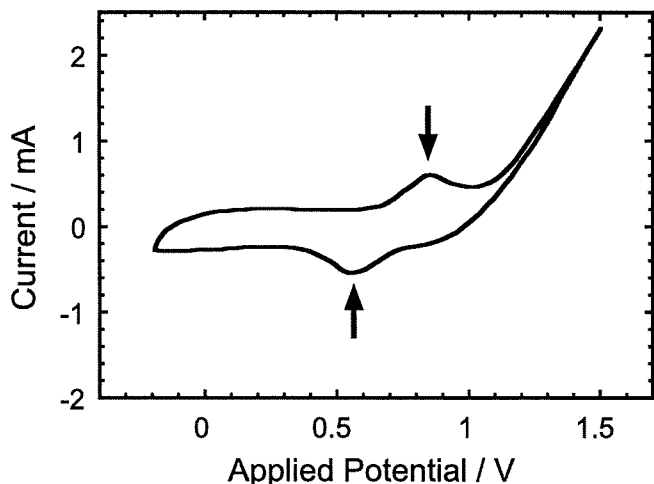


Fig. 2. Voltamogram of 10^{-3} M cerium in 0.1 M α -hydroxyisobutyric solution (pH 3.9) with the 1.0 M LiCl-Ag/AgCl reference electrode. The abscissa represents the applied potential and the ordinate the measured current. The arrows indicate the current peaks observed.

the ordinate shows the observed current. The positive current caused by the oxidation reaction of $\text{Ce}^{3+} \rightarrow \text{Ce}^{4+} + e^-$ is at around 0.85 V, while the negative current through the inverse reaction is observed around 0.55 V. Thus, the formal redox potential of the $\text{Ce}^{4+} + e^- \rightleftharpoons \text{Ce}^{3+}$ reaction in the present solution is measured to be 0.7 V that is equivalent to 0.92 V referred to the standard hydrogen electrode (SHE). This formal potential is, however, much lower than the potential of 1.7 V in 1 M HClO_4 solution [19] versus the SHE reference, which is due to complex formation of Ce with the α -HIB ligands which lowers the redox potential of the reaction.

Fig. 3(a) and 3(b) show the elution curves of 10^{-4} M Ce^{3+} and 10^{-4} M Ce^{4+} , respectively, on the cation-exchanger.

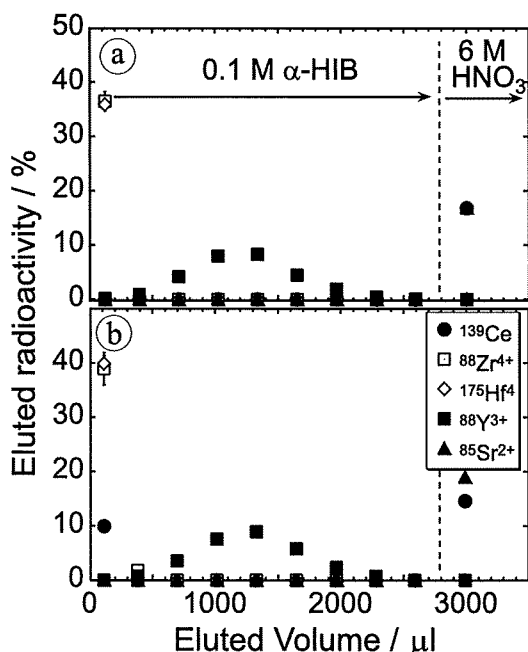


Fig. 3. Elution curves of (a) 10^{-3} M Ce^{3+} and (b) 10^{-3} M Ce^{4+} together with the carrier-free ^{85}Sr , ^{88}Y , ^{85}Zr , and ^{175}Hf radiotracers in 0.1 M α -hydroxyisobutyric solution (pH 4.0) on the cation-exchange column (CK08Y resin).

Eluted radioactivities per 100 μL of the effluent for ^{139}Ce , ^{88}Zr , ^{175}Hf , ^{88}Y , and ^{85}Sr are depicted. It is found that Ce^{3+} is strongly adsorbed on the resin in the α -HIB solution and is stripped from the column with the 6 M HNO_3 , while Ce^{4+} is sooner eluted in the α -HIB solution although a part of Ce^{4+} was already reduced to Ce^{3+} . The stronger adsorbability of Ce^{3+} compared with that of Y^{3+} on the cation-exchange resin is qualitatively consistent with the elution behavior reported in Ref. [21]. The elution behavior of Ce^{4+} is similar to that of Zr^{4+} and Hf^{4+} .

Fig. 4(a)–(e) show the elution curves of ^{139}Ce , ^{88}Zr , ^{175}Hf , ^{88}Y , and ^{85}Sr from the modified electrode at the applied potentials of 0.2, 0.7, 0.75, 0.8, and 1.0 V, respectively. The ordinate shows the eluted radioactivities per 100 μL of the effluent. The results of the fit according to the Glöckauf

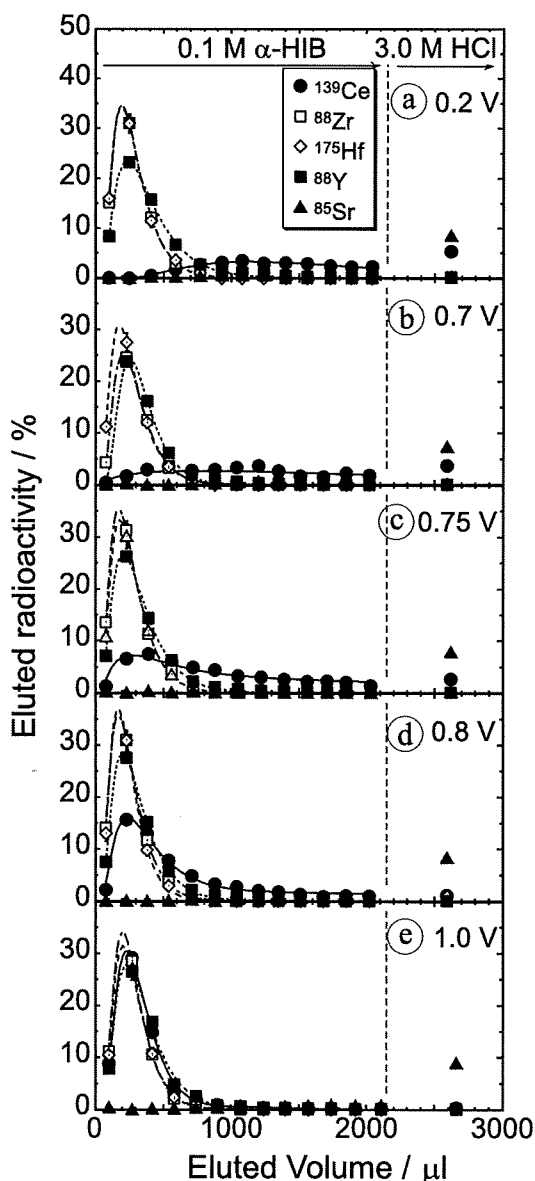


Fig. 4. Elution curves of the carrier free ^{139}Ce radiotracer at the applied potentials of (a) 0.2 V, (b) 0.7 V, (c) 0.75 V, (d) 0.8 V, and (e) 1.0 V relative to the 1.0 M LiCl-Ag/AgCl electrode. Eluted radioactivities of ^{85}Sr , ^{88}Y , ^{139}Ce , ^{88}Zr and ^{175}Hf are depicted by open triangles, open circles, closed circles, open squares, and open diamonds, respectively. Lines demonstrate fits according to the Glöckauf model of chromatography.

model [22] of chromatography were shown as solid lines, dashed and dotted lines, broken lines, and dotted lines for ^{139}Ce , ^{88}Zr , ^{175}Hf , and ^{88}Y , respectively. At the lowest potential of 0.2 V in Fig. 4(a), the elution order of the radiotracers, $\text{Zr}^{4+} \approx \text{Hf}^{4+} > \text{Y}^{3+} > \text{Ce}^{3+} > \text{Sr}^{2+}$, agrees with that on the CK08Y column shown in Fig. 3(a). This elution behavior shows that the cation-exchange separation on the Nafion electrode is successfully performed although the separation ability on the Nafion electrode is worse. It is noted that ^{139}Ce is bound in the most stable trivalent state at this potential. On the other hand, at the highest potential of 1.0 V in Fig. 4(e), the elution of ^{139}Ce agrees well with that of Zr^{4+} and Hf^{4+} , and that of 10^{-4} M Ce^{4+} on the CK08Y resin in Fig. 3(b). This clearly demonstrates that $^{139}\text{Ce}^{3+}$ is electrochemically oxidized to Ce^{4+} on the modified electrode. Comparing the elution behavior of ^{139}Ce in Fig. 4(a) to 4(e), the fractions of $^{139}\text{Ce}^{4+}$ increase with increasing the applied potential while no variation was observed in the elution of the other elements, which reveal that $^{139}\text{Ce}^{3+}$ is oxidized to $^{139}\text{Ce}^{4+}$ around the redox potential of 0.7 V.

4. Conclusion

Oxidation of Ce in tracer concentration was successively conducted using the newly developed electrochemical apparatus. The redox potential of ^{139}Ce with the 10^{10} atoms (10^{-11} M) evaluated from its elution behavior was consistent with that determined in the current measurement with the macro amount of Ce (10^{-3} M). The rapid procedure taking a few minutes is well suitable for the electrochemical study of the heaviest elements.

Acknowledgment. We are indebted to Dr. Z. Yoshida for his fruitful advice and suggestions. We thank the crew of the JAEA tandem accelerator facility and of the RIKEN K70 AVF Cyclotron for their beam operations.

References

- Guillaumont, R., Adloff, J. P., Peneloux, A.: Kinetic and thermodynamic aspects of tracer-scale and single atom chemistry. *Radiochim. Acta* **46**, 169 (1989).
- Guillaumont, R., Adloff, J. P., Peneloux, A., Delamoye, P.: Sub-tracer scale behaviour of radionuclides. Application to actinide chemistry. *Radiochim. Acta* **54**, 1 (1991).
- Schädel, M.: Chemistry of superheavy elements. *Angew. Chem. Int. Edit.* **45**, 368 (2006).
- Schädel, M. (ed.): *The Chemistry of Superheavy Elements*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (2003).
- David, F., Samhoun, K., Hulet, E. K., Baisden, P. A., Dougan, R., Landrum, J. H., Loughheed, R. W., Wild, J. F., O'Kelley, G. D.: Radiopolarography of mendelevium in aqueous solutions. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **43**, 2941 (1981).
- Meyer, R. E., McDowell, W. J., Dittner, P. F., Silva, R. J., Tarrant, J. R.: Determination of the half-wave potential of nobelium. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **38**, 1171 (1976).
- David, F., Samhoun, K., Loughheed, R. W., Dougan, R. J., Wild, J. F., Landrum, J. H., Dougan, A. D., Hulet, E. K.: Electrochemical reduction and related thermodynamic properties of nobelium. *Radiochim. Acta* **51**, 65 (1990).
- Hulet, E. K., Loughheed, R. W., Brady, J. D., Stone, R. E., Coops, M. S.: Mendelevium: divalency and other chemical properties. *Science* **158**, 486 (1967).
- Guseva, L. I., Tikhomirova, G. S., Buklanov, G. V., Phar, Z. Z., Levedev, I. A., Katargin, N. V., Myasoedov, B. F.: Isolation and ion exchanging behavior of mendelevium(II). *J. Radioanal. Nucl. Chem. Lett.* **117**, 205 (1987).
- Scherer, U. W., Kratz, J. V., Schädel, M., Bröchle, W., Gregorich, K. E., Henderson, R. A., Lee, D., Nurmia, M., Hoffman, D. C.: Lawrencium chemistry: No evidence for oxidation states lower than 3+ in aqueous solution. *Inorg. Chim. Acta* **146**, 249 (1988).
- Maly, J., Sikkeland, T., Silva, R., Ghiorso, A.: Nobelium: Tracer chemistry of the divalent and trivalent ions. *Science* **160**, 1114 (1968).
- Silva, R. J., Sikkeland, T., Nurmia, M., Ghiorso, A., Hulet, E. K.: Determination of the No(II)–No(III) potential from tracer experiments. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **31**, 3405 (1969).
- Kihara, S., Yoshida, Z., Muto, H., Aoyagi, H., Baba, Y., Hashitani, H.: Determination of oxidation states of uranium in uranium dioxide pellets by two-step flow-coulometry. *Anal. Chem.* **52**, 1601 (1980).
- Takeishi, H., Muto, H., Aoyagi, H., Adachi, T., Izawa, K., Yoshida, Z., Kawamura, H.: Determination of oxygen/uranium ratio in irradiated uranium dioxide based on dissolution with strong phosphoric acid. *Anal. Chem.* **58**, 458 (1986).
- Aoyagi, H., Yoshida, Z., Kihara, S.: Plutonium and uranium ion determination and differentiation on twin electrode flow coulometry. *Anal. Chem.* **59**, 400 (1987).
- Martin, C. R., Freiser, H.: Ion-selective electrodes based on an ionic polymer. *Anal. Chem.* **53**, 902 (1981).
- Izutsu, K., Nakamura, T., Ando, T.: Voltammetric determination of uranium in sea water after preconcentration on the trioctylphosphine oxide-coated glassy carbon electrode. *Anal. Chim. Acta*, **152**, 285 (1983).
- Espensheid, M. W., Ghatak-Roy, A. R., Moore III, R. B., Penner, R. M., Szentirmay, M. N., Martin, C. R.: Sensors from polymer modified electrodes. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **82**, 1051 (1986).
- Huiliang, H., Jagner, D., Renman, L.: Carbon fibre Electrodes in flow potentiometric stripping analysis. *Anal. Chim. Acta* **207**, 17 (1988).
- Morss, L. R.: *Standard Potentials in Aqueous Solution*. (Bard, A. J., Parsons, R., Jordan, J., eds.) International Union of Pure and Applied Chemistry, New York (1985), p. 587.
- Nash, K. L.: *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths, Vol. 18 Lanthanides/Actinides: Chemistry*. (Gschneidner Jr., K. A., Eyring, L., Choppin, G. R., Lander, G. H., eds.) Elsevier Science, Amsterdam (1994), p. 197.
- Glückauf, E.: Theory of chromatography. Part 9. The "theoretical plate" concept in column separations. *Trans. Faraday Soc.* **51**, 34 (1955).

Performance of the Gas-jet Transport System Coupled to the RIKEN Gas-filled Recoil Ion Separator GARIS for the $^{238}\text{U}(^{22}\text{Ne}, 5\text{n})^{255}\text{No}$ Reaction

H. Haba,^{a,*} H. Kikunaga,^{a,b} D. Kaji,^a T. Akiyama,^{a,c} K. Morimoto,^a K. Morita,^a T. Nanri,^d K. Ooe,^b N. Sato,^{a,e} A. Shinohara,^b D. Suzuki,^d T. Takabe,^b I. Yamazaki,^d A. Yokoyama,^d and A. Yoneda^a

^aNishina Center for Accelerator Based Science, RIKEN, Wako, Saitama 351-0198, Japan

^bGraduate School of Science, Osaka University, Toyonaka, Osaka 560-0043, Japan

^cDepartment of Physics, Saitama University, Sakura, Saitama 338-8570, Japan

^dFaculty of Science, Kanazawa University, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Japan

^eDepartment of Physics, Tohoku University, Aoba, Sendai 980-8578, Japan

Received: May 1, 2008; In Final Form: June 27, 2008

The performance of the gas-jet transport system coupled to the RIKEN gas-filled recoil ion separator GARIS was investigated using ^{255}No produced in the $^{238}\text{U}(^{22}\text{Ne}, 5\text{n})^{255}\text{No}$ reaction. Alpha particles of ^{255}No separated with GARIS and transported by the gas-jet system were measured with a rotating wheel apparatus for α spectrometry under low background condition. The high gas-jet efficiencies of about 75% were independent of the recoil ranges of ^{255}No in the gas-jet chamber. The present results suggest that the GARIS/gas-jet system is a promising tool for the next-generation superheavy element chemistry: (i) the background radioactivities of unwanted reaction products are strongly suppressed, (ii) the intense beam is absent in the gas-jet chamber and hence the high gas-jet efficiency is achieved, and (iii) the beam-free condition also allows for investigations of new chemical systems

1. Introduction

Chemical studies of superheavy elements (SHEs) with atomic numbers $Z \geq 104$ have become one of the most exciting and challenging research subjects in nuclear and radiochemistry.^{1,2} The extremely low production yields and short half-lives of SHEs force us to conduct rapid and efficient on-line chemical experiments with "single atoms". Using a gas-jet transport technique, the experimental studies on the chemical properties of SHEs have been performed for elements 104 (Rf) to 108 (Hs) and recently element 112.¹⁻³ At the same time, many of these successful experiments have clearly demonstrated the limitations of the applied techniques. Large amounts of background radioactivities from unwanted reaction products become unavoidable with increasing Z of SHEs of interest. High-intensity beams from advanced heavy-ion accelerators also give rise to a problem in that the plasma formed by the beam in the target chamber significantly reduces the gas-jet transport efficiency. To overcome these limitations, the concept of physical preseparation of SHE atoms has been proposed.^{1,4} With this method, background radioactivities originating from unwanted reaction products are largely removed. The high and stable gas-jet efficiencies are achieved owing to the condition free from plasma. Furthermore, this beam-free condition allows us investigations of new chemical systems that were not accessible before.⁴ The pioneering experiments with the recoil transfer chamber (RTC) coupled to the Berkeley Gas-filled Separator (BGS) were very successful.^{5,6} The isotope of ^{257}Rf physically separated from the large amount of β -decaying products was identified with a liquid scintillator after a liquid-liquid solvent extraction. Thereafter, the BGS/RTC system was used in the model experiments of Rf⁷⁻⁹ and Hs.¹⁰ At Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI), a new gas-filled separator, the TransActinide Separator and Chemistry Apparatus (TASCA), is under commissioning

as a preseparator for chemical studies.^{4,11}

In the RIKEN Linear Accelerator (RILAC) facility, a gas-jet transport system was installed at the focal plane of the RIKEN gas-filled recoil ion separator GARIS to start the SHE chemistry.¹² The performance of the system was first appraised using ^{206}Fr and ^{245}Fm produced in the $^{169}\text{Tm}(^{40}\text{Ar}, 3\text{n})^{206}\text{Fr}$ and $^{208}\text{Pb}(^{40}\text{Ar}, 3\text{n})^{245}\text{Fm}$ reactions, respectively.¹² Alpha particles of ^{206}Fr and ^{245}Fm separated with GARIS and transported by the gas-jet system were measured with a rotating wheel apparatus for α spectrometry under low background condition. The high gas-jet efficiencies of over 80% were found to be independent of the beam intensity up to 2 particle μA (μA).

In order to produce SHE nuclides with long half-lives for chemical experiments, further asymmetric fusion reactions based on actinide targets such as ^{238}U , ^{244}Pu , and ^{248}Cm should be considered (hot fusion reactions). However, very small recoil velocities of evaporation residues (ERs) produced by such asymmetric reactions cause serious problems in the operation of a gas-jet system coupled to a gas-filled separator. The transport efficiency of the gas-filled separator drastically decreases with decreasing recoil velocity due to the multiple small-angle scattering in the filling gas. A vacuum window foil, which separates the gas-jet chamber from the gas-filled separator, should be thin enough ($\approx 1 \mu\text{m}$ as Mylar) to allow ERs to pass through and has to withstand a pressure difference of about 100 kPa. In this work, the performance of the GARIS/gas-jet system for the hot fusion reactions was investigated for the first time using ^{255}No produced in the $^{238}\text{U}(^{22}\text{Ne}, 5\text{n})^{255}\text{No}$ reaction. The ^{255}No atoms preseparated with GARIS were successfully extracted by the gas-jet system to a distant site where the rotating wheel apparatus for α spectrometry was equipped. The setting parameters such as the magnetic field of the separator and the gas-jet conditions were optimized to obtain the highest yield of ^{255}No .

*Corresponding author: haba@riken.jp

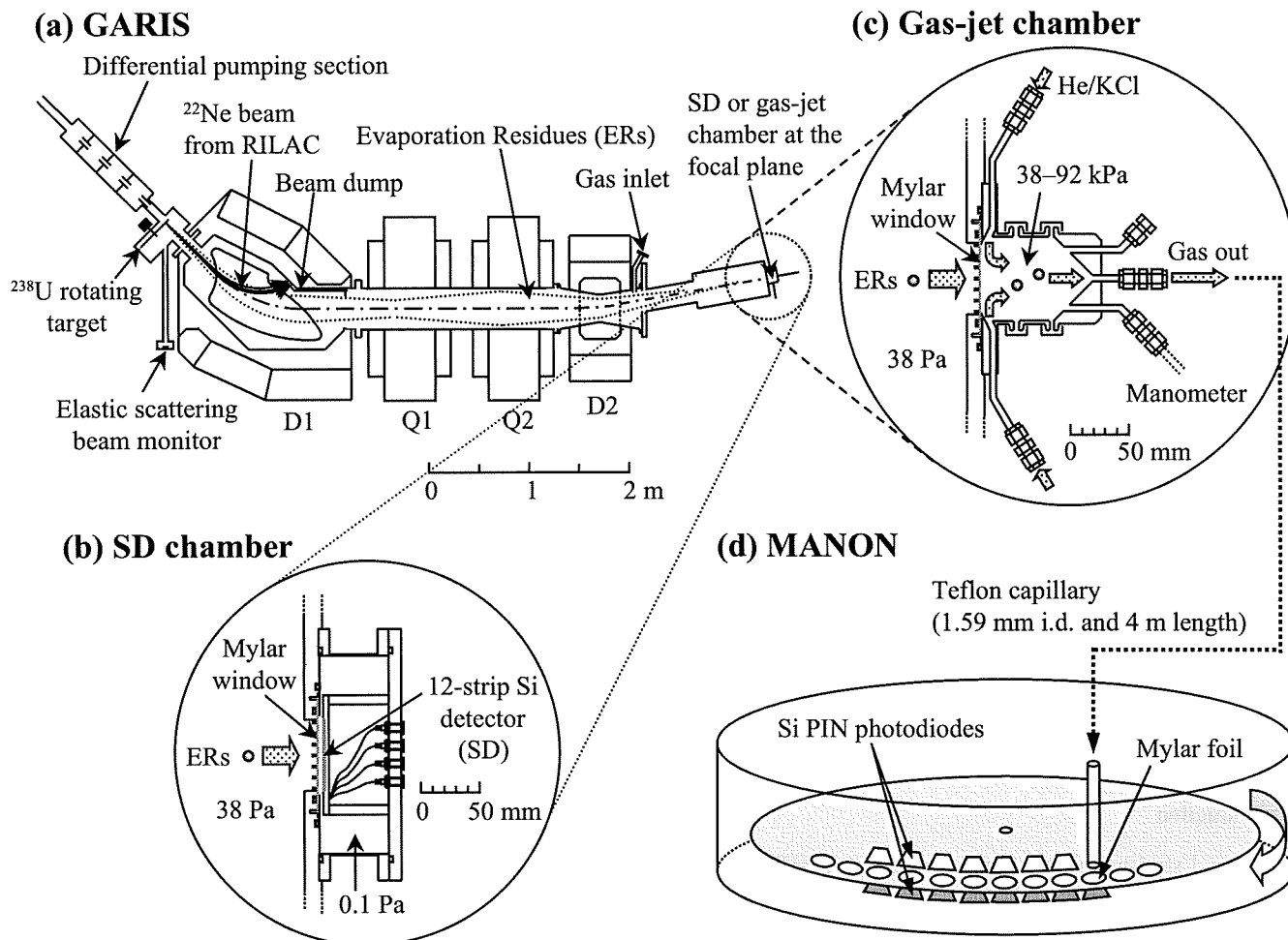


Figure 1. A schematic of the experimental setup: (a) RIKEN gas-filled recoil ion separator GARIS; (b) 12-strip Si detector (SD) chamber; (c) Gas-jet chamber; (d) Rotating wheel apparatus MANON for α spectrometry.

2. Experimental

A schematic of the experimental setup is shown in Figure 1. The $^{22}\text{Ne}^{7+}$ ion beam was extracted from RILAC. A $^{238}\text{U}_3\text{O}_8$ target of $370 \mu\text{g cm}^{-2}$ thickness was prepared by electrodeposition in 2-propanol onto a 1.27 mg cm^{-2} titanium backing foil. The details of the target preparation are reported elsewhere.¹³ Sixteen targets were mounted on a rotating wheel of 30 cm in diameter. The wheel was rotated during the irradiation at 3000 rpm. The beam energy was 113.8 MeV at the middle of the target. At this incident energy, the excitation function for the $^{238}\text{U}(^{22}\text{Ne}, 5n)^{255}\text{No}$ reaction exhibits the maximum cross section of 90 nb.¹⁴ The beam intensity was monitored by measuring elastically scattered projectiles with a Si PIN photodiode (Hamamatsu S1223) mounted at 45° with respect to the beam axis. The typical beam intensity was $4 \mu\text{A}$. GARIS was filled with helium at a pressure of 37 Pa. The other details of GARIS are given elsewhere.¹⁵

As shown in Figures 1a and 1b, the evaporation residues of interest were separated in-flight from beam particles and transfer reaction products with GARIS, and were implanted into a 12-strip Si detector (SD) of $60 \times 60 \text{ mm}^2$ (Hamamatsu 12CH PSD) through a Mylar window foil which was supported with a circular-hole (4.0 mm diameter) grid with 71.6% transparency and of 60 mm diameter. The thickness of the Mylar foil was determined to be $1.1 \pm 0.1 \mu\text{m}$ based on the energy loss of 5.486-MeV α particles from ^{241}Am and on the stopping powers calculated with the SRIM code.¹⁶ The cycle of the beam-on (300 s) and beam-off (600 s) measurements was performed, because no α peaks of ^{255}No were observed in the beam-on spectrum due to large amounts of background events. The α -particle

energy resolutions of the 12 SDs were 20–60 keV FWHM. All events were registered in an event-by-event mode using the VME LIST/PHA module (Iwatsu A3100). The magnetic rigidities of 1.73, 1.82, 1.93, and 2.04 T m were examined to optimize the transport efficiency of GARIS for ^{255}No .

In the gas-jet transport experiments, the reaction products separated with GARIS were guided into the stainless-steel gas-jet chamber of 60 mm depth as shown in Figure 1c. The magnetic rigidity was set at 1.93 T m. The ^{255}No atoms were stopped in the helium gas, attached to aerosol particles generated by sublimation of the KCl powder, and were continuously transported through a Teflon capillary (1.59 mm i.d., 4 m length) to the rotating wheel apparatus MANON for α spectrometry (Figure 1d) which was the compact one of the Measurement system for the Alpha-particle and spontaneous fission events ON-line developed at Japan Atomic Energy Agency (JAEA).¹⁷ The temperature of the KCl aerosol generator was fixed to 620°C based on the previous $^{169}\text{Tm}(^{40}\text{Ar}, 3n)^{206}\text{Fr}$ experiment.¹² The flow rates of the helium gas were varied at 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, and 5.0 L min^{-1} , which resulted in the inner pressures of the gas-jet chamber of 38, 54, 69, 81, and 92 kPa, respectively. In MANON, the aerosol particles were deposited on 200-position Mylar foils of $0.68 \mu\text{m}$ thickness placed at the periphery of a stainless steel wheel of 420 mm diameter. The wheel was stepped at 90-s interval to position the foils between seven pairs of Si PIN photodiodes (Hamamatsu S3204-09). Each detector had an active area of $18 \times 18 \text{ mm}^2$ and a 38% counting efficiency for α particles. The α -particle energy resolution was 60 keV FWHM for the detectors which look at the sample from the collection side (top detectors).

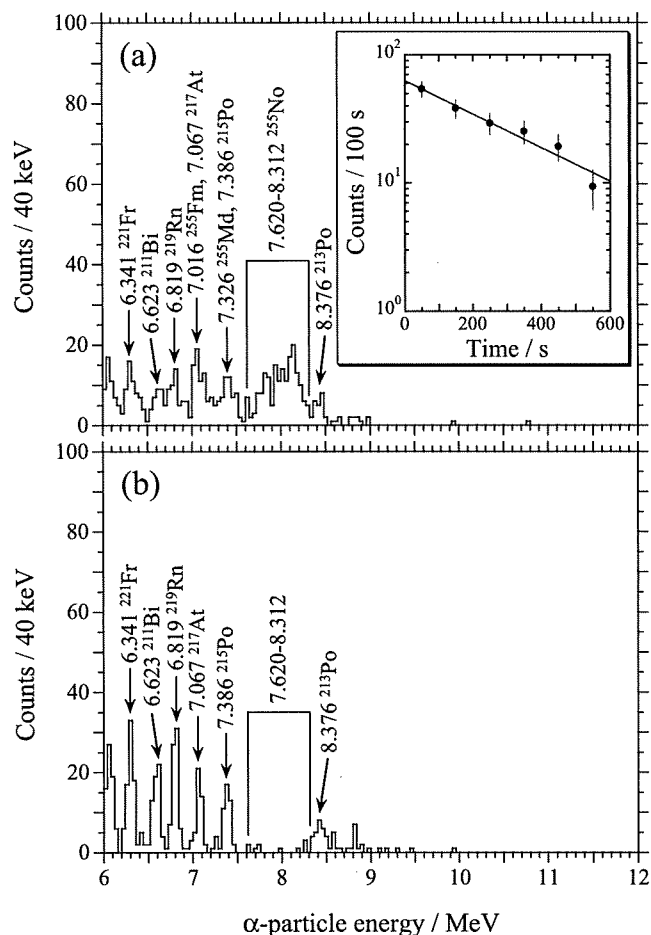


Figure 2. (a) α -Particle spectra measured in the 12-strip Si detector (SD) under the beam-off condition for 36000 s. The ^{22}Ne beam dose of 4.3×10^{17} was accumulated during the cycles of the beam-on (300 s) and beam-off (600 s) measurements. The magnetic rigidity of GARIS was set at 1.93 T m. The inset shows a decay curve of the 7.620–8.312-MeV α peaks of ^{255}No . (b) Background α -particle spectrum measured with SD for 82000 s before the beam experiment.

3. Results and Discussion

As mentioned in the previous section, no α peaks were identified in the α spectrum measured with SD under the beam-on condition (the total count rate of all strips of SD at > 1 MeV is about 2 k counts per second for the 1- μA beam intensity). Figure 2a shows a sum of α -particle spectra measured in all the strips of SD for 36000 s under the beam-off condition. The beam dose of 4.29×10^{17} was accumulated during the cycles of the beam-on (300 s) and beam-off (600 s) measurements. The magnetic rigidity of GARIS was 1.93 T m. As indicated in Figure 2a, α peaks of ^{255}No were identified in the energy region of interest ($E_{\alpha} = 7.620\text{--}8.312$ MeV),¹⁸ though many other α peaks are seen in the spectrum. Compared in Figure 2b is a background spectrum measured with SD for 82000 s before the beam experiment. Since SD was contaminated with long-lived ^{225}Ac ($T_{1/2} = 10.0$ d) and ^{227}Th ($T_{1/2} = 18.72$ d) which were implanted into SD as transfer reaction products from ^{232}Th in the previous experiment, α lines of their daughter nuclides of ^{221}Fr , ^{211}Bi , ^{219}Rn , ^{217}At , ^{215}Po , and ^{213}Po are clearly identified. Thus, the α peaks in Figure 2a except those for ^{255}No are unambiguously assigned as the background components, though small contributions of the daughter nuclides of ^{255}No , ^{255}Md ($T_{1/2} = 27$ min, $E_{\alpha} = 7.326$ MeV) and ^{255}Fm ($T_{1/2} = 20.07$ h, $E_{\alpha} = 7.016$ MeV), are seen in the spectrum. The decay curve of the 7.620–8.312 MeV α peaks of ^{255}No is shown in the inset of Figure 2a. The half-life of ^{255}No was determined to be 3.8 ± 0.7 min, which is in agreement with the literature value of 3.1 ± 0.2

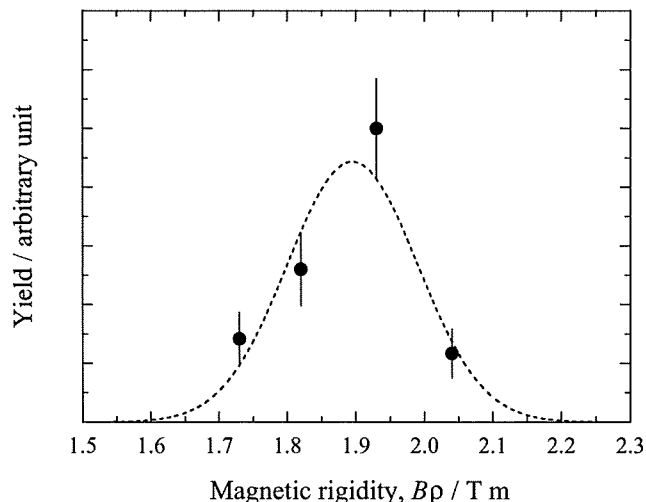


Figure 3. Yield variation of ^{255}No produced in the $^{238}\text{U}(^{22}\text{Ne}, 5n)^{255}\text{No}$ reaction as a function of the magnetic rigidity of GARIS. The dashed curve represents the result of the least-squares fitting with the Gaussian curve with a maximum yield at $Bp = 1.89 \pm 0.02$ T m and a resolution of $\Delta Bp/Bp = 12 \pm 2\%$.

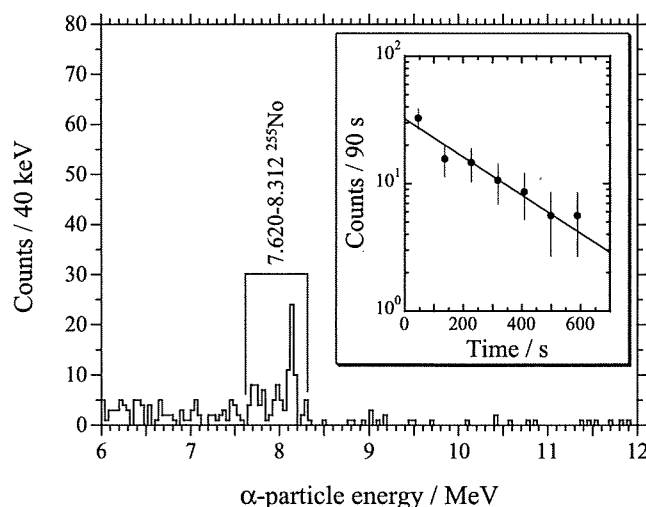


Figure 4. Sum of α -particle spectra measured in the seven top detectors of the rotating wheel apparatus MANON for 630 s after the 90-s aerosol collection. The 90-s aerosol collection was repeated 207 times. The beam dose of 2.8×10^{17} was accumulated. The helium flow rate was 1.0 L min^{-1} and the inner pressure of the gas-jet chamber was 38 kPa.

min.¹⁸ The decay curve also suggests that the contribution of 8.093-MeV α peak of ^{254}No ($T_{1/2} = 55$ s), which is producible in the $^{238}\text{U}(^{22}\text{Ne}, 6n)^{254}\text{No}$ reaction, is negligible within the error limit.

In Figure 3, relative yields of ^{255}No are shown as a function of the magnetic rigidity (Bp) of the separator. As shown by a dashed curve in Figure 3, a least-squares fitting with the Gaussian curve gives a maximum yield at $Bp = 1.89 \pm 0.02$ T m, where the transport efficiency of GARIS was evaluated to be about 5% for the focal plane of 60 mm diameter, assuming the cross section of the $^{238}\text{U}(^{22}\text{Ne}, 5n)^{255}\text{No}$ reaction to be 90 nb.¹⁴ The resolution of $\Delta Bp/Bp = 12 \pm 2\%$ suggests that the transport efficiency of GARIS would be increased by a factor of about 2 using the larger focal plane window of 100 mm diameter.

Figure 4 shows the sum of α -particle spectra measured in the seven top detectors of MANON. In this measurement, the beam dose of 2.81×10^{17} was accumulated. The 7.620–8.312-MeV α peaks of ^{255}No are clearly seen in the spectrum, indicating that the gas-jet transport of ^{255}No to MANON was successfully conducted after the physical separation with

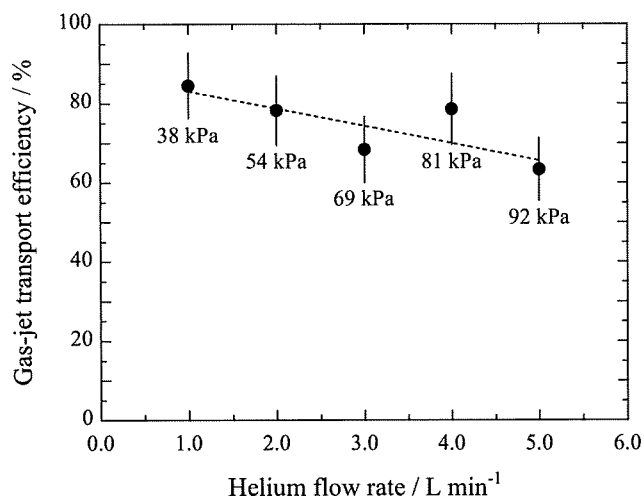


Figure 5. Variation of the gas-jet transport efficiency of ^{255}No as a function of the helium flow rate. The inner pressures of the gas-jet chamber are indicated for each data point.

GARIS. Background radioactivities such as ^{213}Po (8.376-MeV α) and $^{212\text{m}}\text{Po}$ (11.650-MeV α), which are largely produced in the transfer reactions on the lead impurity in the target,¹⁹ are fully removed by the present system. The decay curve for the 7.620–8.312-MeV component is shown in the inset of Figure 4a. The half-life was determined to be 3.4 ± 0.8 min. Since MANON was placed in the target room in this experiment, some background events caused by large amounts of neutrons during the irradiation are seen in the spectrum. Recently, we have constructed a chemistry laboratory, which is isolated with a 50-cm concrete shield from the target room, just behind the focal plane of GARIS. In the future, this kind of experiment will be conducted under improved background conditions.

In the conventional gas-jet system in that the beam passes in the target chamber, the gas-jet efficiency decreases due to the increasing plasma induced by the beam. As an example, we measured the gas-jet efficiencies of ^{173}W produced in the $^{169}\text{Gd}(^{22}\text{Ne}, xn)$ reaction without the beam separation by GARIS.¹⁴ It was found that the gas-jet efficiency of ^{173}W drastically decreases from 40% at 6.6 pA to 25% at 0.5 μA . In Figure 5, the gas-jet transport efficiencies of ^{255}No are shown as a function of the helium flow rate. In this work, the high gas-jet efficiencies of about 75% were achieved even at > 1 μA owing to the plasma-free condition. It is also found in Figure 5 that the gas-jet efficiencies are independent of the helium flow rate, i.e., the inner pressure of the gas-jet chamber, though a slight decreasing trend is seen. The recoil ranges of ^{255}No in helium at 38–90 kPa are calculated to be 16.0–6.6 mm, respectively, using the LISE++ code.²⁰ These recoil ranges are short enough as compared with the depth of the gas-jet chamber (60 mm). In our previous study,¹² the high gas-jet efficiencies of over 80% were obtained both for ^{206}Fr and ^{245}Fm . The recoil ranges of ^{206}Fr and ^{245}Fm in helium at 90 kPa were 30 and 18 mm, respectively. In the conventional gas-jet system, where a beam dump is placed in the bottom of the chamber, the gas is swept out through the capillary outlet to the vertical direction of the beam axis. Therefore, the position of the capillary outlet in the chamber should be exactly adjusted to the recoil ranges of the product nuclei to obtain their highest gas-jet yields. In the present system, the beam is separated with GARIS and hence we can put the capillary outlet in the bottom of the chamber (see Figure 1c). Thus, the gas is fed into the chamber through the four inlets directed to the surface of the Mylar window and is swept out thoroughly from the bottom of the chamber. This helium flow path in the gas-jet chamber would be advantageous to the range-independent gas-jet efficiencies. It is finally pointed out that the highest effi-

ciency of ^{255}No is achieved at the lowest chamber pressure of 38 kPa. This enables us to safely handle the thinner Mylar windows of < 1 μm thickness that should be required for SHE nuclides such as ^{261}Rf and ^{262}Db produced in the $^{248}\text{Cm}(^{18}\text{O}, 5n)^{261}\text{Rf}$ and $^{248}\text{Cm}(^{19}\text{F}, 5n)^{262}\text{Db}$ reactions, respectively.

4. Summary

We have successfully produced ^{255}No in the hot fusion reaction of $^{238}\text{U}(^{22}\text{Ne}, 5n)^{255}\text{No}$ using the gas-jet transport system coupled to GARIS. The α particles of ^{255}No separated with GARIS and transported by the gas-jet were clearly observed with a rotating wheel apparatus for α spectrometry. The high gas-jet efficiencies of about 75% were obtained at the beam intensities of over 1 μA , and they were independent of the recoil ranges of ^{255}No in the gas-jet chamber. These results suggest that the GARIS/gas-jet system is promising to explore new frontiers in SHE chemistry: (i) the background radioactivities originating from unwanted reaction products are strongly suppressed, (ii) the intense primary heavy-ion beam is absent in the gas-jet chamber and hence the high gas-jet efficiency is achieved, and (iii) the beam-free condition also makes it possible to investigate new chemical systems that were not accessible before. In the next phase, we plan to investigate the production of SHE nuclides with long half-lives for chemical experiments such as ^{261}Rf , ^{262}Db , ^{265}Sg , and ^{269}Hs based on the ^{248}Cm target.

Acknowledgement. The authors express their gratitude to the crew of the RIKEN Linear Accelerator for their invaluable assistance in the course of these experiments. This research was partially supported by the Ministry of Education, Science, Sports and Culture, Grant-in-Aid for Young Scientists (B), 16750055, 2004–2006 and (B), 17740179, 2005–2006.

References

- (1) M. Schädel, Ed. *The Chemistry of Superheavy Elements*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, (2003).
- (2) M. Schädel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 368 (2006).
- (3) R. Eichler, N. V. Aksenov, A. V. Belozherov, G. A. Bozhikov, V. I. Chepigin, S. N. Dmitriev, R. Dressler, H. W. Gäggeler, V. A. Gorshkov, F. Haenssler, M. G. Itkis, A. Laube, V. Ya. Lebedev, O. N. Malyshev, Yu. Ts. Oganessian, O. V. Petrushkin, D. Piguet, P. Rasmussen, S. V. Shishkin, A. V. Shutov, A. I. Svirikhin, E. E. Tereshatov, G. K. Vostokin, M. Wegrzecki, and A. V. Yerebin, *Nature* **447**, 72 (2007).
- (4) Ch. E. Düllmann, *Eur. Phys. J. D* **45**, 75 (2007).
- (5) J. P. Omtvedt, J. Alstad, H. Breivik, J. E. Dyve, K. Eberhardt, C. M. Folden III, T. Ginter, K. E. Gregorich, E. A. Hult, M. Johansson, U. W. Kirbach, D. M. Lee, M. Mendel, A. Nähler, V. Ninov, L. A. Omtvedt, J. B. Partin, G. Skarnemark, L. Stavsetra, R. Sudowe, N. Wiehl, B. Wierczinski, P. A. Wilk, P. M. Zielinski, J. V. Kratz, N. Trautmann, H. Nitsche, and D. C. Hoffman, *J. Nucl. Radiochem. Sci.* **3**, 121 (2002).
- (6) L. Stavsetra, K. E. Gregorich, J. Alstad, H. Breivik, K. Eberhardt, C. M. Folden III, T. N. Ginter, M. Johansson, U. W. Kirbach, D. M. Lee, M. Mendel, L. A. Omtvedt, J. B. Partin, G. Skarnemark, R. Sudowe, P. A. Wilk, P. M. Zielinski, H. Nitsche, D. C. Hoffman, and J. P. Omtvedt, *Nucl. Instrum. Methods A* **543**, 509 (2005).
- (7) Ch. E. Düllmann, G. K. Pang, C. M. Folden III, K. E. Gregorich, D. C. Hoffman, H. Nitsche, R. Sudowe, and P. M. Zielinski, *Advances in Nuclear and Radiochemistry, General and Interdisciplinary, Vol. 3*, Eds. S. M. Qaim and H. H. Coenen, Forschungszentrum Jülich GmbH, Jülich, (2004), p 147.
- (8) Ch. E. Düllmann, C. M. Folden III, K. E. Gregorich, D. C.

- Hoffman, D. Leitner, G. K. Pang, R. Sudowe, P. M. Zielinski, and H. Nitsche, *Nucl. Instrum. Methods A* **551**, 528 (2005).
- (9) R. Sudowe, M. G. Galvert, Ch. E. Düllmann, L. M. Farina, C. M. Folden III, K. E. Gregorich, S. E. H. Gallaher, D. C. Hoffman, S. L. Nelson, D. C. Phillips, J. M. Schwantes, R. E. Wilson, P. M. Zielinski, and H. Nitsche, *Radiochim. Acta* **94**, 123 (2006).
- (10) U. W. Kirbach, C. M. Folden III, T. N. Ginter, K. E. Gregorich, D. M. Lee, V. Ninov, J. P. Omtvedt, J. B. Patin, N. K. Seward, D. A. Strellis, R. Sudowe, A. Türler, P. A. Wilk, P. M. Zielinski, D. C. Hoffman, and H. Nitsche, *Nucl. Instrum. Methods A* **484**, 587 (2002).
- (11) M. Schädel, *J. Nucl. Radiochem. Sci.* **8**, 47 (2007).
- (12) H. Haba, D. Kaji, H. Kikunaga, T. Akiyama, N. Sato, K. Morimoto, A. Yoneda, K. Morita, T. Takabe, and A. Shinohara, *J. Nucl. Radiochem. Sci.* **8**, 55 (2007).
- (13) H. Kikunaga, H. Haba, D. Kaji, and K. Morita, *RIKEN Accel. Prog. Rep.* **41** (in press).
- (14) H. Haba, T. Akiyama, D. Kaji, H. Kikunaga, T. Kuribayashi, K. Morimoto, K. Morita, K. Ooe, N. Sato, A. Shinohara, T. Takabe, Y. Tashiro, A. Toyoshima, A. Yoneda, and T. Yoshimura, *Eur. Phys. J. D* **45**, 81 (2007).
- (15) K. Morita, K. Morimoto, D. Kaji, H. Haba, E. Ideguchi, R. Kanungo, K. Katori, H. Koura, H. Kudo, T. Ohnishi, A. Ozawa, T. Suda, K. Sueki, I. Tanihata, H. Xu, A. V. Yeremin, A. Yoneda, A. Yoshida, Y.-L. Zhao, and T. Zhen, *Eur. Phys. J. A* **21**, 257 (2004).
- (16) J. F. Ziegler, *The Stopping and Range of Ions in Matter, SRIM* (<http://www.srim.org/>).
- (17) Y. Nagame, M. Asai, H. Haba, S. Goto, K. Tsukada, I. Nishinaka, K. Nishio, S. Ichikawa, A. Toyoshima, K. Akiyama, H. Nakahara, M. Sakama, M. Schädel, J. V. Kratz, H. W. Gäggeler, and A. Türler, *J. Nucl. Radiochem. Sci.* **3**, 85 (2002).
- (18) R. B. Firestone and V. S. Shirley, *Table of Isotopes, 8th ed.* John Wiley & Sons, New York, (1996).
- (19) G. N. Flerov, G. N. Akap'ev, A. G. Demin, V. A. Druin, Yu. V. Lobanov, and B. V. Fefilov, *Sov. J. Nucl. Phys.* **7**, 588 (1968).
- (20) O. B. Tarasov and D. Bazin, *LISE++* (<http://groups.nsl.msu.edu/lise/>).

特報

第44回
2007年度

ベルツ賞受賞論文

1等賞

分子イメージング研究による創薬・疾患診断の革新

渡辺恭良****1**2 鈴木正昭****1*3 尾上浩隆***1
 土居久志**1 和田康弘*1 片岡洋祐*1*2
 榎本秀一*1*4

Summary

In vivo molecular imaging has become a key technology for drug development and pathophysiological science. Recently, Japanese Government also initiated the Molecular Imaging Research Program under MEXT. We are mostly utilizing PET (Positron Emission Tomography) as a first-choice modality, because of its ultra-high sensitivity for molecules, adequate temporal and spatial resolution, and especially broad spectrum of target molecules. The present status for development of PET molecular probes, instrumentations including microPET, and the methods for quantitative analyses will be introduced with some examples.

In vivo molecular imaging could bring the high-quality information about:

1. Molecular diagnosis for living patients with symptoms
2. Closer approach for etiology and differential diagnosis
3. Direct follow-up of key molecules as disease markers
4. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics in experimental animals/primates/human
5. Dose finding information for individuals, corresponding to SNP's
6. Direct evidence for accumulation in non-target organs: Related to adverse effects
7. Drug effects with surrogate markers
8. Early decision of dropout substances (drug candidates)

In 2005, RIKEN and National Institute of Radiological Science were selected as the key centers for development of All-Japan research network to further promote mutual international and multi-disciplinary collaboration on *in vivo* molecular imaging. The concept, project themes, and our achievements so far are described.

*1 理化学研究所神戸研究所 分子イメージング研究プログラム **1 同 副チームリーダー
 1 同 チームリーダー *1 同 副プログラムディレクター ***** 同 プログラムディレクター
 *2 大阪市立大学大学院医学研究科 システム神経科学 講師 **2 同 教授
 *3 岐阜大学大学院医学研究科 再生医科学専攻 教授
 **4 理化学研究所和光研究所 メタロミクス研究ユニット ユニットリーダー

Key words : Molecular imaging, Positron Emission Tomography (PET),
Drug development, Pharmacodynamics, Biomolecular staining

要 旨

生体分子イメージングの手法を用いて、病態の分子医学的把握とその情報を有効に用いた薬効評価、また、従来の血中動態だけでなく標的細胞・分子への薬物動態を捉えることができる。特に、動物を対象として創薬基礎研究を行っているに離れがちな“ヒトに対する創薬”を行っていくために、欠くことのできない方法である。近年、世界的に分子イメージングに対する取り組みは急速に進められており、この領域でも日本が強みを持つ創薬科学、有機合成化学、ライフサイエンス、先進的機器開発の力を活かした統合的なプログラムを国策として推進することが絶対必要である。日本政府としての取り組みも、我々が推進する文部科学省の分子イメージング研究プログラム、厚生労働省と経済産業省(NEDOとして)のマッチングファンドによる分子イメージング研究機器開発プロジェクトが進められ、また今後、内閣府の連携施策群としての取り組みも進められる。ここでは、主に我々がこれまで研究をしてきた分子イメージングの最近の進歩に対する我々の貢献と、現在研究を担当している文部科学省の分子イメージング研究プログラムによる近未来の研究の方向性について述べたい。

キーワード：分子イメージング、ポジトロンエミッショントモグラフィ（PET）、
生体分子染色、Genotype & Phenotype、薬効評価、病態解析

生体分子イメージング

分子の持つ情報は、構造と機能だけではない。どの細胞内小器官に、どの細胞に、どの臓器に、というような「場」の情報、そして、どのような時間経過で発現し消長するかという時間情報がこれに加わる。その上で、様々な分子間での相互作用が起こり、結合-解離-変化の中で動的に機能を果たしている。生体分子イメージングは、特に、この場所と時間情報に加えて、機能と関わる定量的な分子情報を提供する。病態研究はヒトを対象にしているだけに、動物モデルでの研究も行うが、最終はヒト病態において、関連分子の変化量を定量化する必要がある。比較は健常者との比較であったり、治療効果も含めた病態の変化による比較であったりする。その際、単なる2群間の引き算でなく、様々な症

状の重篤度との相関や、治療効果度との間の相関を導くことが可能である。同一人で長期的な追跡研究や、ゲノム情報との比較研究も行われる。遺伝子型 (Genotype) と表現型 (Phenotype) との関連について、橋渡しの研究に最も役立つのは、分子イメージングであると思われ、この実証系を持ち込むことにより、医療/医学も経験型の学問から、真に Evidence-based Medicine (EBM) へとパラダイム変換を逃げていく。

分子イメージングの世界的動向と日本の分子イメージング研究体制と拠点構想

ポストゲノム時代に入り、ライフサイエンス研究の主要ターゲットは遺伝情報の解読研究から生体分子機能を探る研究に移りつつあり、分子イメージング研究はこのパラダイムシフトを

担う重要な研究分野と考えられている。

米国では、2003 年秋、NIH が今後の研究の方向性をロードマップという形で発表した。分子プローブの開発とイメージング技術の展開に向けて研究施設とプログラムを設立し、分子イメージングに関する様々な研究開発体制を整えている。また米国エネルギー省は 2003 年夏に 25 年間の戦略的計画を公表し、その中で、病気の診断、治療、非侵襲的医学イメージング、バイオメディカル工学のための新しい診断治療の技術開発を行うことを表明している。一方、英国では、インペリアルカレッジがグラクソスミスクラインと共同で、ハマースミス病院に隣接して約 150 億円をかけて、世界的な規模のイメージングセンターを設立している。新薬のスクリーニングから臨床試験に至る全ての過程に分子イメージングの手法を導入することを目指した本格的な施設である。またスウェーデンのウプサラ大学では、独自の PET 技術を基盤に GE とのジョイントベンチャーを設立し、創薬に関連した分子イメージング研究を熱心に行っている。さらに、欧米の巨大製薬企業が、薬剤開発のスピードアップを念頭に、創薬の過程に分子イメージング技術の導入を既に開始している。また、米国 FDA も 2006 年 1 月に、探索的 IND の指針を出して、分子イメージング導入による創薬の加速化を企図している。

我々は、科学技術振興機構の国際共同研究 (1993~1997 年、研究代表者：渡辺恭良)、日本学術振興会の未来開拓学術研究事業 (1998~2003 年、プロジェクトリーダー：渡辺恭良)、文部科学省学術創成研究 (2001~2006 年、研究リーダー：鈴木正昭 岐阜大学教授、サブリーダー：渡辺恭良) のプロジェクトを中心に、PET を用いた分子イメージング研究を行い、多数の標的分子をイメージングするための分子プローブ作りを行ってきた。しかし現状では、追跡できる分子は追跡したい分子の数%にも満たない。まさに、効率の良い分子プローブ設計・合成とそのイメージングによる評価を統合した研究体制と、そのための拠点作りが肝要で

ある。2003 年より理化学研究所の野依良治理事長を中心に、我が国の分子イメージング研究体制と拠点構想作り (分子イメージング研究検討会：委員長/渡辺恭良) を行い、文部科学省により、平成 17 年度から分子イメージングプログラムの予算化が行われ、創薬候補物質探索拠点として理化学研究所が、PET 疾患診断研究拠点として放射線医学総合研究所が選出された。現在、この両拠点を中心にオールジャパンでの研究体制作りを行い、国際協力を行っていくための多くの方策がとられつつある (図 1)。

2006 年には、日本分子イメージング学会も設立され、益々この分野の重要性が認識されて、研究が加速されてきた。我が国が国際社会を牽引して発展すべき分子イメージング研究を阻害する一番の要因は、新しい化合物を First-in-man へ導入する際の安全性試験体制の整備 (欧米型の microdosing concept, あるいは、米国 FDA 型の exploratory IND) であったが、その点も、杉山雄一委員長をはじめ多彩なメンバー構成でオールジャパンの指針が固まり、厚生労働省の microdosing 試験指針作成班 (大野泰雄班長) での討議を受け、2007 年秋には厚生労働省により一定の方針が出される運びとなってきた。

この期において、効率良い標識化合物の合成法を開発し、従来の低分子化合物ばかりでなく、抗体医薬、核酸医薬、ひいてはゲノム創薬につながる EBM のために、高分子物質にまで分子プローブレパートリーを広げ、ほとんどの分子を生体で追跡できるプラットフォームを構築していくことが重要である。以下、それぞれの観点において、現在までに我々が開発してきた技術・最新知見と今後の展望を述べる。

創薬へ

一新発見脳型プロスタサイクリン 受容体の PET 研究を例に一

動物・ヒトで同一個体での薬物動態を研究できること、ヒトにおける薬物送達システム (DDS) の開発、標的分子以外への集積を知る

図1 文部科学省分子イメージング研究プログラムの2拠点体制 (H17~21年度)

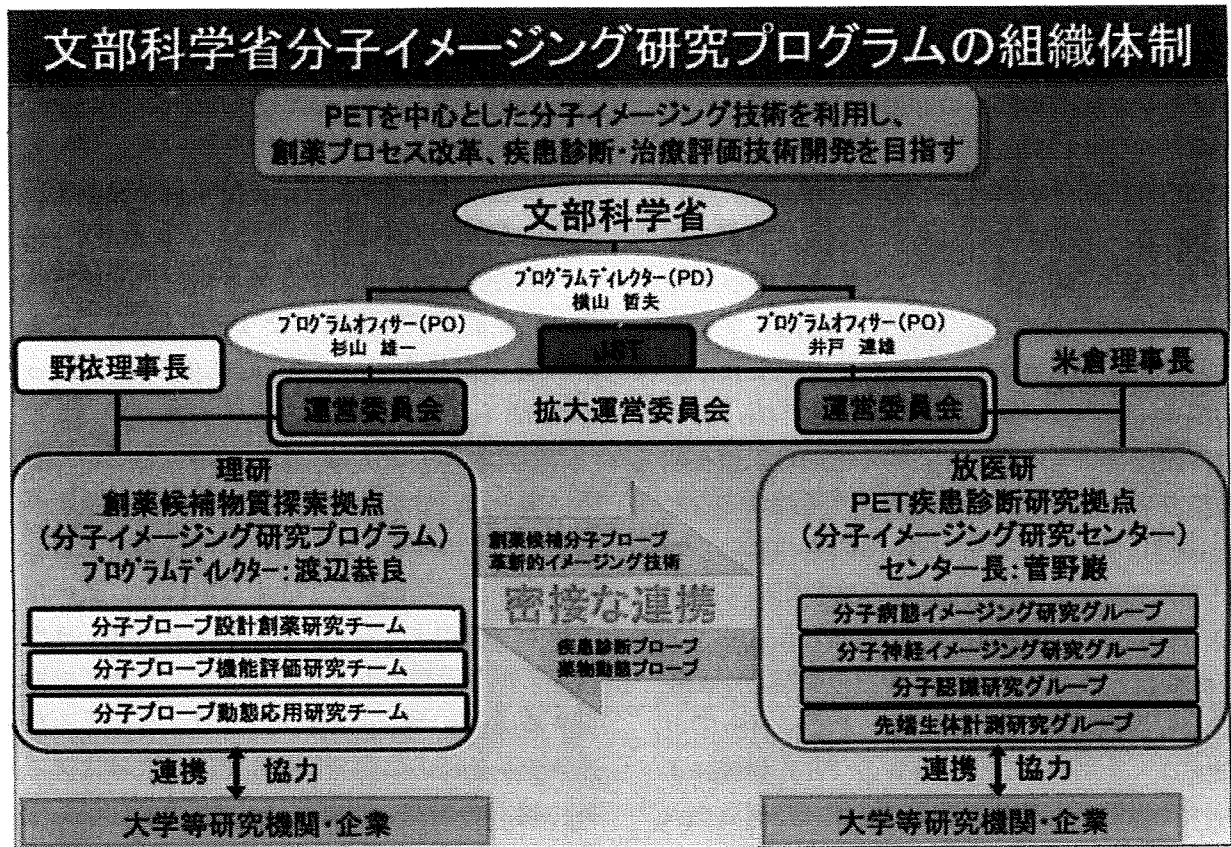


図2 病態科学と創薬における分子イメージングの活用

病態科学と創薬における分子イメージング (Summary)

1. 現病態について臓器機能別診断が可能
2. 病因により肉迫、超早期診断、鑑別診断が可能
3. 症状の重度・進行に伴う分子追跡が可能
4. 薬物動態 (DDS, PK/PD) を霊長類・ヒトで解析できる
5. 標的臓器・細胞・分子への到達を個で見ることが可能
6. 個への用量設定、SNP解析との照合が可能
7. 標的臓器以外への集積による副作用情報
8. 薬剤の作用機構の確定が可能
9. 臨床治験早期に開発停止が可能

だが、すべては、如何に早くPET分子イメージングを導入できるかにかかっている!!

ことによる副作用情報，治療効果の標的分子に対する定量的把握，ゲノム情報との適合と乖離，複合医薬の検定等々，創業に果たす分子イメー

ジングの役割は多大である (図2)。

ただ，研究の現状をみると，如何に (どのような研究体制で) 最適な分子プローブのレパー

トリーを作るか、どのように創薬の早い時期で分子イメージングの導入を図るか、解決すべき問題が山積している。ここでは、主に生体分子イメージングの創薬への有用性について、我々がオリジナルに開発した脳型プロスタサイクリン受容体の研究を例示して説明したい。

我々は、以前から脳におけるプロスタグランジン (PG) 類の役割に関する研究を行っていた。その研究の中で、1992年、脳内にプロスタサイクリン (PGI₂) 結合部位を発見した。この脳内中枢型プロスタサイクリン受容体 (IP₂) は、脳幹部に密度濃く存在するものは末梢神経細胞で生合成されて、軸索輸送で運ばれることが判明した¹⁾。さらに、当時開発されたいくつかのアゴニストの³H標識化合物を用いて脳内のIP₂について検討したところ、どうもリガンド化学構造の認識が違う2種類の受容体があることを発見した²⁻⁴⁾。この際、すでに行ってきたプロスタグランジン受容体のPET研究により、代謝安定な位置の炭素原子に¹⁴C標識を入れたいと願望したことから、当時、名古屋大学理学部でプロスタグランジン類の3成分連結法を完成した野依、鈴木両先生と共同研究を開始するに至った。PET用¹⁴C標識化合物の候補として、代謝耐性を中心に考案した(15R)-(m-Tolyl)-17, 18, 19, 20-tetranorisocarbacyclin (15R-TIC) が、特にIP₂に対する親和性が強固で、脳幹部にある末梢神経細胞由来のプロスタサイクリン受容体 (後にIP₁と同一と判明) と異なるリガンド特異性を示すことを見いだした^{3,4)}。また、TIC類の構造-結合親和性相関研究の過程で、15位の水酸基を除去した15-deoxy-TICが15R-TICよりも10倍高いIP₂結合親和性を示すことを見いだした⁵⁾。この受容体 (IP₂) は、これまでに末梢臓器 (胸腺、脾臓、血管内皮、血小板など) で見いだされ分子クローニングされたもの (IP₁) と異なることが、IP₁ノックアウト動物で判明した。また、神経細胞の化学破壊実験から、このIP₂はグリア細胞でなく一部の神経細胞に存在することが明らかになった。さらに、TIC類を用いた機

能研究から、海馬由来初代培養神経細胞の高酸素条件下で誘発される神経細胞死 (アポトーシス) に対して強い抑制効果を示すこと⁶⁾ や *in vivo* 脳虚血下での神経細胞保護作用^{7,8)}、さらにはラットを用いたアルツハイマー病行動モデルでの進行抑制効果など、注目すべき機能を示すことが見いだされた (図3)。最近になり、この薬効作用は、カニクイザルの中大脳動脈結紮-再灌流モデルを用いたPET研究^{9,10)} によって明らかになり、Stroke誌の表紙を飾った¹¹⁾ (図4)。

この受容体 (IP₂) をPETで解析していく手順はまさに、分子イメージングを用いた新規薬物開発のためのほとんどすべての過程を包含している。まず超微量 (1回の合成には、ビールの泡の一滴のようなボリューム) の¹⁴Cヨウ化メチルを過剰のトリブチルフェニルズで捕捉するStille型sp²-sp³カップリングによる高速メチル化反応の開発に挑んだ。約5年に渡る条件検討の結果、触媒系としてPd₂(dba)₃/P(o-CH₃C₆H₄)₃/CuCl/K₂CO₃を用い、65°Cの加熱下5分間で15R-[¹⁴C]TICメチルエステルを85%の高収率で得ることに成功した (図5)¹²⁾。一方、これまでの化学で標識できた方法¹³⁾ は、カルボン酸の位置に¹⁴Cメチルエステルを導入したもので、これは、体内でエステラーゼにより加水分解を受けて、放射活性を有した部分は¹⁴Cメタノールになり、受容体の分布などの画像が得られない。新しい化学反応の創製がPET研究の重要な成否の分水嶺となる。

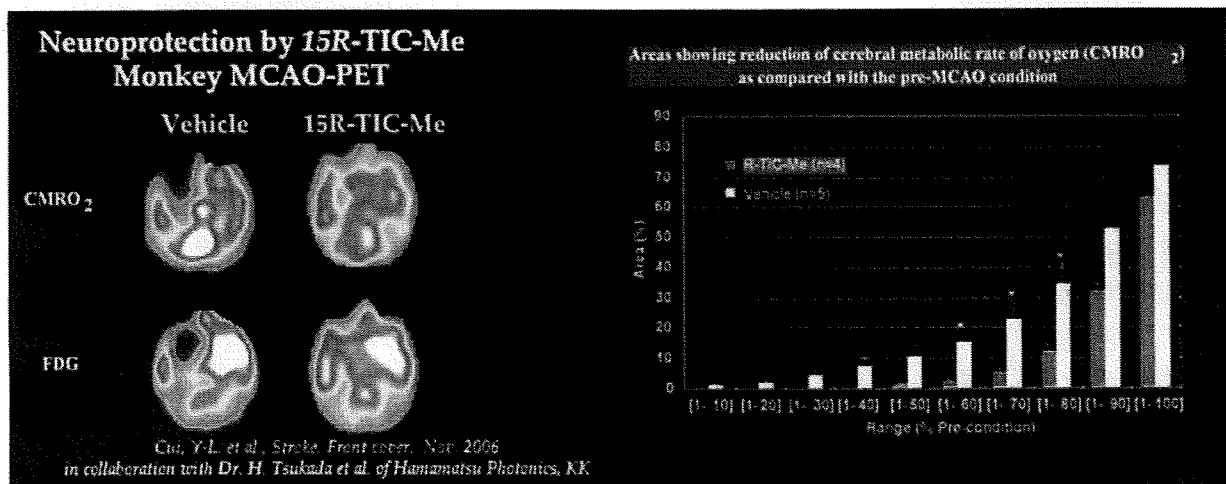
ここで、同一個体のサルに15R-[¹⁴C]TICメチルエステル、15R-[¹⁴C]TIC (カルボン酸)、15R-TIC-[¹⁴C]メチルエステルの3者を順次合成し、¹⁴Cの体内からの消失を確認できる2時間おきに投与し、PET研究を行う (図6, Watanabe Y, et al: manuscript in preparation)。この場合は、受容体に結合するactive drugである15R-[¹⁴C]TIC (カルボン酸) (図6中) は血液脳関門を通過しにくく、pro-drug型と考えられる15R-[¹⁴C]TICメチルエステル (図6左) が脳神経細胞に到達し、15R-TIC-

図3 新発見脳型プロスタサイクリン受容体の成果概要

CNS type of prostaglandin I₂ receptor (IP₂)

- recently found by our group in the course of PET study (J. Biol. Chem., 1996)
- ligand specificity quite different from that of peripheral/PNS type PGI₂ receptor (IP₁)
- the specific ligands for IP₂ (Angewandte Chemie, 1996; J. Neurochem., 1999) : 15R-16m-tolyl-isocarbacyclin (15R-TIC), very high-affinity site (K_d = 0.9 nM) and high-affinity site (K_d = ca. 30 nM) ; 15-deoxy-16m-tolyl-isocarbacyclin (15D-TIC), very high-affinity site (K_d = 0.9 nM)
- stimulated expression in IP₁ knockout mouse brain (in collaboration with Prof. Narumiya's lab. in Kyoto University)
- localized in most of cortical regions, especially in the cingulate and piriform cortices, caudoputamen, lateral septal nucleus, thalamic nuclei, med. and lat. geniculate body, dorsal cochlear nucleus, and dentate gyrus, CA1 and CA3 regions of hippocampus (J. Neurochem., 1999)
- exist mainly in neurons (data from kainate lesion, J. Biol. Chem., 1996)
- protective effects on neuronal cell death (Eur. J. Neurosci., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999; Brain Res., 2002)

図4 カニクイサル中大脳動脈結紮-再灌流 (MCAO) モデルにおける脳梗塞巣の広がり PET による解析 (酸素消費率とグルコースの取り込み, 左) と健常側の血流値の%で表した梗塞領域広がり の定量的解析結果 (右)

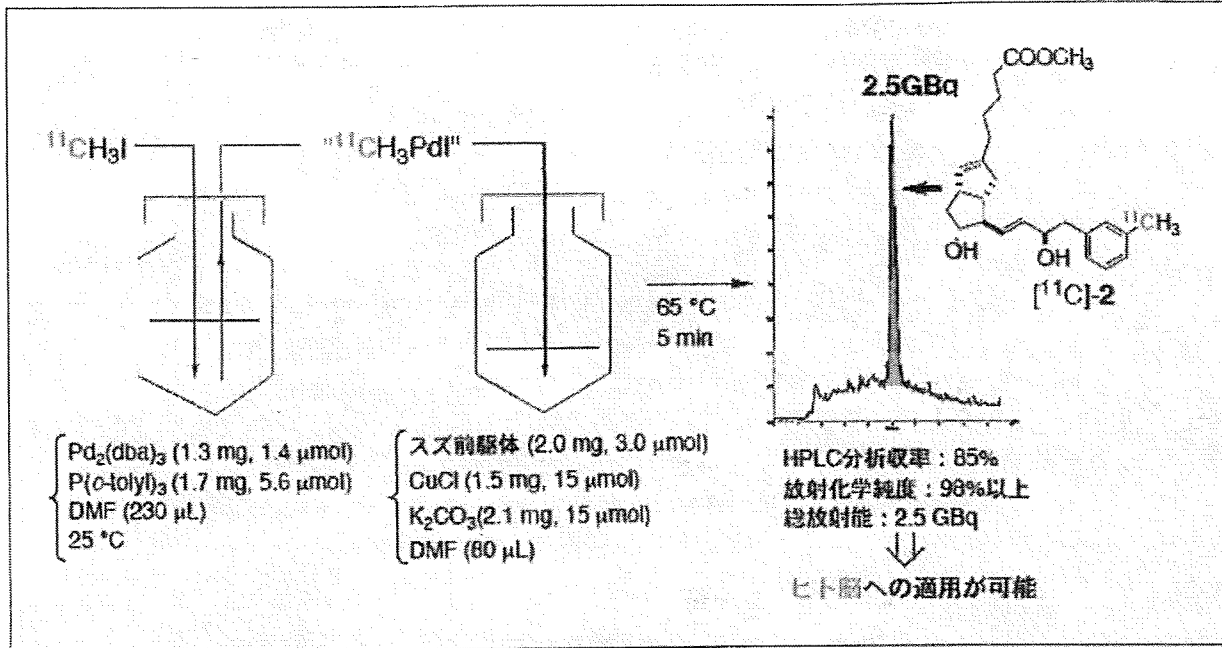


15R-TIC-Me (50µg/kg i.v. dose) の明確な保護効果を認める¹¹⁾。

[¹¹C] メチルエステルの例 (図6右) と比較すると、脳内でこのメチルエステル部分が加水分解されて受容体の存在密な領域に蓄積することがわかる。どの程度が受容体結合を表すかは、試験管内で行うような競合的置換 (displace-

ment) 実験 (図7, Watanabe Y, et al: manuscript in preparation) の結果、保証される。この典型例は、簡単な DDS の研究例としても受け入れられ、基本的に、これらの標識位置の異なる同一化合物や誘導体を用いた PET 研究

図5 高速 C-メチル化反応と PET トレーサー合成に合致した反応条件の最適化



から、Pharmacokinetics (PK) 情報を得ることができる。ヒトを対象にしては、従来の方法論だけでは血液中の情報に留まっていたが、ヒトであるいは患者個人においても、血液中・臓器中（薬物の標的臓器中）の動態を追跡できることが、薬物開発におけるブラックボックスを減らすことになる（図8, Watanabe Y, et al: manuscript in preparation）。

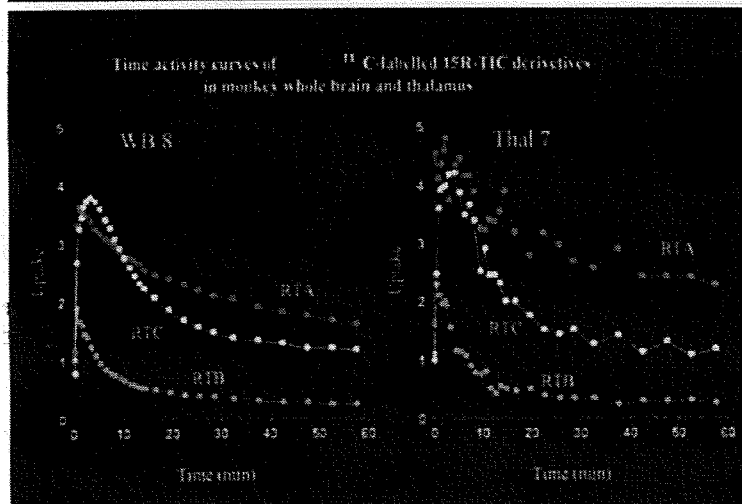
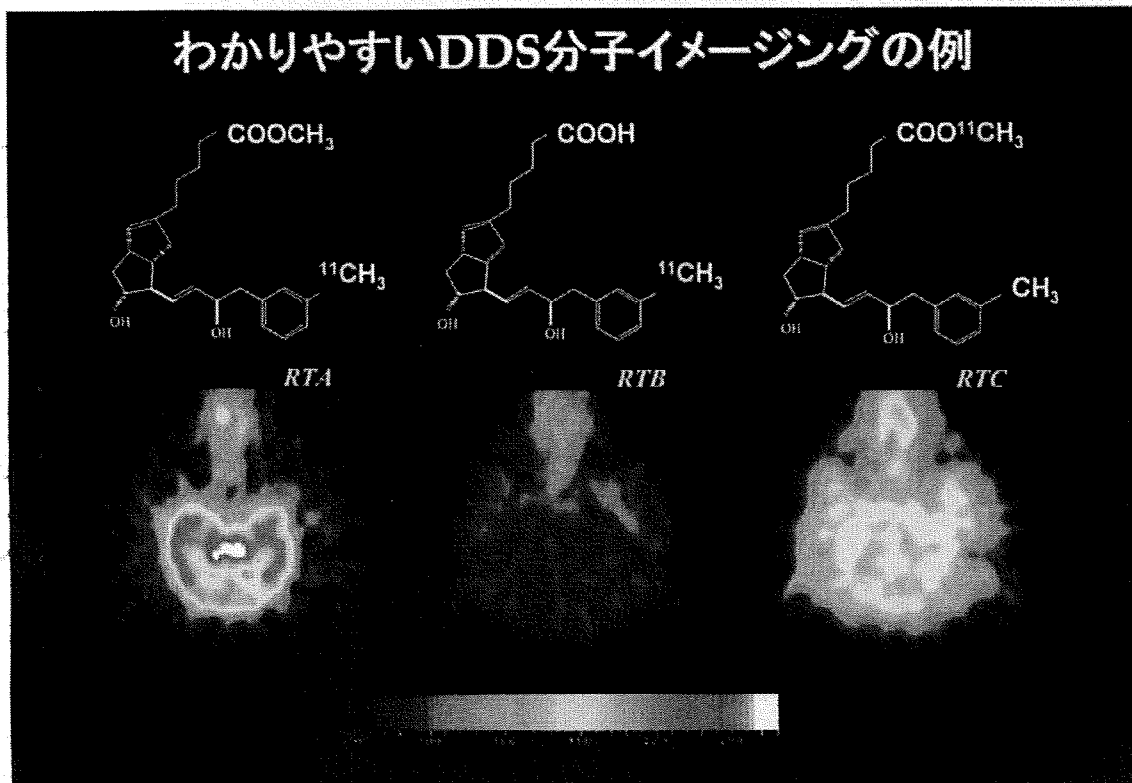
この PET 研究は、上記のサル脳梗塞モデルでの薬効研究とともに、パーキンソン病モデルサル視床での結合数増加を見だし (Onoe H, et al: manuscript in preparation), micro-dosing concept のもとにヒト PET 研究に進み、プロスタサイクリンでもう一つ研究されている機能である痛覚過敏（痛覚の伝達機能）を示した成果 (Watanabe Y, et al: manuscript in preparation) や神経細胞死が起こってくる神経変性疾患（アルツハイマー病やパーキンソン病など）での臨床研究を開始している (Ataka S, et al: manuscript in preparation)。

βアミロイドの生体分子イメージング

PET を用いた生体分子イメージングによって、生体分子染色とでも言うべき方法論が開発

されてきた。アルツハイマー病 (AD) における2大病理所見である老人斑と神経原繊維変化は、その中から抽出された主成分として、βアミロイドペプチド（蛋白）、リン酸化タウ蛋白がそれぞれあげられる。これらの物質の蓄積に関する経時変化と神経細胞死・病状の進行との関連については、様々な議論があるが、ヒト病態においてはまだ詳細な時系列測定が行われておらず、トランスジェニックマウスや培養神経細胞などを用いた実験や投与実験からの推測であることが多い。ことに、βアミロイドの蓄積に関しては、軽度認知障害 Mild Cognitive Impairment (MCI) よりも前から起こってくる事象、すなわち、病因に絡む事象として、古くから注目を浴びてきたが、実際の AD 発症患者で、予知的なデータはまだ得られていない。これは、AD 発症の分子基点を探るためにも重要なポイントである。そのような要請の中で、βアミロイドの蓄積を PET 等の分子イメージング手法で定量化しようという試みが、我々の研究を含めて世界各地で行われてきた。その中から、チオフラビン系化合物を開発してきたヒツノハーフ人子ヒツノハーフ人子が共同して、AD 患者におけるβアミロイドに特異的な

図6 標識位置の異なる同一分子（上左 RTAと上右 RTC）と実際に受容体に結合する active drug（上中央 RTB）の同一アカゲサルにおける PET イメージング

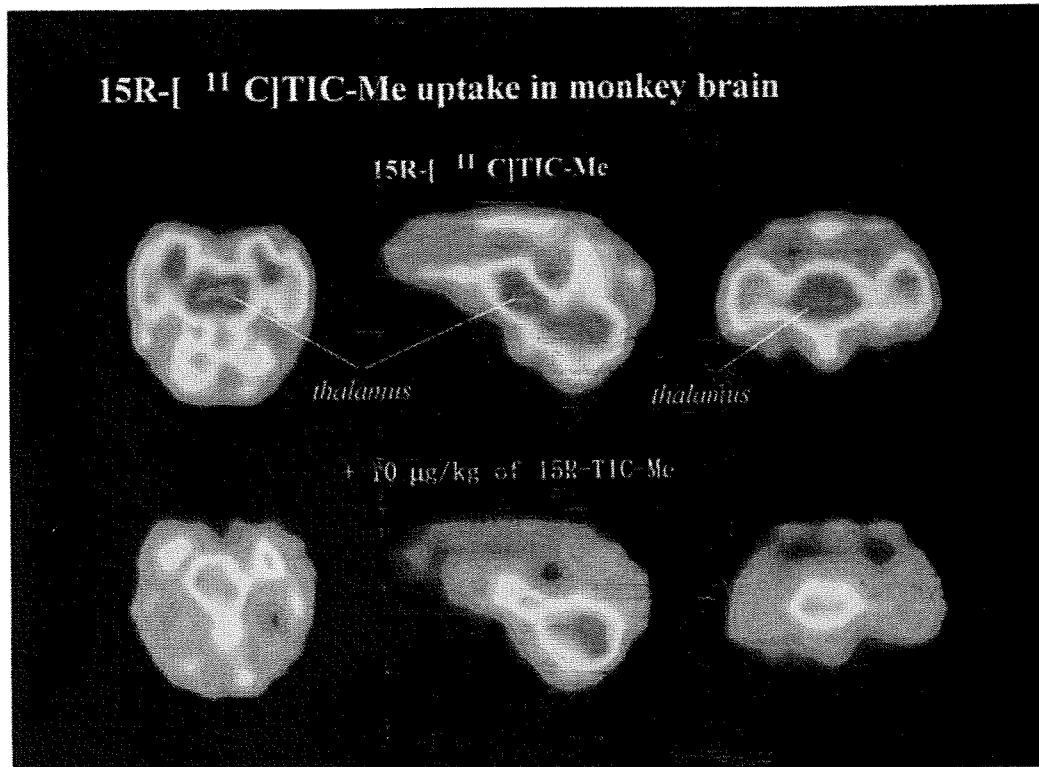


左のグラフは、上の3者の PET 実験から脳全体 (WBS) と視床 (Thal7) における3者の時間-取り込み曲線を示したもの。これらと血液中のデータから定量解析を行う。

PET イメージングに成功した¹⁴⁾。現在、我々のプログラムも含めて世界各国で、MCIと診断される患者や健常高齢者の多施設追跡研究が行われている。数年後には、数100例の追跡研究から様々な新知見が得られると思われる。すでに、ワクチン等の治療効果を判定する臨床研究に分子イメージングが導入されている。理研-大阪市立大学のチームでは、図9に示すように、脳内 Aβ1 物質が蓄積し、p-タウロイド

蓄積の定量化が行われている。AD 患者では、大脳皮質 (前頭前野、外側側頭葉、直回) のアミロイド蓄積の平均である Mean Cortical Distribution Volume Ratio (MCDVR) は 1.43 ± 0.37 (n=10) であった。健常者では白質に非特異的集積が強く見られたが、皮質の集積は少なく、MCDVR は 1.12 ± 0.19 (n=7) で AD 群と比べ有意に低値であった。MCI は AD と健常者の中間にあり、MCDVR は 1.25 ± 0.21 (n=10) であった。

図7 サル脳における PET 研究: 非標識体による競合実験の結果



標識化合物 15R-[¹¹C]TIC メチルエステルを投与 (この場合, 投与化合物量として 0.12μg/kg i.v. dose) して PET 研究を行い (上3図, 左より水平断面, 矢状断面, 前額断面), 続いて, 2時間おいて, 同じアカゲサルに 15R-[¹¹C]TIC メチルエステル (同量)+非標識 15R-TIC メチルエステル 10μg/kg i.v. dose を投与し PET 研究を行った (下3図). 視床部分の受容体 (脳型 IP₂ と考えられる) はかなりの部分が displace されるが, 脳幹部の末梢神経由来と考えられている IP₁ には親和性が低いので, ほとんど非特異的結合としてこの量の非標識体の投与では変化しない.

MCDVR は前者では 1.36 ± 0.25 (n=12) であり, アミロイドの蓄積の程度により MCI 患者が2群に分けられた. 今後の追跡研究により, このアミロイド蓄積 MCDVR 値と AD 予知, 認知症状の進行具合との比較がなされる. AD 以外の認知症では, レビー小体型認知症 (DLB) ではアミロイド蓄積が認められ (n=4のうち2例に), 前頭側頭型認知症 (FTD) (n=2) では余り蓄積を認めない. これらの認知症の間で βアミロイド蓄積のパターンが異なるので, 鑑別診断に利用可能である. また, MCDVR は髄液 Aβ1-42 とは有意な負の相関 (P<0.03) を認め, 髄液 tau, p-tau とは正の相関傾向が認められた¹⁵⁾.

慢性疲労の分子イメージング

前病状態・未病状態で疾病の予兆を予知し, 治療法や回復法を開発することで, 病気への水際でこれを防ぐことが医療費の削減, 健康寿命の延伸につながる. 3大生体アラームである痛覚, 発熱, 疲労のうち, 痛覚, 発熱についてはその分子神経メカニズムがかなり明らかにされてきているが, 疲労については未だ知見が少なかった. 我々は, 動物モデルでの疲労状態 (図10: ラット過労モデルのグルコース取り込み低下¹⁶⁾, サルの断眠疲労モデルでの GABA-BZD 受容体変化), 健常者の疲労負荷前後や, 慢性疲労症候群患者と健常者の比較により, 主に脳機能イメージングと分子イメージングでこの問題に迫っており (図11~14)¹⁷⁻¹⁹⁾, 前帯状回と

図 8 ヒトでの同様の PET 研究から計算した Pharmacokinetics

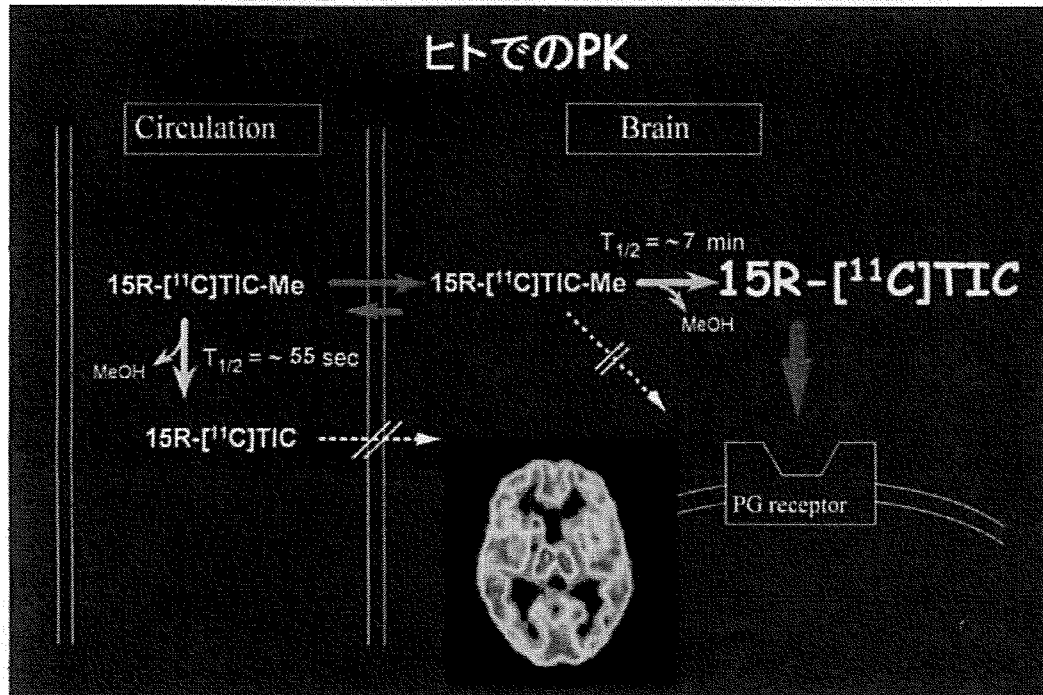
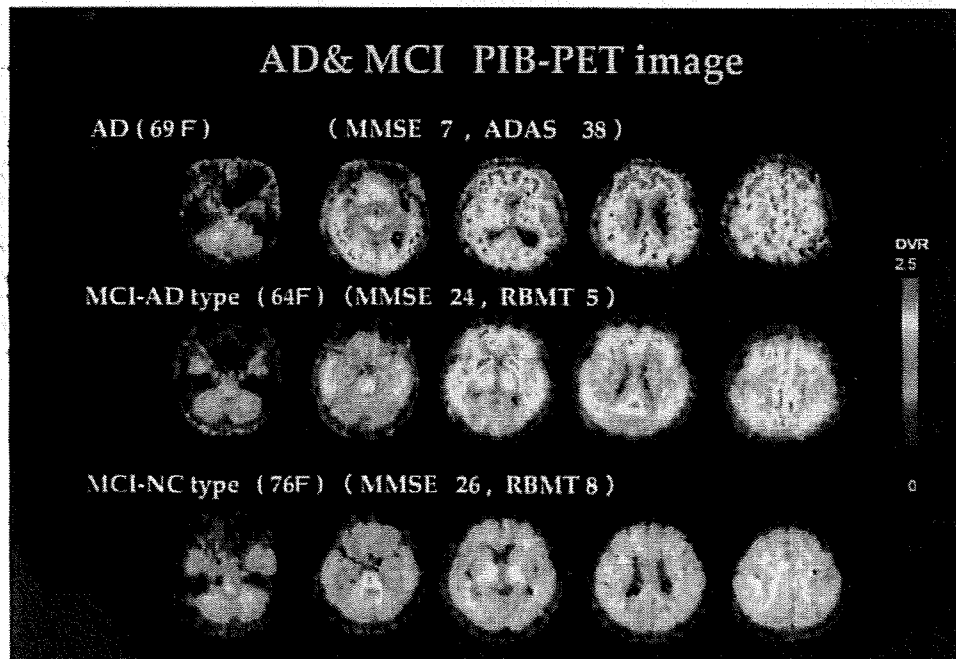


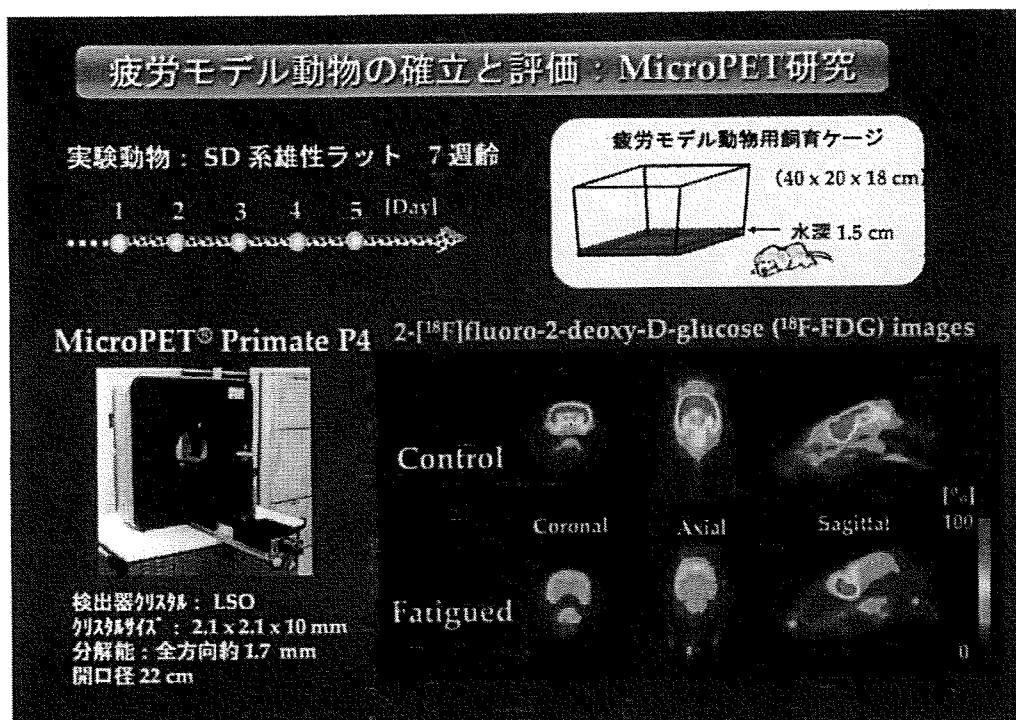
図 9 アルツハイマー病患者 (AD) と β アミロイド蓄積状況の異なる軽度認知障害患者 (MCI) の $[^{11}\text{C}]$ PIB を用いた PET 研究 (大阪市立大学大学院神経内科・核医学・脳神経科学教室との共同研究による)



前頭前野の機能低下が慢性疲労の実態である可能性を示唆している。特に、前帯状回のうち前部セグメント (セクター) が問題となり、ここでセロトニン神経系の異常が明らかになった

(図 15)²⁰⁾。この場合、遺伝子多型解析からは、セロトニントランスポーターのプロモーター領域にある核酸の繰り返し配列が慢性疲労症候群患者で長いヒトが多い²¹⁾ ことより、セロトニン

図10 ラット過労モデルのグルコース取り込み低下



ラット過労モデルにおける 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) 取り込みの顕著な低下 (疲労負荷前の 40% 程度に落ちる) と早い回復過程を microPET で追跡できる¹⁰⁾。

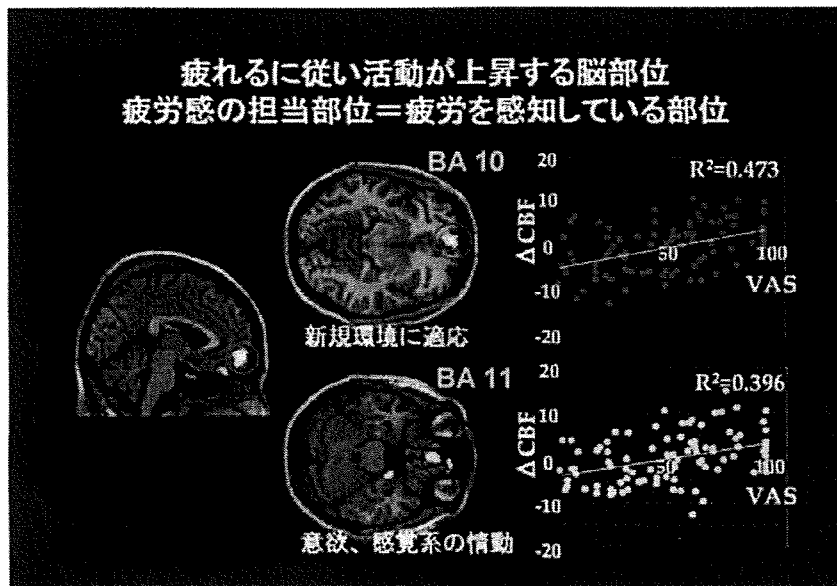
トランスポーターの発現が高率であるかと想像されたが、実際は、前部前帯状回でのセロトニン神経終末の減少によりセロトニントランスポーターの密度も低いと考えられた。このような研究成果は、まさに Genotype の解析だけではだめで、分子イメージングでの実証が必須であることを示しており、ライフサイエンス/医学のパラダイムシフトを意味する。なお、この前帯状回の機能低下は、「緑の香り」などの抗疲労要素で抑えられることも判明した (図 16)²¹⁾。アロマセラピー効果など多数の抗疲労研究が可能である。

発達障害に対する治療効果の 分子イメージング研究

小児自閉症は、広汎性発達障害といわれ、生後発達乳幼児期の社会性・コミュニケーション発達障害により言語・認知能力の発達遅れが悪循環する疾患である。顕著な異常行動も含めて、生後初期のモノアミン系の低形成が推測されてきた。我々は、モノアミン生合成酵素の補酵素

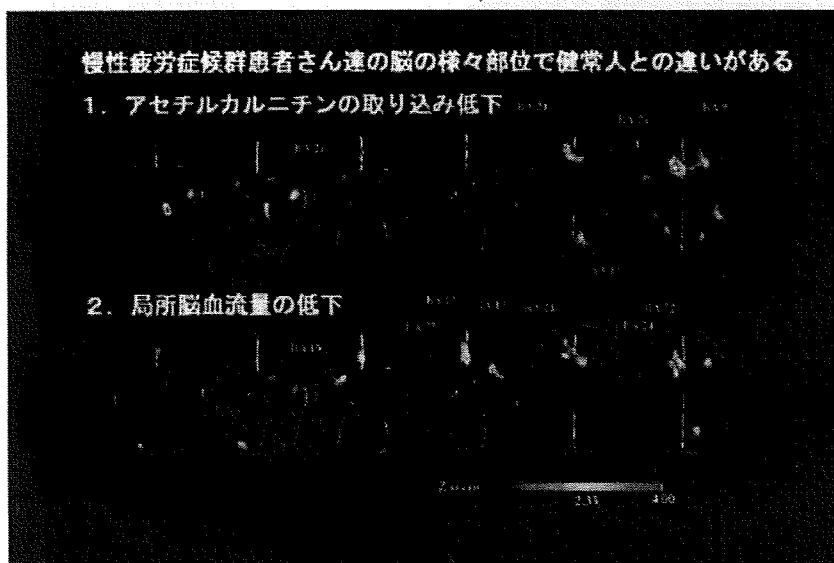
であるテトラヒドロバイオプテリン (BH₄) という生体内物質が、自閉症児の脳脊髄液で低下しており、半数程度の患児に投与効果があることから、この治療効果を PET でドーパミン系をモニターにして検出する研究を開始した。3~7才の患児 6 例でのスウェーデン・ウプサラ大学 PET センターとの共同パイロット研究では、自閉症児のドーパミン系神経終末の脳各部位への張り出しの未発達を示唆する結果を得た²²⁾。さらに 12 例の自閉症児に対し、より長い 6 ヶ月の BH₄ 治療の二重盲検クロスオーバー試験を行った。PET 検査は、0 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月の 3 回行い、それぞれの回において、H₂¹⁵O を用いた脳局所血流量、L-[¹¹C]DOPA を用いたドーパミン生合成・代謝回転速度、N-[¹¹C-メチル]スビペロンを用いたドーパミン D₂ 受容体結合指数を検査した。これらを MRI で撮像した解剖学的画像上に貼り付けて、58 の関心領域 (脳部位) での各値を計算した。3~7 才児の貴重な PET データであり、これまで全くなされたことのない貴重な研究なの

図11 疲れを感じる脳部位



健常被験者 12 名に 2 時間の視覚疲労課題を課し、PET による脳局所血流量を計測しつつ、疲労度を記入させた。疲労感が募るとブロードマン 10 野と 11 野の一部が疲労度に相関して活動が上昇した。疲労感の中核。

図12 慢性疲労症候群におけるアセチルカルニチンの取り込み低下と脳局所血流量の低下



慢性疲労症候群患者と健常者（8名ずつ）の遊離グルタミン酸プールと脳局所血流量は、前頭前野や前帯状回で統計的有意な低下を示した¹⁷⁾。

で、まず、自閉症の様々な症状をスコア化して、脳の様々な部位での上記 3 項目について相関性などを検討した。いわゆる自閉症の重篤度の指標である Childhood Autism Rating Scale (CARS) と有意に相関を示したのは、扁桃体のドーパミン生合成・代謝回転速度で、重篤である患児ほど扁桃体のドーパミン系の低下（未発達）が見られた（図 17）。扁桃体は、自閉症の研究で最も注目を浴びている脳部位で、発達時の情動による次の発達段階への意欲などの起源として捉えられている。

6 ヶ月の BH₄ 治療により、特に、社会性の項目での改善効果が有意に見られた²⁰⁾。BH₄ 治療後の PET の結果をブラシーボ群と比較すると、やはり発達の悪かった前帯状回のドーパミン生合成・代謝回転速度の改善が有意に見られた（図 18A）。また、背外側前頭前野の脳局所血流量の増加も有意な治療効果として見いだされた（図 18B）。これらの結果から判断し、発達段階の自閉症児には扁桃体などのドーパミン入力の異常があり、BH₄ の補充によりこれらのモノアミン系を賦活すると、社会性の発達は