

ペプチド受容体放射性核種療法を拓く放射性医薬品用 ^{177}Lu の加速器製造

[1] 要旨

ホルモン・ペプチドを分泌する細胞にできる神経内分泌腫瘍（NEN）の治療用に、最近放射性同位体(RI)のルテチウム-177 (^{177}Lu) で標識された放射性医薬品「ルタテラ」が承認された。「ルタテラ」は腫瘍部細胞に発現する物質に取込まれるため ^{177}Lu から放出される放射線は腫瘍内部から局所的に照射される。この原理に基づく療法はペプチド受容体放射性核種療法と称され、 ^{177}Lu 等を用いた関連研究・治験試験が急増している。 ^{177}Lu は、現在原子炉(海外)のみで製造されている。加速器でも製造できるが、 ^{177}Lu の品質（核種純度）が未知のため未使用である。本研究では、高品質 ^{177}Lu の製造に不可欠な ^{176}Yb 試料の濃縮度を決定する方法を初めて明らかにし、医療用 ^{177}Lu の加速器製造に見通しを得た。この成果は、国内外の ^{177}Lu を用いた創薬・治験試験研究の展開に大きく資すると期待される。

[2]本文

神経内分泌細胞は人体に広く分布しているためこの細胞に由来する NEN は消化管・膵臓・肺・気管支など全身の臓器にできる（図1）。最近、NEN 治療のためペプチド受容体放射性核種療法に基づく消化管腫瘍の放射性医薬品「ルタテラ」が承認された（2017年欧州、2018年米国、2021年日本）。この療法では、類似の物質からなる二つの医薬品を、それぞれ診断用と治療用の二種類の RI で標識した放射性医薬品を用いる。診断と治療を融合した技術（セラノスティクス）に基づく医療である。 ^{177}Lu は治療用に ^{177}Lu と同族元素で化学的性質が類似しているインジウム-111(^{111}In)が診断用に使用されている。

図1 神経内分泌腫瘍のできる主な臓器

スティーブ・ジョブズ氏（元アップル社 CEO）は膵臓に罹患。希少がんだが、近年の診断技術の向上等により罹患率は増加傾向にある。

「Isotope News No. 750 (2017年4月号)展望“神経内分泌腫瘍の核医学診断と治療—今後の展開—”（高野祥子他著）」



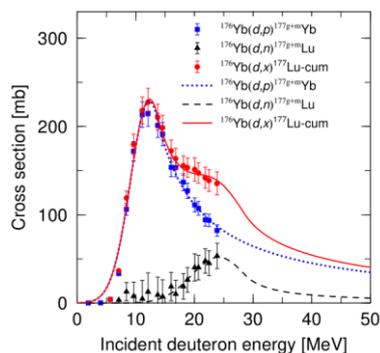
医療用 RI の加速器による製造に取り組む際に留意すべきは、放射性医薬品基準で RI の品質などが規定されている点である。実際、 ^{177}Lu の放射性核種純度は品質として考慮すべき量である。これまで ^{177}Lu の加速器を利用した製造は、様々なビーム（陽子、重陽子、アルファ粒子、電子）を用いて国内外で研究されているが核種純度の研究はない。著者らは、重陽子を濃縮イッテリビウム-176 (^{176}Yb)試料に照射すると高品質 ^{177}Lu の多量製造が可能であることから、この反応に着目した。この反応を利用して、高核種純度の ^{177}Lu を製造するには天然 Yb 中に 13%しか存在しない ^{176}Yb を 100%近くまで濃縮した ^{176}Yb 試料が必須である。しかし、 ^{176}Yb の濃縮度は高くても 95~99%程度であり、 ^{176}Yb 以外の 6 種類の Yb 同位体が混在する。これらの同位体は ^{177}Lu 以外の不純物 RI を生成し、 ^{177}Lu の核種純度を低下させる。不純物 RI の生成量は、濃縮 ^{176}Yb 試料中の Yb 同位体の存在量と重陽子照射時の反応断面積により決まるが、反応断面積は重陽子のエネルギーに依存するため、

適切なエネルギーを選択することで高核種純度の ^{177}Lu を製造できる。ただし、これを行うには、生成 RI 全てについて反応断面積のエネルギー依存性を明らかにする必要があり、これらを実験的に測定することは非常に困難である。

最近、量子科学技術研究開発機構（量研機構）・日本原子力研究開発機構・東北大学・千代田テクノルのメンバーを中心とする研究グループは、加速器を用いて高品質 ^{177}Lu を多量に製造するために不可欠となる情報、重陽子エネルギーと ^{176}Yb の濃縮度、を重陽子と天然 Yb 試料の励起関数の測定データから推定できることに気づき、当該グループによる測定と国内外の測定値を参照することで、適切な重陽子エネルギーと ^{176}Yb の濃縮度を初めて推定して高品質 ^{177}Lu 製造に目途を付けることができた。この成果は、JPSJ の 2022 年 4 月号に掲載された。

重陽子を天然 Yb 試料に照射すると ^{177}Lu を含め 8 核種の Lu 放射性同位体が生成されることが国内外の実験で報告されている。図 2 には ^{177}Lu の励起関数が ^{176}Yb と重陽子の二種類の異なる反応で生成されることが示されている。(実験では天然 Yb 試料が用いられているが、 ^{176}Yb は Yb 試料中で質量数が最も大きい 176 であるため ^{177}Lu は ^{176}Yb 試料のみで生成されると考えることができる)。実験値が、開発した関数で良くフィットされていることからこれらの反応固有の励起関数が求められたことが分かる。

図 2 重陽子を天然 Yb 試料に照射し製造された ^{177}Lu の励起関数。青、黒色は ^{176}Yb 試料と重陽子との二種類の反応で ^{177}Lu が製造されていることを示す。赤色は両者の和である。(当該論文 : Fig. 2)



天然 Yb 試料により生成される 8 核種の励起関数の測定値を同様の関数形を用いフィットすることにより、Yb の全ての同位体による Lu 生成に寄与する個別の励起関数が得られる。その結果、濃縮 ^{176}Yb 試料中の色々な Yb 存在量及び重陽子エネルギーに対して得られる ^{177}Lu の核種純度が計算できる。例えば、 ^{176}Yb 試料の濃縮度が 99.90%あるいは 97.6%の場合には、重陽子エネルギーが 20MeV で 98%以上の核種純度となり、また 15MeV では 99%以上となる高い核種純度の ^{177}Lu が製造されることが示された。

最後に、医療用 RI の製造に重陽子を用いることの特異性を付言しておく。診断用の RI は加速器の陽子が、治療用 RI には原子炉の中性子が利用されている。当該グループは以前より重陽子で生成される二次粒子の中性子（加速器中性子）を様々な試料に照射して診断及び治療用 RI の製造研究を展開している。本研究は、重陽子を直接試料に照射して治療用 ^{177}Lu が製造できることを示したもので、その成果は今後の多様な医療用 RI の製造における重陽子加速器の利用拡大にも資するものと期待される。

原論文（2022 年 3 月 14 日公開済）

[Estimated Isotopic Compositions of Yb in Enriched \$^{176}\text{Yb}\$ for Producing \$^{177}\text{Lu}\$ with High Radionuclide](#)

Purity by $^{176}\text{Yb(d,x)}^{177}\text{Lu}$

Yasuki Nagai, Masako Kawabata, Shintaro Hashimoto, Kazuaki Tsukada, Kazuyuki Hashimoto, Shoji Motoishi, Hideya Saeki, Arata Motomura, Futoshi Minato, and Masatoshi Itoh: J. Phys. Soc. Jpn. **91**, 044201 (2022).

<情報提供：永井泰樹（株式会社千代田テクノロ大洗研究所特別研究員、量子科学技術研究開発機構 QST アソシエート）>