

リレー講座

核医学技術の基礎「ジェネレータの原理と臨床への適用
($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ を中心に)」

中山 守雄 NAKAYAMA Morio

《はじめに》

臨床で使用される放射性医薬品のうち、世界的に最も用いられている放射性同位元素(RI)は、テクネチウム- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で、国土が狭い日本においても、 ^{123}I などのSPECT用核種の利用も目立つものの、昨年度、医療機関に供給されたRIのうち、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤として供給されたものだけでも60%以上を占めている¹⁾。このような、非常に高い普及率を占める最大の要因は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ がジェネレータで産生することができることと、臨床診断に極めて有用な $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 放射性医薬品が開発されたことにほかならない。歴史的に見ると、現在の核医学の礎は、 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータの開発によって築かれたと言っても言い過ぎではない。ここでは、この $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータの過去から未来、そして今後期待されるPET用ジェネレータについても言及する。

《Tcの発見とその性質》

Tcは原子番号43番目にあたる元素で、安定同位体は存在しない。周期表発表以来、多くの研究者がこの元素の発見をめざしたが、最終的に、1937年、イタリアのパレルモ大学のPerrierとSegrèが、バークレーサイクロトロンにおいて重陽子線照射された金属モリブデンから分離することに成功した。人工的に作られた元素としては最初のものであるため、1947年、ギリシャ語のテクニトスにちなんでテクネチウムと名づけられた。

β 崩壊後の原子核は、不安定な状態(励起状態)となるが、通常、励起状態は極めて短時間しか持続しない。ところが、 ^{99}Mo の β 崩壊によって産生された $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の原子核は、励起状態が準安定(metastable)な状態として比較的長く続くため、エネルギー状態が異なることを示すmをつけて区別している。以下に示す $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の特性が、放射

性医薬品に利用できる放射性核種のうちで、最も理想的といわれる所以である。

- (1) 物理学的半減期が6.02時間と短い。
 - (2) γ 線のみを放出する。
 - (3) 放出 γ 線のエネルギーが141keVであるため、精度よく測定でき、被ばく線量が少ない。
- さらに加えて、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は、ジェネレータシステムにより簡便かつ安価に入手できるという大きな利点を有したことが、その普及に大きく貢献した。

《ジェネレータの原理》

比較的半減期の長い親核種の放射壊変によって生成した娘核種が放射性であって、この娘核種の半減期が親核種と較べて十分に短い場合、親核種の量に対応する娘核種が生成され平衡状態(永続平衡あるいは過渡平衡)に達する(図1)。この平衡時に、親核種から娘核種を単離し、娘核種のみを利用するための装置をジェネレータという。

このようなジェネレータの概念が広く認識され

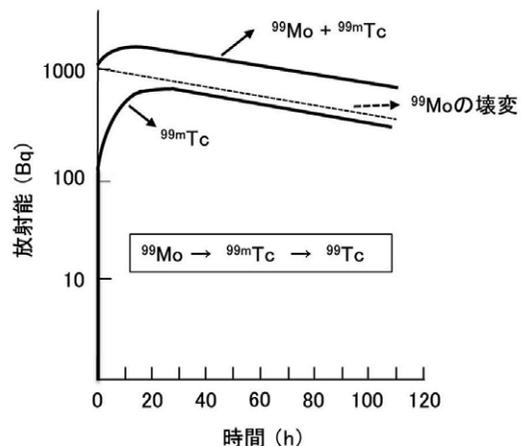


図1 ^{99}Mo と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の過渡平衡

るようになったのは、 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータの開発とその臨床使用が始まってからである。 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータはアメリカのブルックヘブン国立研究所で1960年に開発に成功したとされている。現在、医療用に製造販売されているジェネレータは、原子炉での $^{98}\text{Mo}(n, \gamma)$ 反応または核分裂生成物から分離した半減期66時間の β 壊変核種 ^{99}Mo を、アルミナの柱に、 MoO_4^{2-} の化学形で吸着させ、 ^{99}Mo の β 壊変により発生した半減期6.01時間の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を、生理食塩水を用いて、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ の化学形でアルミナ柱から溶出させる方法がとられている(図2)。アルミナは、 MoO_4^{2-} に対しては強い吸着性を示すが $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ に対しては非常に弱い吸着性しか示さないため $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ のみを分離することができる。この分離操作は、牛の乳を親牛から絞る操作になぞらえてミルキングという。1度ミルキングを行うと、約1日後には、 ^{99}Mo と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は放射平衡に達し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の量は最大になるので、毎日ミルキングを行えば、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を連日入手することができるわけである。

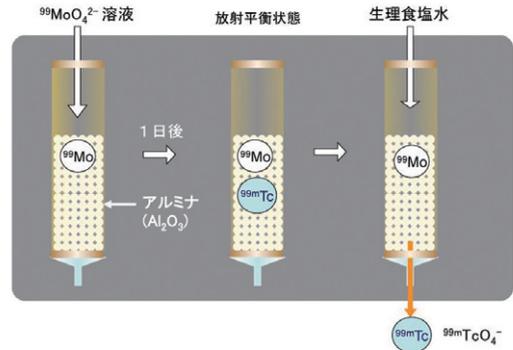


図2 $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータの原理

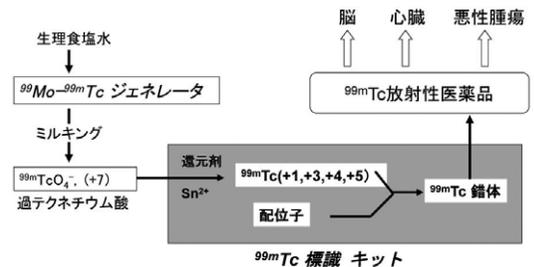


図3 標識キットによる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 放射性医薬品の調製

《 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 放射性医薬品の開発と臨床への応用》

ジェネレータから溶出される $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ は、非常に安定な反応性の低い無機イオンで、それ自身、過テクネチウム酸ナトリウムという放射性医薬品として承認されているが、診断上の用途は極めて限定される。この+7価の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ をいったん低原子価(+5価、+4価、+3価、+1価)に還元すれば、いろいろな配位子と錯体を形成する。得られた錯体は、その性質に基づき、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ とは異なった生体内挙動を示すため、多様な診断に対応することが可能となる。現在、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の還元剤としては、塩化第一スズ(SnCl_2)が最も一般的で、多くの場合、還元剤と適当な配位子とをあらかじめバイアルに入れたcoldキットと呼ばれるものに、ジェネレータから溶出した $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ を注入し振とうするだけで、目的とする $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識放射性医薬品を得ることができる(図3)。その際の安全管理・安全使用のための放射性医薬品取り扱いガイドライン²⁾も最近策定された。また、日本では、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識放射性医薬品を調製後、医療機関に届けられることも多くなったが、国土が広大な国においては、ジェネレータとキットの使用が依然主流となっている。

1971年、Subramanian博士らの開発した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識リン酸化合物は、その骨組織への取り込み具合により骨疾患を診断することができる。その化学的性状や骨への集積機構はいまだ不明な点が多いにもかかわらず、悪性腫瘍の骨転移巣の画像診

断は、一回の検査で全身の骨転移をチェックできる非常に画期的な検査法として $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識放射性医薬品の地位を確立した。本来、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 錯体は、生体にとって異物であるため、排泄臓器である腎臓や胆肝系の機能能診断薬剤としての開発が行われたが、1980年代にはいって、相次いで、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識脳血流、心筋血流測定剤が開発された。脳血流測定剤では、無電荷でコンパクトな脂溶性の高い錯体の中から血液脳関門透過性が比較的良く、脳内に保持される $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 錯体を目標に開発が進められた。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ethyl cysteinatate dimer (ECD)は、脳内滞留性を高めるため、エステラーゼによる代謝分解が容易なエステル基を配位子に導入した化合物である。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDは血液脳関門透過後、脳組織内で膜透過性の低い水溶性化合物に変わり滞留し、脳血流量に比例する画像を得ることができる(図4)。

以上述べたように、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で標識された生理学的イメージング薬剤は創出されたが、 ^{18}F -FDGのような代謝イメージングやレセプターイメージングのための $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識薬剤が、市販されるには至っていない。低分子物質を $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で標識する際には、 ^{18}F や ^{123}I のようなRIとは異なり、かさ高い分子量の配位子を物質内に導入する必要があるため、低分子物質本来の性質と異なった化合物になることが、その開発を困難にする要因の一つとなっている。

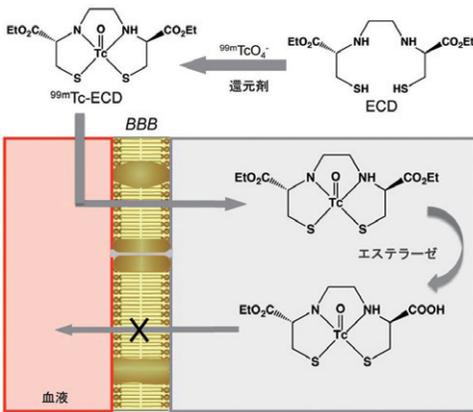


図4 ^{99m}Tc 錯体による局所脳血流量の測定原理

しかし、Kungらは、ドーパミントランスポーターイメージングのための ^{99m}Tc -TRODAT-1を開発し、ヒトにおける線条体の描出に成功している³⁾。これについては、 ^{99m}Tc 錯形成部位を、トロパン(tropane)骨格のトランスポーターへの結合に影響を与えにくい位置に導入することによって達成された例である。

また、 ^{99m}Tc 標識薬剤調製のために、通常、過剰の配位子が加えられており、がん細胞表面等の標的分子への結合を意図した ^{99m}Tc 標識薬剤では、この過剰に存在する非標識配位子が ^{99m}Tc 薬剤の集積を阻害してしまうことになる。しかし、この欠点を克服するための努力も現在続けられている。さらに、 ^{99m}Tc の汎用性の高さを考えれば、今後患者数の急増が予想されるアルツハイマー病診断のためのAβイメージング薬剤への適用が期待される。脳内Aβへの高い結合性、BBBの透過性と迅速な脳からのクリアランスを達成できる新たな骨格の ^{99m}Tc 錯体の開発が期待される場所である。

すでに述べたように、現在もなお、臨床現場で利用される放射性医薬品の大部分は、 ^{99m}Tc 製剤であるため、 ^{99m}Tc の親核種である ^{99}Mo の製造用原子炉のトラブル等に伴って発生した ^{99m}Tc 製剤の供給不足は、非常に深刻な問題となっている。現在、国産化も含め、その安定供給への解決策が模索されている⁴⁾。

《PET用ジェネレータ》

21世紀に入り、日本では、臨床用PETが急速な勢いで普及を遂げたが、多くのPET施設では、 ^{18}F -FDGにのみ依存しているという状況の中で、PET検査においても、サイクロトロン産生核種だけでなく、ジェネレータ産生核種によるPET用薬剤の開発が期待されるようになるのは当然の

表1 PET用ジェネレータで使用される放射性核種の特性⁵⁾

| 親核種 | 親核種半減期 | 娘核種 | 娘核種半減期 |
|------------------|----------|------------------|----------|
| ^{68}Ge | 270.8 日 | ^{68}Ga | 67.629 分 |
| ^{82}Sr | 25.55 日 | ^{82}Rb | 1.273 分 |
| ^{62}Zn | 9.186 時間 | ^{62}Cu | 9.74 分 |

流れといえる。表1には、これまでに報告された臨床応用が期待されるPET用ジェネレータに使用される3組の親核種・娘核種を示す。この中でも、 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータでは、半減期271日の長寿命核種である ^{68}Ge とその電子捕獲崩壊によって産生される半減期68分の短寿命 β^+ 放出核種である ^{68}Ga が、理想的な放射平衡の関係にある。従って、 ^{68}Ge のみを吸着した吸着剤から、 ^{68}Ge の壊変によって生成した ^{68}Ga のみを溶離できれば、簡単な操作で β^+ 放出核種を製造するための、いわゆるジェネレータが完成する。現在市販されているジェネレータでは、 ^{68}Ge の吸着剤としてチタン酸が、 ^{68}Ga のみを溶出させるための溶離剤として、0.1 mol/L塩酸が用いられている。 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータと ^{68}Ga 標識PET用薬剤は表裏一体の関係にあり、 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータが普及するためには、 ^{99m}Tc 標識リン酸化合物のように、臨床上極めて有益な ^{68}Ga 標識放射性薬剤の開発が期待されている。現在、 ^{18}F -FDGの腫瘍診断機能を補完する意味で、 ^{68}Ga -DOTATOC等の薬剤が開発され、製造装置も発売されているが、ジェネレータはキットによる多様な放射性薬剤が製造できることが特徴の一つである。その意味では、PET用ジェネレータは、まだ、その臨床応用の緒に就いた所と言えよう。

参考文献

- 1) 公益社団法人日本アイソトープ協会, 放射線利用統計2013: 41
- 2) 放射性医薬品取り扱いガイドライン(第2版) 2012: 13-17, (URL: <http://www.jsnm.org/guideline/2013-03-23>)
- 3) Kung H F, Kim H-J, Kung M-P. Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT 1. Eur J Nucl Med 1996 ; 23: 1527-1530.
- 4) モリブデン-99/テクネチウム-99mの安定供給のための官民検討会, 「我が国のテクネチウム製剤の安定供給」に向けてのアクションプラン, 第28回原子力委員会資料第2-1号(平成23年7月7日).
- 5) WWW Table of Radioactive Isotopes. (URL: <http://ie.lbl.gov/toi/>)