

α線のリアルタイム検出を目指したα線-光検出器の開発

千葉大学大学院薬学研究院 助教 甘中 健登

1. はじめに

近年、核医学分野において高 LET (linear energy transfer: 線エネルギー付与) 放射線である α 線を放出する核種で標識した薬剤 (α 線放出核種標識薬剤) を用いて治療を行う“標的 α 線治療”が注目されている^[1]。特に、α 線放出核種であるアクチニウム-225 (^{225}Ac) で標識された前立腺が標的薬剤 (^{225}Ac -PSMA) による治療は、β 線放出核種標識薬剤による治療が奏功しなかった事例に対しても強力な治療効果が実証されており^[2]、それを契機に α 線放出核種標識薬剤の開発研究が盛んに行われている。

一般的に放射性薬剤は飛程の長い γ 線や X 線を放射線検出器で検出するが、α 線は極端に飛程が短いので直接検出することは困難であり、実際は崩壊系列内で放出される α 線以外の飛程の長い放射線を代替的に検出する手法や、α 線を光変換して検出するシンチレーション法、感光作用を利用したオートラジオグラフィ法が用いられている^[3, 4]。これらの検出法では、放射性崩壊が定常状態になるまでの待機時間や、シンチレータやイメージングプレートに α 線源にコンタクトさせる煩雑な作業が必要となるため、迅速性と利便性に課題がある。そのため、α 線を簡便にリアルタイムで検出できれば、α 線放出核種標識薬剤の製造や分析の過程で非常に有用なツールになり得ると考えられる。これに対し我々は、有機合成化学実験で汎用される蛍光指示薬であるマンガン活性化ケイ酸亜鉛 (Mn-doped Zn_2SiO_4 : F_{254}) を含有した薄層クロマトグラフィー (TLC; thin-layer chromatography) プレートに付した α 線放

出核種標識薬剤を、高感度カメラにより検出できることを発見し、α 線を簡便に光として捉えられることを見出した (Fig. 1)^[5, 6]。特筆すべきことは、本成果は汎用されるプラスチックシンチレータ (PS) を用いた場合よりも光強度が高く、検出効率に優れていることである。そこで本研究では、 F_{254} を軸とした α 線の光検出技術を高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 等の分離-分析機器に接続可能なフローセル型の α 線-光検出器開発に展開することを最終目標に、α 線の簡便かつリアルタイム検出の達成に向けた基礎的検討を行った。

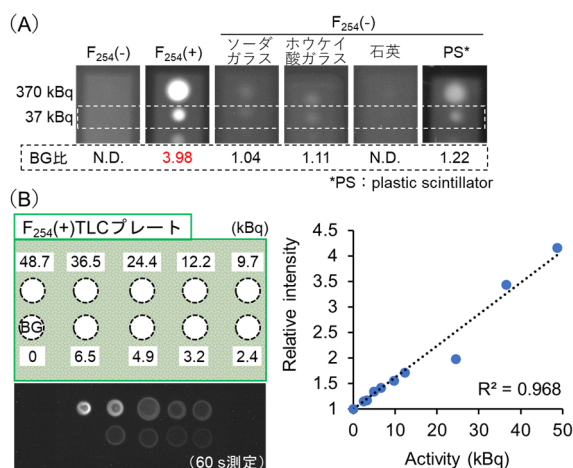


Fig. 1 α線の発光検出画像。(A) F_{254} の有無や種々のガラス板、PSの設置により発光強度が異なる。(B) $\text{F}_{254}(+)$ TLCプレートに塗布したα線の発光強度比の線形性評価。

2. 実験方法

F_{254} 含有 TLC プレートや F_{254} 粉末は Merck 社から購入した。ZnS(Ag)シンチレータや ZnS(Ag)粉末は Elijen 社から購入した。検出器として、高感度カメラ (CS-67) は Bitran 社製、光電子増倍管 (PMT, H16146-110) は浜松ホトニクス社製

のものを利用した。高感度カメラには f/0.95 の Universe 社製のレンズを接続し、筐体温度 0°C、シャッター速度 0.2 ms~300 s の条件で撮像した。PMT は、電圧 700 V、光電面とサンプル間距離 2~10 mm、測定時間 10 s の条件で測定した。 α 線放出核種であるアスタチン-211 (^{211}At) は福島県立医科大学からの郵送により入手し、標識化合物を合成してから使用した。その他、試薬等は和光純薬株式会社や東京化成株式会社、ナカライテスク株式会社、根本特殊化学株式会社から手配し、精製せずにそのまま利用した。

3. 結果・考察

3.1. 光電子増倍管 (PMT) による検出条件検討

これまで高感度カメラの長時間露光により発光検出していた検出器部分をリアルタイム検出に向けて光電子増倍管 (PMT) に変更して評価した。 $F_{254}(+)$ TLC プレートでは $F_{254}(-)$ TLC プレートと比較して、高い検出強度を示した (Fig. 2A, B)。プラスチックシンチレータを置いた際に検出強度が大幅に増大した。一方で、種々のガラスを置いた際の検出強度に大きな変化は見られなかった。これらの結果は高感度カメラを使用した場合と異なる部分もあるが、高感度カメラが長時間露光により積算しながら光検出する一方で、PMT では短時間で検出するという検出法の違いや、 F_{254} やプラスチックシンチレータ、ガラス等光変換材料の光特性の違いが関係していると考えられた。 $T_{254}(+)$ TLC プレートでは、放射能と検出強度の相関がある程度低い放射活性でも見られ、定量的な結果が得られた (Fig. 2C)。しかしながら、 F_{254} の含有割合 (シリカゲルと混合させる際の割合) を変化させた場合、70~80%までは F_{254} の増量とともに検出強度の増大が見られた一方で、100%ではその強度が低下したことから、光の自己吸収や自己遮蔽が示唆され、 α 線を光変換するフロー

セルの設計の際に重要となる知見が得られた (Fig. 2D)。以上の結果より、PMT を用いることで α 線のリアルタイムでの定量検出の実現が示唆された。

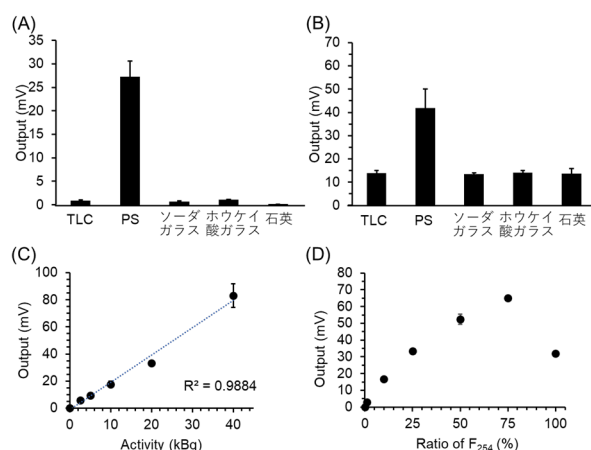


Fig. 2 $F_{254}(-)$ TLC プレート (A) および $F_{254}(+)$ TLC プレート (B) に ^{211}At (10 kBq) を塗布した際の PMT による検出。(C) $F_{254}(+)$ TLC プレートに ^{211}At (0~40 kBq) を塗布した際の PMT 検出の線形性評価。(D) F_{254} 含有量が PMT 検出に及ぼす影響評価。

3.2. F_{254} と既報の α 線光変換材料 (ZnS (Ag)) との性能比較

α 線の光変換材料としての性能比較に、 F_{254} と α 線検出で使用されている ZnS(Ag) シートを用いて比較を行った。 $F_{254}(\pm)$ TLC プレートに各放射活性の ^{211}At 溶液をスポットし、 α 線用プラスチックシンチレータや ZnS(Ag) シートをプレート上に設置し、60 s 間高感度カメラによる撮像を行った。その結果、これまでの検討通り $F_{254}(+)$ TLC プレートでは S/N : 3.26 となり、 $F_{254}(-)$ TLC + α 線用プラスチックシンチレータを設置した場合の S/N : 1.97 よりも高く、 F_{254} が α 線用プラスチックシンチレータよりも有用であることが確認された。一方で、ZnS(Ag) シートを設置した場合、S/N : 8.59 となり、本検討の中では、最も検出効率が高いことが示された (Fig.

3C)。

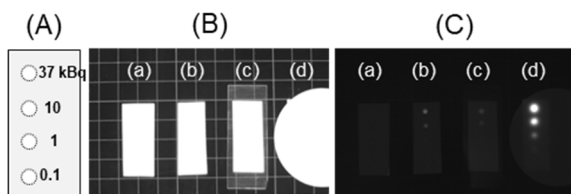


Fig. 3 ^{211}At 由来の α 線検出 (A) 放射活性イラスト (B) 明視野画像 (C) 発光画像 (シャッター速度 60 s))。プレートはそれぞれ (a) $\text{F}_{254}(-)$ TLC プレート、(b) $\text{F}_{254}(+)$ TLC プレート、(c) $\text{F}_{254}(-)$ TLC プレート + α 線用プラスチックシンチレータ (d) $\text{F}_{254}(-)$ TLC プレート + $\text{ZnS}(\text{Ag})$ シート。

一方で、 F_{254} と $\text{ZnS}(\text{Ag})$ の酸に対する安定性について PMT を検出器として評価した結果、0.1% トリフルオロ酢酸 (TFA) 添加水溶液に 1 週間付した後の F_{254} 原末と $\text{ZnS}(\text{Ag})$ 原末では、水に 1 週間付した場合と比較して、 F_{254} では検出強度に大きな差は見られなかったものの、 $\text{ZnS}(\text{Ag})$ では検出強度が著しく低下した (Fig. 4)。データシート上では、いずれの物質も酸には耐性が低いとの記載があるが、 F_{254} では 0.1%TFA 程度の溶媒条件では大きな変化は見られず、本検出技術を基盤とした装置開発に向けた応用性の高さを有すると判断し、 F_{254} を利用した開発研究を進めることとした。

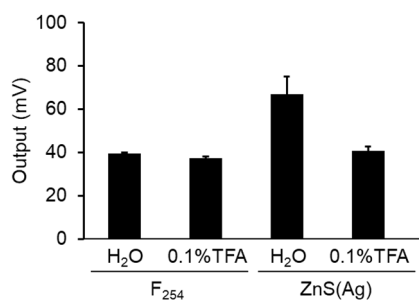


Fig. 4 F_{254} と $\text{ZnS}(\text{Ag})$ を用いた α 線検出における 0.1%TFA 添加溶媒の影響評価

3.3. クロマトグラフ装置用のフローセル型 α 線リアルタイム検出器の試作と有用性評価

これまでの検討結果を踏まえ、 α 線を光変換可能なフローセルの試作と、実際に ^{211}At 標識薬剤を流したリアルタイム検出を実施した。本検討では、フローセルの設計に際し、 F_{254} 原末だけをチューブに充填させた場合では、 α 線の光検出効率の低下と、細かい粒子による溶媒溶出時の高い圧力がかかることが懸念されたため、ガラスに F_{254} を混練させたものをチューブに充填させることとした。 F_{254} 原末を混練したガラス棒をガラス細工により作製し (Fig. 5A)、シリコンチューブにそのまま詰めたものと (Fig. 5B 上)、乳鉢でビーズ状に加工した後に詰めたものを作製した (Fig. 5B 下)。 F_{254} 混練ガラスを含むチューブを PMT の光電面に設置し、 ^{211}At 標識薬剤を流した (Fig. 5C)。

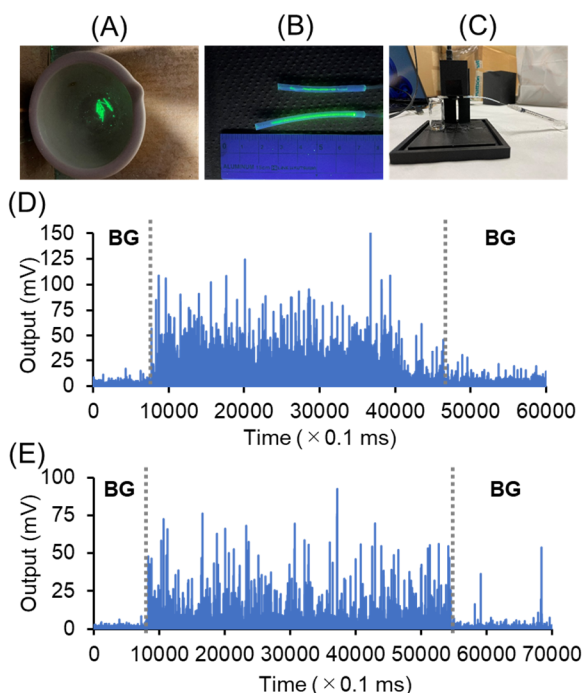


Fig. 5 F_{254} 混練ガラスを用いたフローセル型リアルタイム α 線検出器の試作方法 (A、B、C) と ^{211}At 標識薬剤を実際に流した際の検出結果 (D (棒状ガラス充填ループ)、E (ビーズ状ガラス充填ループ))。BG : Back ground。

その結果、棒状およびビーズ状に加工した F₂₅₄ 混練ガラスを詰めて作製したいずれのフローセル型チューブの場合においても、²¹¹At 標識薬剤が流れている間の検出値がその前後の検出値と比較して高値を示したことから、 α 線をフローかつリアルタイムで検出することに成功した (Fig. 5D, E)。なお、注入した ²¹¹At 標識薬剤の放射活性は 95% 以上回収できていたことから、使用した薬剤に関しては F₂₅₄ やガラスへの吸着は大きくないことが確認された。

4. 結論

本研究では、飛程の短い α 線を有機合成化学分野で汎用される TLC プレートに含まれる蛍光指示薬 (F₂₅₄) を利用し、簡便かつ効率的な光検出技術を開発し、分析機器への応用を試みた。特に、 α 線放出核種標識薬剤のフローかつリアルタイム検出に成功した成果は、これまで時間や作業を必要とした検出技術とは一線を画するものであり、今後の α 線放出核種標識薬剤の開発研究や臨床応用を加速化する分析技術開発に寄与するものと考えられる。今後は、本研究で得られた基礎的成果を基に社会実装を目指し、さらに定量性や利便性を向上させた分析機器として利用できるよう評価していく予定である。

5. 参考文献

- [1] Bodei L., *et al.*, Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **19**, (2022), 534-550.
- [2] Kratochwil C., *et al.*, ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, *J. Nucl. Med.*, **57**, (2016), 1941-1944.

- [3] Kelly JM., *et al.*, A suitable time point for quantifying the radiochemical purity of ²²⁵Ac-labeled radiopharmaceuticals, *EJNMMI Radiopharm. Chem.*, **6**, (2021), 38.
- [4] Segawa M., *et al.*, Analytical method for the determination of ²¹¹At using an α -scintillation camera system and thin-layer chromatography, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **326**, (2020), 773-778.
- [5] 特願 2023-078147「放射性物質の検出装置」
上原知也、鈴木博元、甘中健登、岩井亮.
- [6] 特願 2023-068169「放射性物質の検出装置」
上原知也、鈴木博元、甘中健登、岩井亮.

6. 本研究にかかわる成果発表等

- ・ PCT/JP2024/015621「放射性物質の検出装置」
上原知也、鈴木博元、甘中健登、岩井亮.
- ・ 甘中健登、鈴木博元、高橋和弘、上原知也、短飛程放射線の簡便かつ高効率な光検出技術の開発に向けた基礎的評価、第 6 回日本核医学会分科会放射性薬品科学研究会／第 22 回放射性医薬品・画像診断薬研究会、千葉、2023 年 9 月.
- ・ 甘中健登、鈴木博元、高橋和弘、上原知也、簡便かつ高効率な α 線放出核種標識薬剤の分析法の開発、第 63 回日本核医学会総会、大阪、2023 年 11 月.
- ・ 甘中健登、鈴木博元、高橋和弘、上原知也、短飛程放射線の簡便な光検出を目指した基礎的評価、第 71 回応用物理学会春季学術講演会、東京、2024 年 3 月.
- ・ 甘中健登、鈴木博元、高橋和弘、上原知也、短飛程放射線である α 線・ β^+ 線の簡便な光イメージング法の開発、第 18 回日本分子イメージング学会学術集会、東京、2024 年 5 月.
- ・ Kento Kannaka, Hiroyuki Suzuki, Kazuhiro

Takahashi, Tomoya Uehara, TLC plates containing fluorescent indicators are useful for analysis of alpha-particles and beta⁺-rays, 7th Asia-Pacific Symposium on Radiochemistry 2025 (APSORC2025), 松江, 2025 年 9 月.

・ 甘中健登, 石原悠悟, 軍司昌秀, 松本恵子, 鈴木博元, 高橋和弘, 上原知也, α 線のリアルタイム光検出器の開発を目的とした基礎的検討, 日本薬学会第 146 年会, 大阪, 2026 年 3 月.

7. 謝辞

本研究は、公益財団法人島津科学技術振興財団の研究開発助成の支援の下で実施されました。この場を借りて心より御礼申し上げます。また本研究の実施にあたり、PMT による検出に関してご相談させていただきました島津製作所 松本恵子氏、石原悠悟氏、軍司昌秀氏に感謝申し上げます。