

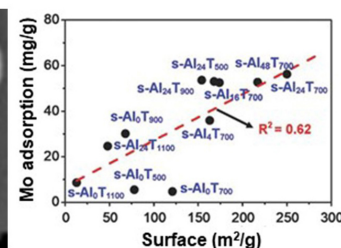
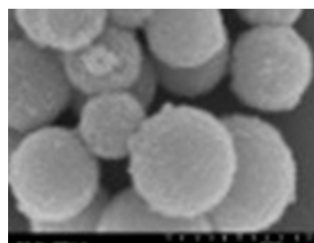
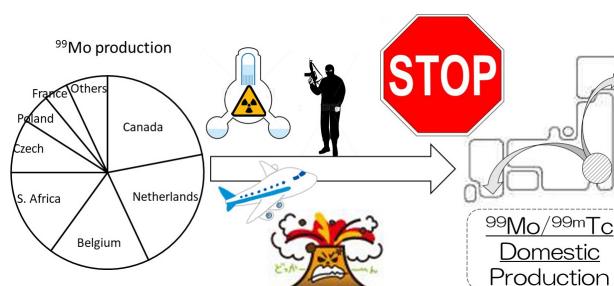
Accounts of Materials & Surface Research

Development of alumina absorbent applying mesoporous processing for domestic production of $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$

Nobuyoshi Fukumitsu*

Department of Radiation Oncology, Kobe Proton Center
1-6-8, Minatojima-Minamimachi, Kobe, 650-0047, Japan
fukumitsun@yahoo.co.jp

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ is a radiotracer which is most often used in medicine. It is available in medical examination for cancer, stroke, cerebral infarction and other various disease. ^{99}Mo which is raw material parent nuclide is imported from some foreign countries. Thus, various overseas circumstances sometimes interrupt the stable supply of ^{99}Mo . It is very important whether domestic production of $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ can be accomplished for stable radioisotope demand in near future. Development of absorbent with higher absorption capacity is expected. I and co-operative researchers have tried to produce some absorbent using mesoporous processing to alumina which is an existing absorbent, such as alumina-embedded mesoporous silica, alumina nanosphere, and alumina-titania composite. I introduce the alumina absorbent applying mesoporous processing for medical use we have developed so far.



Keyword: alumina, $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, absorbent, mesoporous

Nobuyoshi Fukumitsu graduated Shinshu University in 1993. He has worked in Teikyo University, Jikei University School of Medicine, University of Tsukuba as a medical doctor and received PhD (Medicine) in 2004 from Jikei University School of Medicine. He moved to Kobe Proton Center in 2018 and has worked as a deputy director. His speciality is proton beam therapy, which is one of the radiation therapy for cancer treatment. His subspeciality is nuclear medicine. He received Research Award in Chiba Nuclear Medicine Association in 2002, Research Award in Japanese Nuclear Medicine Association in 2003, and University of Tsukuba Medical and Medical Faculty Achievement Evaluation Award in 2015. He has studied mesoporous alumina for medical use since 2014.



$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 国産化を目的にメソポーラス加工を応用したアルミナ吸着材の開発

福光延吉

神戸陽子線センター放射線治療科

1.はじめに

核医学検査とは、特定の臓器や組織に集まりやすい性質を持った放射性医薬品を使ってそこから放出される放射線(ガンマ線)をカメラで画像化することにより体内の様子を調べる検査である。アイトープ検査またはRI検査とも呼ばれ、臨床の現場では Computed tomography や Magnetic Resonance imaging と並んで極めて重要な画像検査である。2018年の第8回全国核医学診療実態調査報告書によると、臨床で使用されている放射性核種のうち、テクネチウム- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ が約4割を占めている¹⁾。最も多く使用されているのは骨転移の診断で、次に虚血性心疾患の診断である。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ はがん、脳卒中、心筋梗塞といった成人3大疾患の診断はもとより、消化管出血や肺塞栓症などの緊急検査や認知症の診断にも使用されており、核医学診療において必要不可欠な放射性核種である。その $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の原料となるモリブデン-99(^{99}Mo)をわが国では100%輸入に依存している。 ^{99}Mo の使用量は、米国(44%)、欧州(22%)に次いで第3位(14%)である。 ^{99}Mo は通常ウラン-235(^{235}U)の核分裂で得られるが、半減期66時間の ^{99}Mo を航空輸送する間に減衰することを考えると、近隣の国から輸入することが望ましい。しかし、その要求に対応可能な原子炉は極めて少ないのが現状である。そのため、海外諸事情により $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の供給が途絶えるといった深刻な事象を何度か経験した。記憶に新しいところでは、アメリカ同時多発テロ事件による空路閉鎖(2001年)、カナダの原子炉トラブルに伴う停止(2009年)、アイスランドの火山噴火による空路障害

(2010年)などがある。また、全世界的に高濃縮から低濃縮ウランへの転換が図られており、高濃縮ウランの核分裂を利用して製造される ^{99}Mo の民生利用は削減または廃止されていくことになる。

このような背景から、原子力委員会の報告書「原子力政策大綱に示している放射線利用に関する取組の基本的な考え方に関する評価」において、関係行政機関が、産業界・研究開発機関等の関係機関と緊密に連携・協力しつつ、国としての対応について検討を進めていくことが必要であるとの提言がなされ²⁾、2011年7月に提出された「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ログラム」において、 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ の安定供給に向けた国産化方策の概要が示された³⁾。その中で、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 国産化の方法として、研究用原子炉、発電用原子炉、大型および中小型加速器を用いた製造法や活性炭を用いた抽出・濃縮法などが候補として挙げられた。しかし、その後も2018年のオランダの原子炉トラブルによる供給停止、2020年の新型コロナウイルス世界的流行による輸送ルート減便など、抜本的解決に至っていないのが現状である。

現在、輸入して使用されている ^{99}Mo は、先述したように海外の原子炉で ^{235}U の核分裂から製造されている(核分裂法)。一方、天然Moをターゲットとして中性子を照射することで ^{99}Mo を製造することが技術的に可能である(放射化法)。核分裂法では、 ^{235}U の核分裂生成物から得られる ^{99}Mo を分離、精製するので、370 TBq/g-Moという高い比放射能が得られる。それに対して、放射化法では、 ^{99}Mo 以外に様々な

放射化されたMoや放射化されずに残った天然Moと化学的に分離することが不可能で、高い非放射能の⁹⁹Moが得られない。方法によっても異なるが、放射化法で得られる⁹⁹Moの比放射能は37-74 GBq/g-Mo程度と核分裂法と比べて、 10^{-4} オーダーくらいの低さが指摘されている。

輸入された⁹⁹Moは放射線医薬品メーカー内で2つに大別される。一つは、放射線医薬品メーカーで^{99m}Tc注射液製剤として各医療機関に出荷される。もう一つは⁹⁹Mo/^{99m}Tcジェネレータ用として各医療機関に出荷され、医療機関で⁹⁹Mo/^{99m}Tcジェネレータより^{99m}Tcを抽出する。⁹⁹Mo/^{99m}Tcジェネレータを使って必要量の^{99m}Tcを得るには、大量の⁹⁹Moをミルクキング時に吸着させる必要があり、⁹⁹Mo吸着材の性能を向上させることが必須となる。また、安全性の観点から既存の吸着材の組成をできるだけ変えずに吸着能をあげることが理想的である。

本稿では、⁹⁹Mo/^{99m}Tcジェネレータ用の⁹⁹Mo吸着材開発の現状について概説する。

2. 既存の吸着材

最初に、現在使用されている吸着材について述べる。現在、吸着材と使用されている物質はアルミナ(Al_2O_3)である(図1)。⁹⁹Mo/^{99m}Tcジェネレータでは、造粒した水酸化アルミニウムを500-800°C程度で焙焼・脱水した多孔質の粒子である活性アルミナ($\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$)がカラム内に充填して使用されている。 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ の成分は酸化アルミニウムで、0.001-0.1 μm の細孔(容積は0.4-1 m^2/g)が内部に発達した γ 型の結晶構造で、比表面積は120-350 m^2/g 程度である。 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ は、化学的には吸着元素に対し選択性があり、極性の高い物質を優先的に吸着する。 Al_2O_3 1gあたりの⁹⁹Mo吸着量は2-20mg程度である。飽和に達したら、酸またはアルカリ溶液で再生することが可能である。 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ は吸着機能とイオン交換機能を有することから、^{99m}Tcの抽出及び⁹⁹Mo等の除去が可能である。

3. 新たに研究開発されている吸着材

韓国のLeeらは、 Al_2O_3 を硫酸で表面処理することにより Al_2O_3 の高性能化を行った(synthetic Al_2O_3)⁴⁾。synthetic Al_2O_3 は、細孔(容積は0.22 cm^2/g)を有し、比表面積は69 m^2/g 程度である。⁹⁹Mo/^{99m}Tcの同族元素であるタングステン/レニウム(¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re)を用いて行った吸着能評価ではsynthetic Al_2O_3 1gあたりの¹⁸⁸W吸着能は約500mgで、通液後の¹⁸⁸R溶離率は70-90%程度であった。¹⁸⁸Wはイオン交換機能で吸着材表面に吸着され、その際に WO_4^- の形で存在していたWが硫酸成分と置き換わることを明らかにした。また、¹⁸⁸W吸着能は表面処理に顕著に依存することも示された。通液後の純度は、ペーパークロマトグラフィと薄層クロマトグラフィで放射能純度を測定した結果、¹⁸⁸Re以外の物質は存在しないことを明らかにした。

インドのChakravartyらは、硝酸アルミニウムと炭酸アンモニウムの固相反応により、ナノ結晶 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ を得た⁵⁾。ナノ結晶 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ は、5-6 nmのナノ粒子の凝集体で径が23 μm 程度、比表面積は250 m^2/g 程度である。酸、アルカリに対して最大2Mまでは不溶性と化学的な安定度が高い。⁹⁹Mo吸着能はpHに依存しておりpH3で最も吸着効率がよく、ナノ結晶 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 1gあたりの⁹⁹Mo吸着量は、静的状態で205mg、動的状態で150mgであった。通液後の^{99m}Tc溶離率は約85%であった。通液後の純度は、^{99m}Tc溶液中の⁹⁹Moの混在は $10^{-3}\%$ のオーダーで、Al濃度0.1mg/L以下と不純物は無視できる範囲で高純度の溶液が得られた。

しかし、いずれの方法も合成方法の詳細な記述に乏しく、その後も実用化に至っていないことから、その再現性などに不明な点が多いのが実情である。

Al_2O_3 を材料として用いない研究もいくつか存在する。日本の長谷川らは、高分子ジルコニウム化合物(Polyzirconium Compound:PZC)を開

発した⁶⁾。PZCはジルコニウム(Zr)、酸素、塩素を主成分とした高分子体である(図3)。高分子中に含まれるアルコキシ基や有機配位子が加水分解され、Zr原子には化学的に不安定な水酸基が生成する。その近傍に $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ イオンが存在すると直ちに化学反応が起こり、Zr-O-Mo結合を生成することで ^{99}Mo 吸着のメカニズムとなる。吸着した ^{99}Mo は、 β^- 崩壊して $^{99\text{m}}\text{Tc}$ となる。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶離反応は化学的に結合した ^{99}Mo が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ に転換することにより、一価の過テクネチウム酸イオン($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$)になり易い構造であるため結合が弱くなり、生理食塩水で容易に溶離されると考えられている。PZC 1gあたりの ^{99}Mo 吸着量は200-250 mg程度であり、通液後の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶離率は65-97%であった。通液後の純度は、不純物としてZr 0.002-0.0012 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ 未満、Al 0.1-0.2 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ と報告している⁷⁾。

アメリカのHasanらは、キチンをアルカリ処理して得られる高分子化合物キトサンを基体として架橋キトサン誘導体を合成することで、吸着特性を飛躍的に向上した吸着剤(Micro-porous composite material: MPCM)を開発した⁸⁾。MPCMは細孔(容積は0.012 cm^3/g)を有し、比表面積は15 m^2/g 程度である。MPCMは、1gあたりの ^{99}Mo 吸着量が700mg程度であり、通液後の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 溶離率は80%以上であった。通液後の純度は、不純物として $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 1 mCiあたり ^{99}Mo 0.15 μCi 未満、Al 10 mg/L未満であった。また、キトサンを基体としているため人体への影響も少なく、 γ 線照射試験により500 kGyまでの積算線量で安定であることが確認された。

4. メソポーラス加工を用いた研究開発

われわれは、 Al_2O_3 を材料として吸着能の高い吸着材の開発に取り組んでいる。 Al_2O_3 を材料としている理由は、既存の吸着材と同じ組成のもので安全性を担保するためである。理想的な吸着材は1. 表面積が大きい 2. 形状にばらつきが少なく強度が安定している 3. 十分量の

試料が得られる 4. 作業が簡便で合成の再現性が高いと考えている。我々が最初に取り組んだものはメソポーラスアルミナ粒子の合成である。界面活性剤を使った鋳型を焼成して多数の細孔(メソポーラスアルミナ)を有するアルミナ粒子を合成した。焼成温度に依存して吸着能に変化があることが明らかになった。しかし、結晶構造の維持が難しいこと、合成手技が煩雑で再現性に乏しいことが課題として挙げられた。

次に取り組んだのがメソポーラスシリカアルミナ複合体である。アルミニウム n -ブトキシドを塩酸、酢酸中に溶解させ、メソポーラスシリカ粉末と混ぜわせ、40 $^\circ\text{C}$ で24時間攪拌した。溶解液の量、焼成温度を多段階で変化させることで複数の条件下でのメソポーラスシリカアルミナ複合体を合成した⁹⁾(図1)。得られたメソポーラスシリカアルミナ複合体に対して、X線解析と透過型顕微鏡による表面構造、バッチ法によるMo吸着能を評価した。その結果、表に示すようにAl/Siモル比、焼成温度、pHにより表面構造やMo吸着能が変化することが明らかになった。その中で、Al/Siモル比0.6、焼成温度750 $^\circ\text{C}$ 、pH3の条件で最もMo吸着能が高く、1gあたりのMo吸着能は16.8mgであった(表1)。

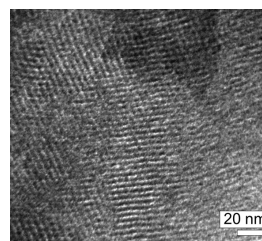


Figure 1. Scanning electron microscopy (SEM) image of alumina-embedded mesoporous silica

Sample	Surface area (m^2/g)	Average pore size (nm)	Total pore volume (cm^3/g)	Mo adsorption capacity (mg/g)
$\text{Al}_x\text{-MPS}$	1020	5.4	1.1	3.5, 0.2 (pH 3, 7)
$\text{Al}_{0.6}\text{-MPS}_{900}$	420	3.7	0.4	11.7, 4.2 (pH 3, 7)
$\text{Al}_{0.6}\text{-MPS}_{750}$	460	3.3	0.5	16.8, 5.8 (pH 3, 7)
$\text{Al}_{0.6}\text{-MPS}_{900}$	170	2.3	0.2	10.0, 2.2 (pH 3, 7)
$\text{Al}_{0.6}\text{-MPS}_{1050}$	21	3.3	0.1	3.6, 0.7 (pH 3, 7)
$\text{Al}_{0.5}\text{-MPS}_{750}$	500	3.3	0.5	14.2 (pH 3)
$\text{Al}_{0.3}\text{-MPS}_{750}$	520	3.3	0.5	12.9 (pH 3)
$\text{Al}_{0.1}\text{-MPS}_{750}$	680	3.7	0.7	5.5 (pH 3)

Table 1. Summarized data of alumina-embedded mesoporous silica
 $\text{Al}_x\text{-MPS}_y$: x; molar ratio of Al/Si, y; calcination temperature

鋳型を使った合成法の場合、焼成の際の重量の損失が大きく十分量の試料の作成が困難なことが多く、鋳型を使わないメソポーラスアルミナの合成にも着手した。まず、 $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ とグリセロールの反応で滑らかな表面を持つグリセリン酸アルミニウムナノスフェアを合成した。次にこのナノスフェアを水-エタノール処理を行った。水-エタノール処理では攪拌時間、焼成時間を多段階に変更し、複数の条件下でのナノスフェアを合成した¹⁰⁾(図2)。同様に表面構造とMo吸着能を評価した。その結果、焼成温度が上がるほど表面構造は粗造になるが900°Cを超えると粒子としての構造を保てなくなった。処理時間24時間、焼成温度700°Cの条件下で最もMo吸着能が高く、1gあたりのMo吸着能は56.2mgであった(表2)。

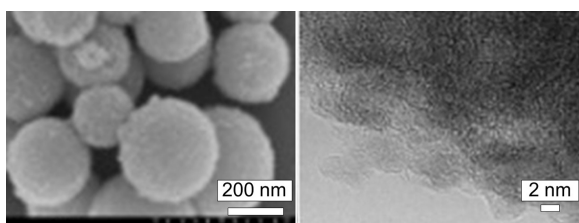


Figure 2. SEM image of mesoporous alumina nanosphere

Sample	Surface area (m ² /g)	Average pore size (nm)	Total pore volume (cm ³ /g)	Mo adsorption capacity (mg/g)
Al ₀ T ₅₀₀	78	1.7	0.1	5.5
Al ₀ T ₇₀₀	120	1.7	0.1	4.7
Al ₀ T ₉₀₀	68	2.6	0.1	30.6
Al ₀ T ₁₁₀₀	13	1.6	0.1	8.6
Al ₂₄ T ₅₀₀	168	1.8	0.4	53.0
Al ₂₄ T ₇₀₀	251	6.2	1.0	56.2
Al ₂₄ T ₉₀₀	154	7.6	0.6	53.6
Al ₂₄ T ₁₁₀₀	48	1.6	0.1	24.6
Al ₁₆ T ₇₀₀	163	4.2	0.5	35.9
Al ₁₆ T ₉₀₀	174	7.1	1.5	52.5
Al ₁₆ T ₇₀₀	217	12.0	1.0	52.7

さらに、チタンなどのいくつかの金属には吸着能を高める働きがあることに着目し、少量の金属を混入させて吸着能の向上を試みた。 $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ とD-アラニン水を水、エチレングリコール混合液中に溶解し、電気オーブンで16時間、180°Cで加熱した。エタノールで洗浄後、2

Table 2. Summarized data of mesoporous alumina nanosphere

Al_xT_y: x; treatment hours, y; calcination temperature

時間、温度700°Cで焼成し、チタンイソプロポキシドをエタノールに溶解し多溶液に加えた。再び16時間、180°Cで加熱し、水-エタノール処理を2時間行った。遠心分離後乾燥させ、チタンコーティングアルミナ粉末を合成した¹¹⁾(図3)。複数の条件下でのチタンコーティングアルミナ粉末を合成し、同様に表面構造とMo吸着能を評価した。その結果、5% TiO₂でコーティングした条件下で最も表面積が大きく、1gあたりのMo吸

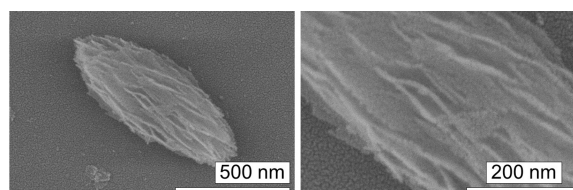


Figure 3. SEM image of mesoporous alumina-titania composite

Sample	Surface area (m ² /g)	Average pore size (nm)	Total pore volume (cm ³ /g)	Mo adsorption capacity (mg/g)
Al ₂ O ₃ -Ti 2.5%	603	3.1	0.5	39.0
Al ₂ O ₃ -Ti 5%	982	4.4	1.1	44.5
Al ₂ O ₃ -Ti 10%	211	4.2	0.2	40.5

Table 3. Summarized data of mesoporous alumina-titania composite

Al₂O₃-Ti x%: x; molar ratio of Al/Ti

着能は44.5mgであった(表3)。

今まで複数のメソポーラス加工を応用したアルミナ吸着材の開発を行ってきた。Mo吸着量が細孔容積や表面積が増すにつれて上がることは確かだが必ずしも比例的に上昇するわけではない。露出するアルミナ表面の結晶面や水酸基の密度など各種パラメータが関係するため、一概にMo吸着量が細孔容積や表面積に比例的であるとは言えない。今後の詳細な研究が必要であろう。

5. 今後の展望

2011年7月に提出された「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ログラム」から約10年が経過し、国内のいくつかの施設では⁹⁹Mo/^{99m}Tc国産化に向けての様々な方法でプロジェクトが進められている。いずれの

方法を用いた開発でも⁹⁹Mo吸着材の開発は⁹⁹Mo/^{99m}Tc国産化に向けて避けて通れない重要な課題である。今後も研究開発を続けていく予定である。

参考文献

- 1) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会 全国核医学診療実態調査専門委員会, *RADIOISOTOPES*, **2018**, 67, 339-387.
- 2) 原子力委員会. 原子力政策大綱に示している放射線利用に関する取組の基本的な考え方に関する評価, **2010**.
- 3) 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ログラム, **2011**.
- 4) JS. Lee, JS. Lee, UJ, Park, KJ, Son, HS. Han, *Appl Radiat Isot.*, **2009**, 67, 1162-1166.
- 5) R. Chakravarty, R. Ram, A. Dash, MRA. Pillai, *Nucl Med Biol*, **2012**, 39, 916-922.
- 6) 長谷川 良雄, 西野 瑞香, 石川 幸治, 蓼沼 克嘉, 棚瀬 正和, 黒澤 清行, *日本化学会誌*, **1999**, 12, 805-811.
- 7) 木村 明博, 出雲 寛互, 土谷 邦彦, 堀 直彦, 石原 正博, V. Bannykh, N. Gluschenko, Y. Chakrova, P. Chakrov, *JAEA-Testing*, **2010-002**. 20 pages.
- 8) S. Hasan, *US Patent* **2012**; PCC/US2012/029629.
- 9) I. Saptiama, YV. Kaneti, H.Oveisi, Y.Suzuki, K.Tsuchiya, K.Takai, T.Sakae, S.Pradhan, SA.Hossain Md, N.Fukumitsu, K.Ariga, Y.Yamauchi, Molybdenum adsorption properties of alumina-embedded mesoporous silica for medical radioisotope production, *Bull Chem Soc Jpn*, **2018**, 91, 195-200.
- 10) I. Saptiama, YV. Kaneti, Y. Suzuki, K. Tsuchiya, N. Fukumitsu, T. Sakae, J. Kim, YM. Kang, K. Ariga, Y. Yamauchi, Template-free fabrication of mesoporous alumina nanospheres

using post-synthesis water-ethanol treatment of monodispersed aluminium glycerate nanospheres for molybdenum adsorption, *Small*, **2018**, 14, e1800474.

- 11) DP, Benu, J. Earnshaw, A. Ashok, K. Tsuchiya, I. Saptiama, B. Yulianto, V. Suendo, RR. Mukti, N. Fukumitsu, K. Ariga, YV. Kaneti, Y. Yamauchi, Mesoporous alumina-titania composites with enhanced molybdenum adsorption towards medical radioisotope production, *Bull Chem Soc Jpn*, **2021**, 94, 502-507.