

放射化学基礎 3

25年国家試験

解答 5

目的とする放射性核種を溶液に残し、
不要な放射性核種を沈殿させるのはどれか。

1. 担 体

4. 保持担体

2. 共沈剤

5. スカベンジャ

3. 補集剤

照射試料液体中に複数の RI が存在する場合、

1. 分離したい RI を沈殿抽出するための担体を **捕集剤(共沈剤、collector)** という。
2. 分離したい RI を試料液体中に保持するための担体を **保持担体(hold back carrier)** という。
3. 分離したい RI **以外**を沈殿抽出するための担体を **スカベンジャー(scavenger)** という。

scavenger【名】

- 1 腐肉を食べる動物, 清掃動物
- 2 市街清掃員, ごみ集め人 (cleaner, sweeper).
- 3 〔化〕不純物除去剤.

標識化合物と合成法の組合せで正しいのはどれか。2つ選べ。

1. ^3H 標識化合物 ————— グルニヤール反応
2. ^{14}C 標識化合物 ————— 生合成法
3. ^{18}F 標識化合物 ————— 間接標識法
4. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物 ————— クロラミン T 法
5. ^{125}I 標識化合物 ————— ボルトンハンター法

RI標識化合物(トレーサ tracer)の合成

RI をトレーサ（目印）として無機化合物や有機化合物に組み込む作業。

組み込むトレーサはごく微量なので、化学反応や生体内反応を乱すことなく、高感度で目的とする物質の移動、代謝、反応の観察を可能にする。

医学、薬学、生物学、工学、農学などの分野で広く利用されている技術。

標識化合物 (labeled compound)

としての必要条件

1. 標識されていない化合物と同じ挙動。
2. RI が化合物から外れないこと。
3. 測定が容易な放射能を出す。

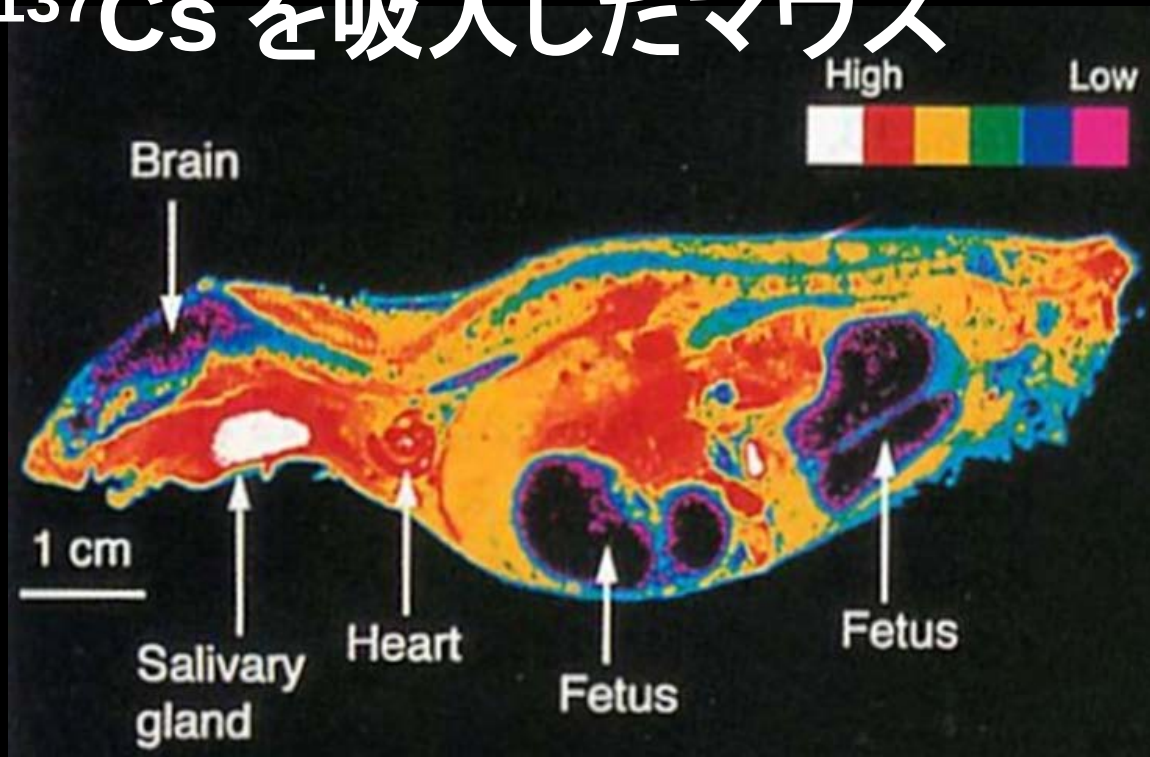
標識化合物を用いる利点

1. 生物が生きた状態で生体内での化合物の挙動や代謝を観察できる。
2. 分離しなくても生物などの対象物の外から放射線を測定して化合物の定量が出来る。
3. 実験動物に投与後、凍結スライス標本を写真乾板に貼り付けて詳細な分布状態を写真で記録できる（オートラジオグラフィ）。

オートラジオグラフィ Autoradiography

RI を投与した生物を薄切標本にして
フィルムに放射線を感じさせて撮像。

^{137}Cs を吸入したマウス



^{14}C -CO₂ を吸入したインゲン

標識化合物の合成法の種類

1. 化学(的)合成法 (^{14}C 、 ^3H 標識化合物)
2. 生合成法 (天然有機化合物のRI標識)
3. 同位体交換法 (^3H 、放射性ヨウ素交換)
4. 反跳合成法 (ホットアトム法)
5. その他 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、放射性ヨウ素の標識)

1. 化学(的)合成法

純粋な化学的方法

高比放射能、高収率のRI製品が得られる。
短時間で行なえるので短半減期核種に適する。
欠点は、複雑な化合物の合成は難しい。

^{14}C 標識化合物の合成 グリニヤール反応 Grignard

$\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ に強酸を加えて $^{14}\text{CO}_2$ を発生させる。
 $^{14}\text{CO}_2$ にグリニヤール試薬を加えて**比放射能の高い ^{14}C 標識有機化合物を合成できる。**

グリニヤール試薬 とは、 $\text{R} - \text{Mg} \text{X}$

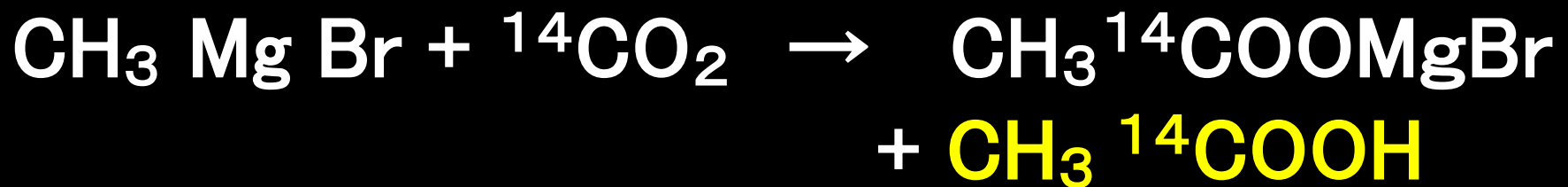
R は 任意の分子、原子団

X は ハロゲン元素 (I、Br、Cl など)

グリニヤール反応は、 ^{14}C 標識の酸やアルコールの合成に利用される。

例として、R に CH_3 、X に Br を用いると、グリニヤール試薬は $\text{CH}_3 \text{ Mg Br}$ 。

この試薬に $^{14}\text{CO}_2$ を反応させると、 ^{14}C 標識酢酸（ $\text{CH}_3^{14}\text{COOH}$ ）が合成される。

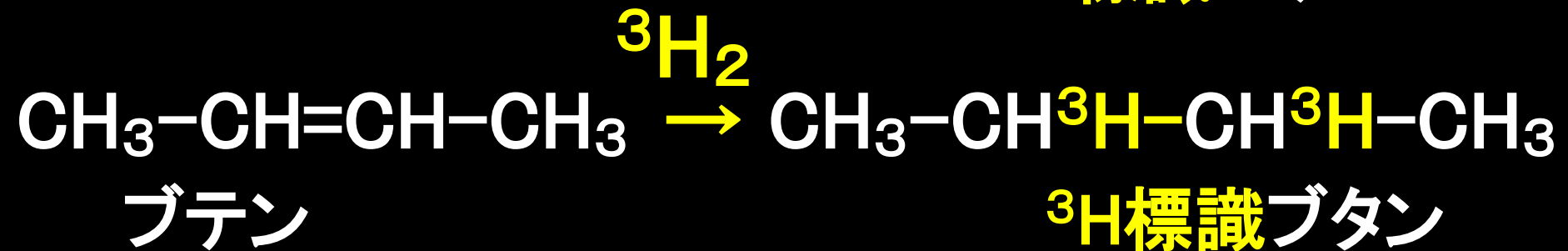
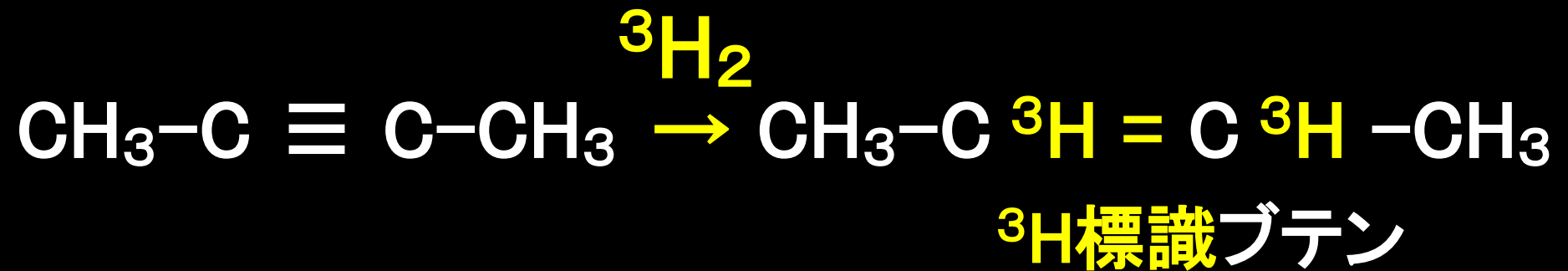


^{14}C 標識酢酸を還元すると $\text{CH}_3^{14}\text{CH}_2\text{OH}$ （ ^{14}C 標識エチルアルコール）になる。

^3H 標識化合物の合成

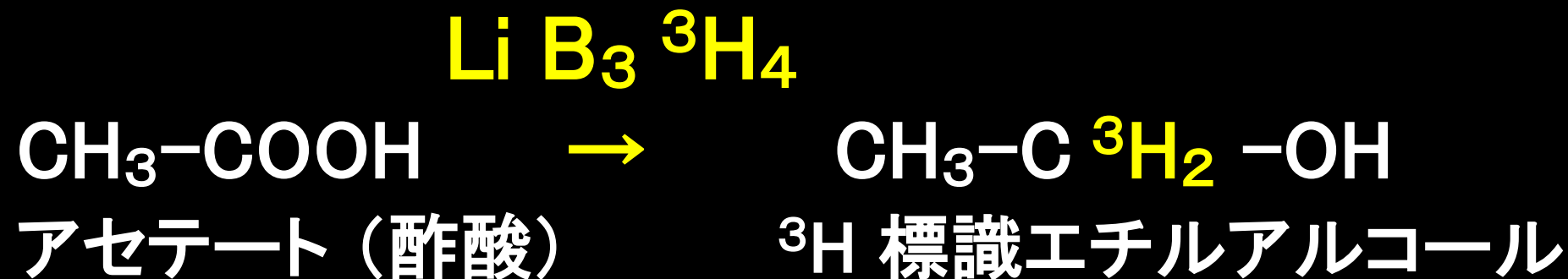
^3H : 三重水素、トリチウム (Tritium) T

有機化合物の不飽和結合を、トリチウムガス $^3\text{H}_2$ で還元すると、 ^3H 標識有機化合物を合成できる。ただし高圧条件で Pt、Pd、Ni などの触媒が必要。



^3H 標識還元試薬による化合物の標識

^3H で置換された $\text{Li B}_3 ^3\text{H}_4$ 、 $\text{Na B}_3 ^3\text{H}_4$ などの還元試薬を用いて、アルデヒドや酸を還元して ^3H 標識アルコールなどを合成できる。



2. 生合成法

生体の代謝を利用して、化学的に合成困難な天然有機化合物を RI 標識する方法。
生合成での標識化合物の比放射能は低い。

利用する生物は、微生物、細菌、酵素、藻類。
標識する化合物は、蛋白質、核酸、抗生物質、炭水化物、多糖類、ビタミン等の高分子化合物。

例：植物に $^{14}\text{CO}_2$ を吸収させて光合成すると ^{14}C 標識グルコースが生合成される。

3. 同位体交換法

トリチウムガス($^3\text{H}_2$)接触法

ウィルツバッハ法 (Wilzbach)

有機化合物と $^3\text{H}_2$ を密封して3～10日間放置するだけで、
化合物中の H と ^3H が交換して ^3H 標識化合物ができる。

利点は、簡単であらゆる化合物に応用できる。

欠点は、分子内の ^3H 標識位置が不定。

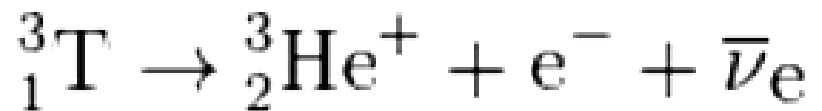
ウィルツバッハ法 (Wilzbach) の欠点

^3H の標識位置が不定で、**均一標識化合物(U)**が出来にくい。

^3H の標識が外れやすく、**比放射能が低い**。

目的としない化合物(不純物)が生じる場合がある(**放射化学的純度が低い**)。

^3H の崩壊で出すベータ線またはHeで化合物が分解する場合がある。



18.6 keV

5.7 keV

均一標識化合物(U) Uniformity labeled compound

化合物中の特定の元素が全部 RI になったもの。

例： $^{14}\text{C}\text{H}_3$ $^{14}\text{C}\text{OOH}$ acetic acid [U- ^{14}C]

特定位標識化合物(S) Specifically labeled compound

化合物中の特定位置の元素だけが RI になったもの。

例： CH_3 $^{14}\text{C}\text{OOH}$ acetic acid [1- ^{14}C]

$^{14}\text{C}\text{H}_3$ COOH acetic acid [2- ^{14}C]

標識化合物の 放射化学的純度 (radiochemical purity)

$$\text{放射化学的純度} = \frac{\text{目的の標識化合物の放射能}}{\text{全体の放射能}} \times 100(\%)$$

高速液体クロマトグラフィ(HPLC)などで放射化学的純度が測定される。
基準を満たしていない院内製造の放射性薬剤(^{18}F -FDG など)は検査に使用しない。

4. 反跳合成法（ホットアトム法、直接標識法）

原子炉やサイクロトロンで、安定同位体に中性子や陽子などを照射して生成する原子は**反跳エネルギー**（**recoil energy**；大きな**運動エネルギー**や高い**電荷**など）を伴う。このように反応性の高い原子を**反跳原子**（**hot atom**）という。

recoil【名】あつずさり, ひるむ, 反動ではね返る.

生成原子の反跳エネルギーで標識する方法を反跳合成法という。

反跳合成法 の例

クロムの4価の安定同位体 ^{50}Cr を含む
クロム酸カリウム結晶を原子炉に入れて
熱中性子 n を照射すると、 $^{50}\text{Cr} (n, \gamma) ^{51}\text{Cr}$
にて ^{51}Cr が生成され、反跳エネルギーで
結晶から分離する。

また ^{51}Cr は3価に還元されるので化学的にも
 $^{51}\text{Cr} (\text{OH})_3$ として共沈分離できる。

^{51}Cr は、臨床でも核医学検査でよく使う RI。
赤血球や血小板の放射能標識に用いる。

サイクロトロンでの無担体 RI 産生法

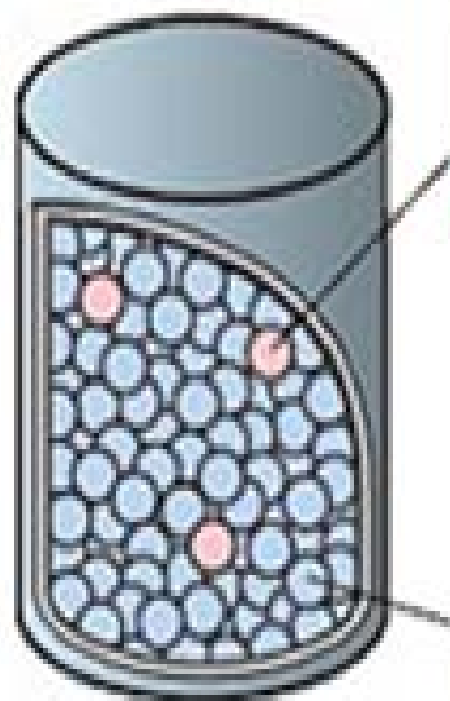
原子炉内でターゲット試料に中性子(n)を照射すると、試料と原子番号が同じ RI が生成される。

この反応は、安定同位体が混入した RI を生成するので、抽出された RI の比放射能は小さいと思われるが、実際は無担体の大きい比放射能の RI が抽出される。

原子炉内部は、遅い中性子(熱中性子)が多数飛んでいる。

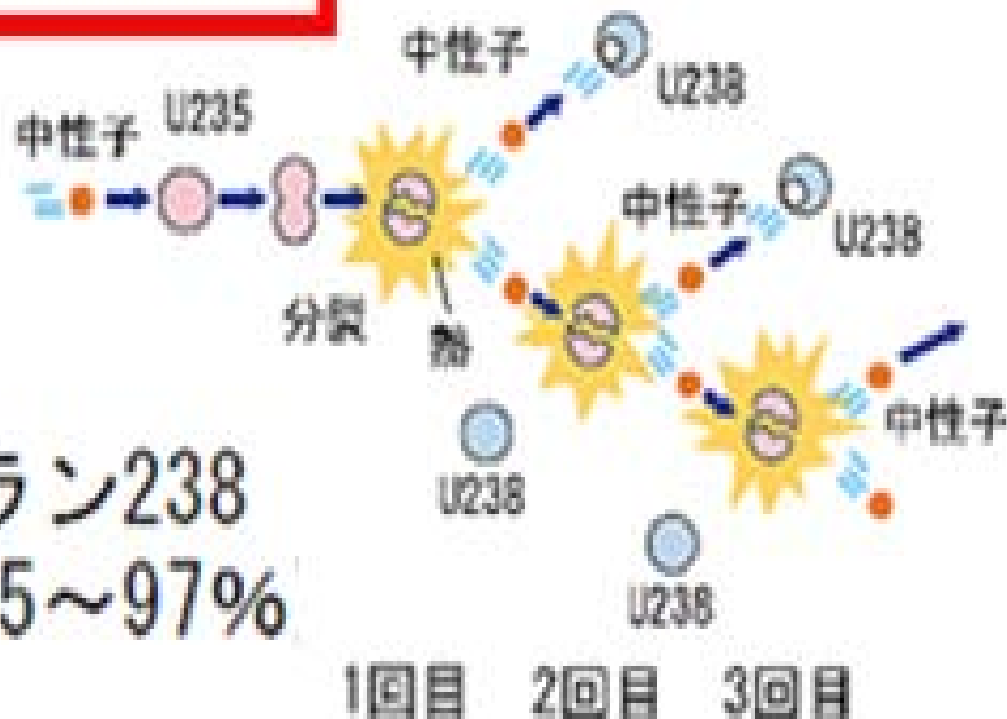
原子力発電

ウラン235の割合が低く、中性子がウラン238に吸収される等の理由により核分裂が一定の規模で継続する。



ウラン235
(3~5%)

ウラン238
(95~97%)



ターゲット試料に中性子(n) を照射すると、
試料と原子番号が同じ RI が生成されると
同時に RI から ガンマ線が生じる。

例： 脂溶性の ヨウ化メチル $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ に
熱中性子線を照射すると $^{127}\text{I} (n, \gamma) ^{128}\text{I}$
発生した γ 線の運動量で ^{128}I は反跳原子
(ホットアトム)となり、分子内の C-I 結合
から切れて、 ^{128}I は水溶液中に溶けるので、
 ^{127}I から分離して、無担体の大きい比放射
能の ^{128}I が抽出される。
(ジラード・チャルマーズ法)

ジラード・チャルマーズ法

Szilard – Chalmers' method

(n 、 γ) 反応の他にも、サイクロトロンでの (d 、 p) 反応、 γ 線照射での (γ 、 n) 反応も、ターゲット試料と原子番号が同じ RI が生成されるが、同時に RI から発生するガンマ線、陽子線、中性子線で**反跳原子 (ホットアトム)**となった RI が、ターゲット分子内の化学的結合から切れて、無担体の大きい比放射能の RI が抽出される方法。

^{18}F 110 min

^{15}O 2.04 min

^{11}C 20.4 min

^{13}N 9.97 min

$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})\ ^{18}\text{F}$

$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})\ ^{15}\text{O}$, $^{15}\text{N}(\text{p},\text{n})\ ^{15}\text{O}$

$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)\ ^{11}\text{C}$

$^{12}\text{C}(\text{d},\text{n})\ ^{13}\text{N}$, $^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)\ ^{13}\text{N}$



北大病院内の
サイクロトン

巨大な電磁石

水素または重水素
原子核を加速して
元素に衝突させ、

陽電子を出す
RI を作っている。

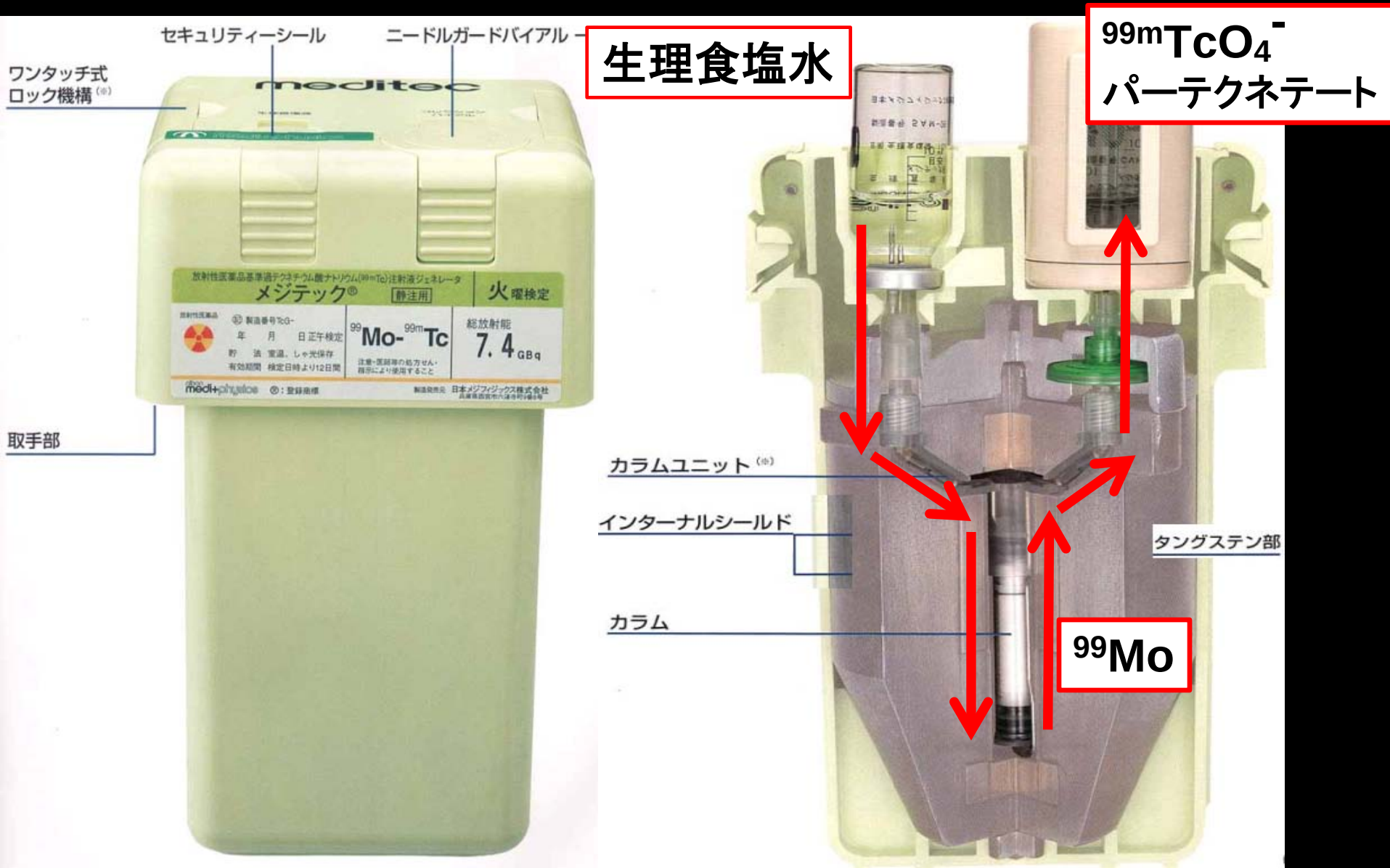
サイクロトロン

水素または重水素原子核（proton、deuteron）を加速して、ターゲットに置いた物質に当てて陽電子放出核種を発生させる。

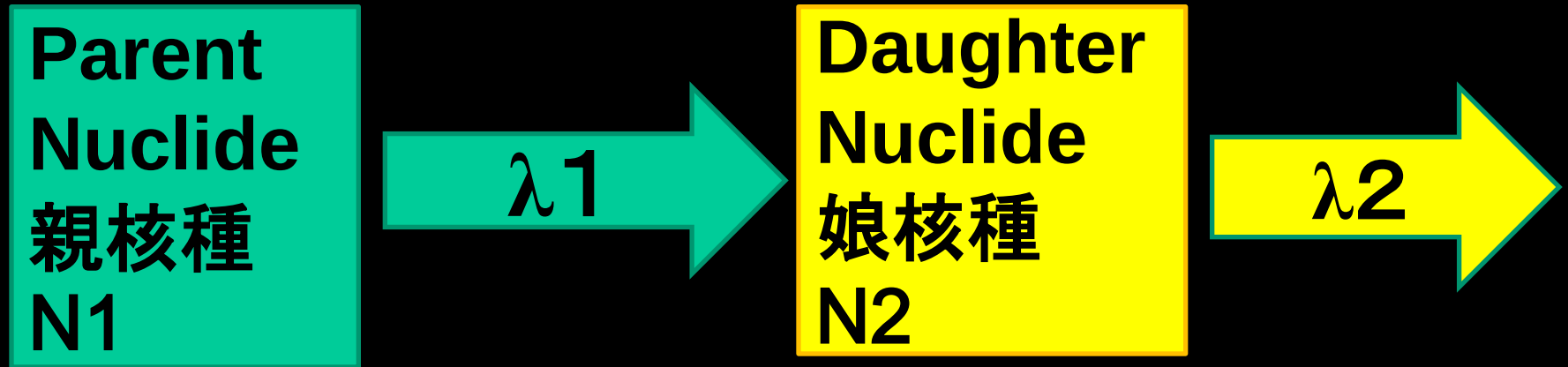


5. その他 (99mTc、放射性ヨウ素の標識)

99Mo - 99mTc ミルキング ジェネレータ



放射平衡 Radiative Equilibrium



$$N1 = N0 e^{-\lambda 1 t}$$

$$d N1 / dt = - \lambda 1 N1$$

$$d N2 / dt = \lambda 1 N1 - \lambda 2 N2$$

$$d N2 / dt + \lambda 2 N2 = \lambda 1 N0 e^{-\lambda 1 t}$$

過渡平衡 Transient Equilibrium

親核種の λ_1 が娘核種の λ_2 より小さい場合。
＝親核種の T_1 が娘核種の T_2 より長い場合。

$e^{-\lambda_2 t}$ は $e^{-\lambda_1 t}$ より十分小さくなるので

$$\begin{aligned} N_2 &= \lambda_1 N_0 / (\lambda_2 - \lambda_1) (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \\ &= \lambda_1 N_0 / (\lambda_2 - \lambda_1) (e^{-\lambda_1 t}) \\ &= \lambda_1 / (\lambda_2 - \lambda_1) (N_0 e^{-\lambda_1 t}) \end{aligned}$$

$$N_2 = \lambda_1 / (\lambda_2 - \lambda_1) N_1$$

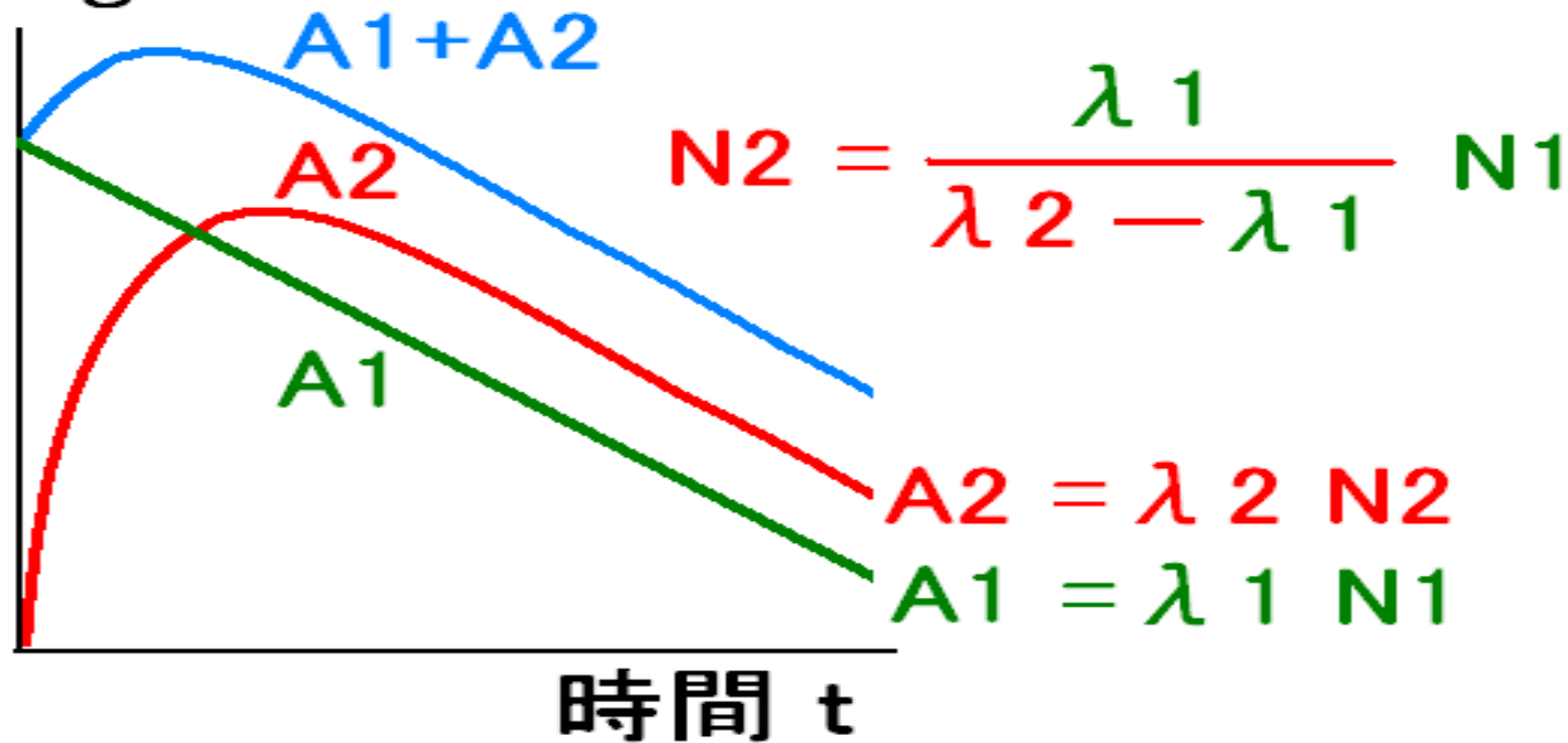
過渡平衡の例 $^{99}\text{Mo} - ^{99\text{m}}\text{Tc} - ^{99}\text{Tc}$

^{99}Mo (モリブデン) の半減期は 66時間。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (テクネチウム) の半減期は 6時間。

放射能 A (対数目盛)

$\log A$



4年前期 核医学検査技術学実習 6

Mo-Tcジェネレータ(Dry Type)の 取り扱い

メジフィジックス社製メジテックを用いて
Mo-Tc カウ、ミルキングを理解する。
放射平衡、溶出曲線を理解する。

^{99m}Tc は核医学検査でよく使う RI。

生理食塩水入りバイアルを入れる。
右側の空バイアルを差し込む部位のふたをはずす。
針に注意。



メジフィジクス社用のバイアル鉛シールドに
10mL 空バイアルを入れる。バイアルの目盛りが
シールド窓から見えるように入れる。



空バイアルを挿入するとミルクキングが始まる。
バイアルの目盛り3mLまで水が満たされたら
バイアルをシールドごと抜く。





続けて2回目にミルキングを行う。

鉛シールド内のバイアルを新しいものに交換して
2回目のミルキングを行う。分量は3mL。

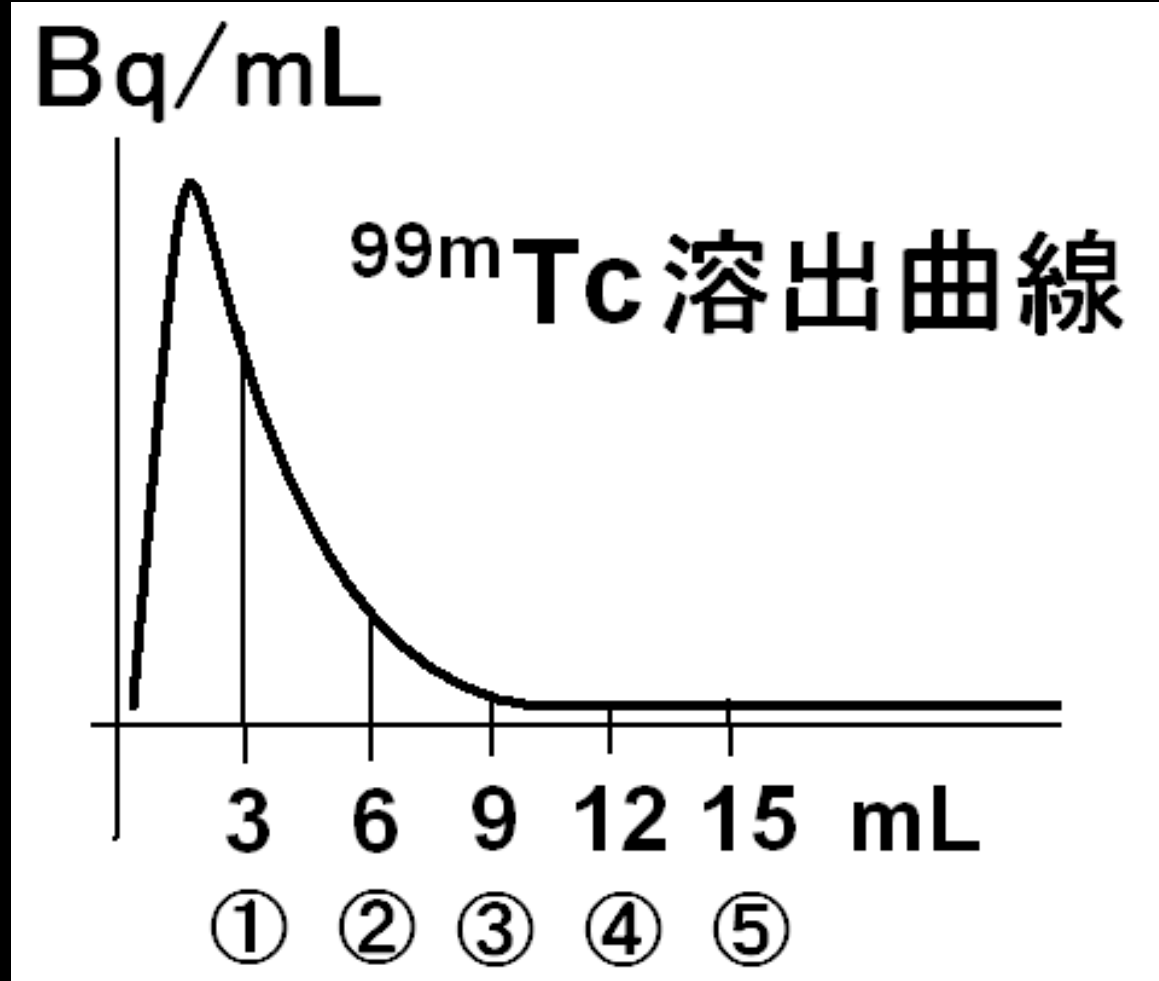
3mL吸引したらバイアルから
1mLだけ注射器で抜いて試験管2に入れる。

同様の操作を繰り返し、
3、4、5回目のミルキングを行う。
5回目のミルキングを行った時刻を記録する。

1回目から5回目のミルクキングから得たTc放射能を測定し、下図に示す溶出曲線を理解する。

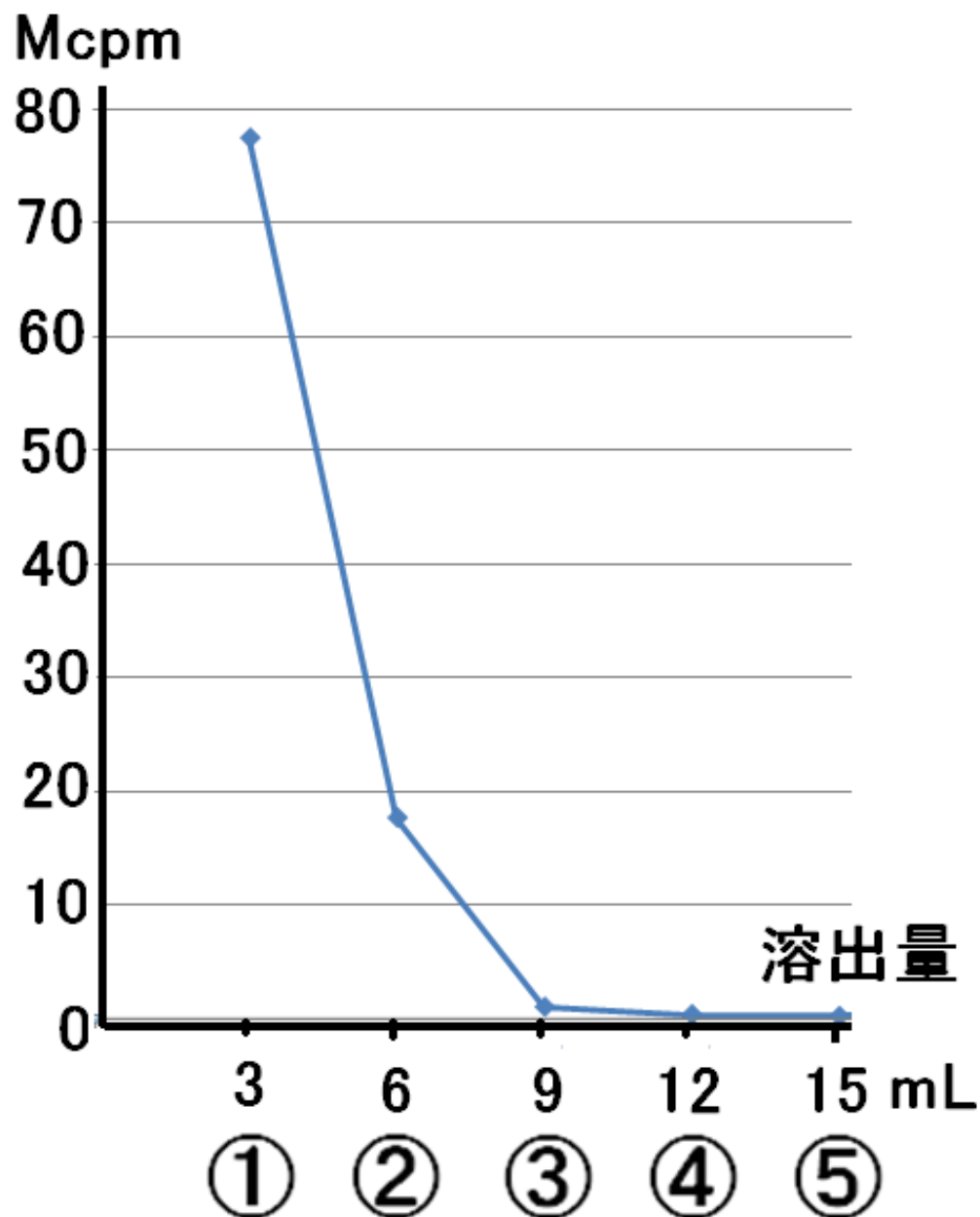
5回のミルクキングを行った15分後に6回目のミルクキングを行う。

6回のミルクキングを行った30分後に、7回目のミルクキングを行う。

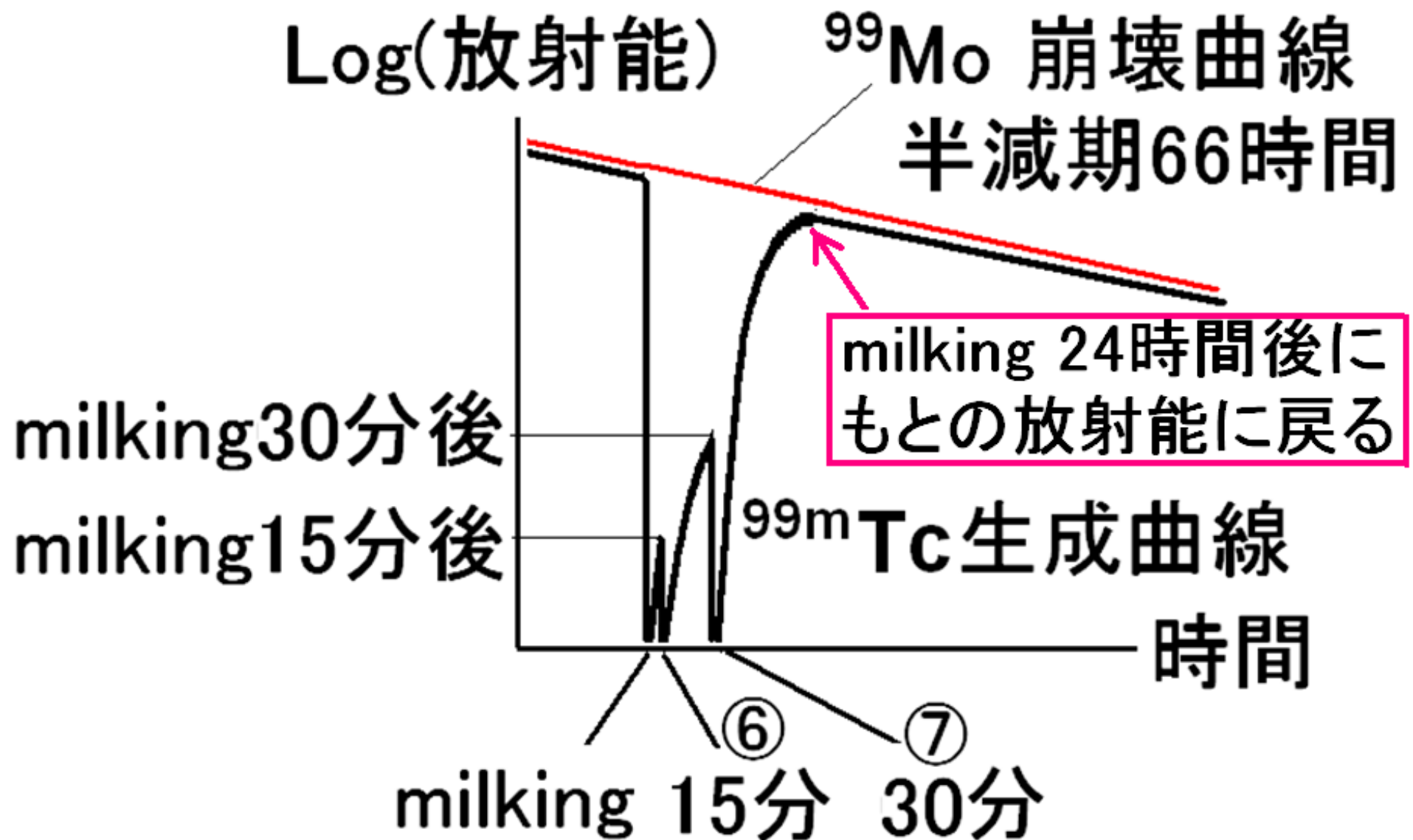


試験管1～5の放射能
(cpm) をグラフに表示。

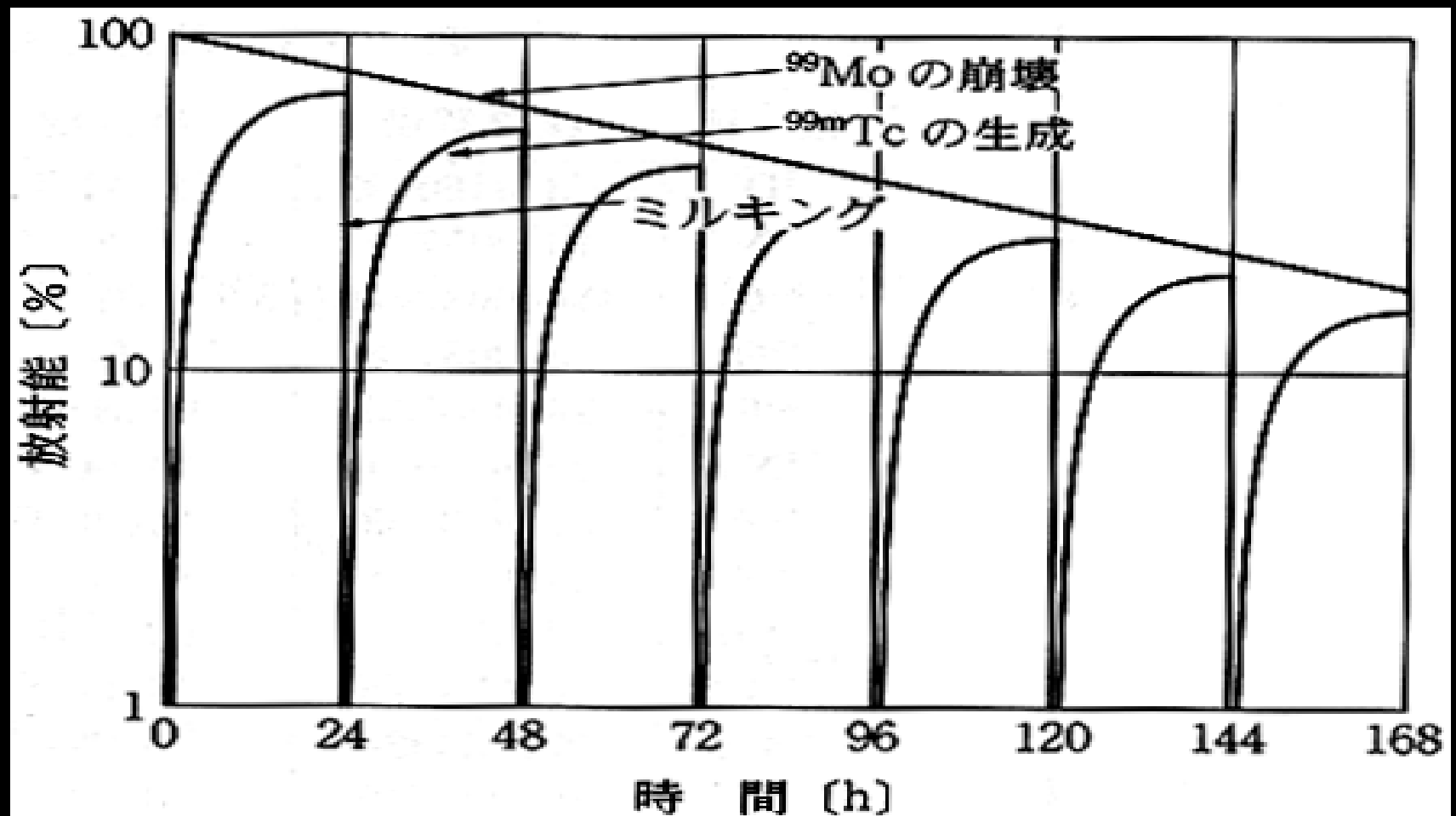
1回目から5回目の
ミルキングから得た
 ^{99m}Tc 放射能の推移を
観察し、溶出曲線を
理解する。



6回目と7回目のミルクキングから得たTc放射能を測定し、下図に示す ^{99m}Tc 生成曲線を理解する。



^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 過渡平衡状態のカラムは、
24時間後に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 放射能が最大になるので
毎日(24時間おきに) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を抽出できる。
これを乳牛の搾乳に例えてミルキングという。



放射性ヨウ素の蛋白質への標識

RIA (Radio Immuno Assay)

放射免疫分析法 ^{125}I が RIA検査に適する。

ホルモン、抗原などの血液中微量タンパク質の量を測定する方法。

測定するタンパク質と同一の物質に ^{125}I で(クロラミン-T法 や ボルトンハンター法などで)標識した物と、

測定するタンパク質と結合する抗体を、それぞれ一定量用意する。

その中に患者血液を入れて、目的とするタンパク質を定量する方法。

放射性ヨウ素の蛋白標識法

^{125}I が用いられ、アミノ酸と反応させる。

1. クロラミンT法:

クロラミンTで Na^{125}I を酸化させ、高い収率で遊離した ^{125}I とアミノ酸を結合させる。

2. ラクトペルオキシターゼ法 (酵素法):

^{125}I を酵素と過酸化水素水により5～10分で緩やかに酸化する方法。

3. ヨードゲン法:

難水溶の酸化剤のヨードゲンを使用して標識する方法。

4. ボルトンハンター法 (間接的 ^{125}I 標識法):

あらかじめ別の物質で ^{125}I を標識し、これと蛋白質を結合させて反応させる方法。

軌道電子捕獲 EC (electron capture)

原子核がK殻(原子核に最も近い電子軌道)の電子を取り込んで崩壊。



核内の変化は、 $p + e \rightarrow n + \nu$

空いたK殻に外側(L殻)の電子が落ちる。K核電子の方がエネルギーが低いので、L殻電子が移動の際にX線(特性X線、K-X線)を放出する。エネルギーが一定の特殊なX線である。

例 ${}^{125}\text{I} = {}^{125}\text{Te} + \nu + \text{KX (半減期60日)}$

RIAには、 ${}^{125}\text{I}$ が頻用される。

EC核種なので、ウェル型 NaIシンチレータの定量に適する一定エネルギーのKX線が出る。

測定、保存に適する半減期(60日)。

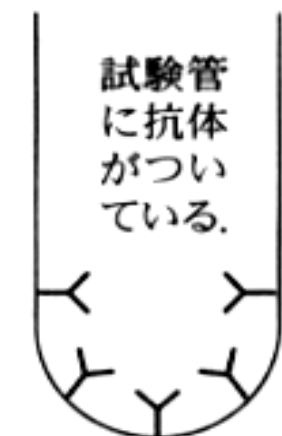
I (ヨード)は、タンパク質と結合しやすい。

競合法 RIA (Radio Immuno Assay)

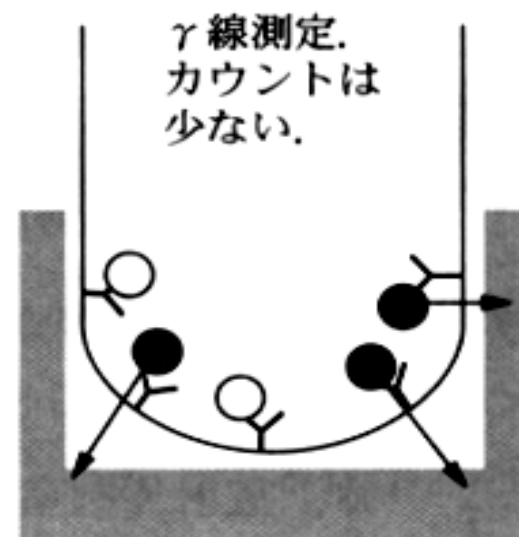
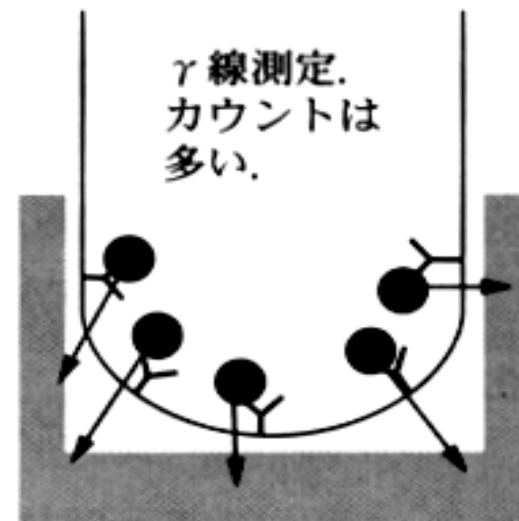
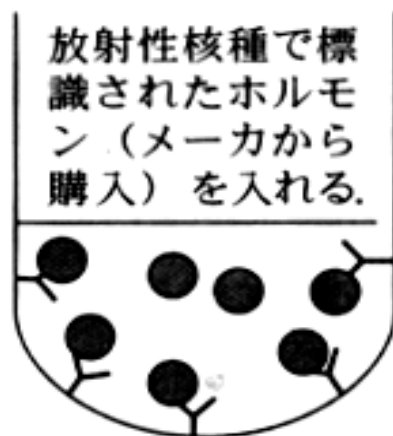
測定するタンパク質と同一の物質をRI標識したもの(抗原)と、
測定するタンパク質を、一定量の抗体と競合反応させて、
タンパク質を定量する方法。

非競合法 RIA (IRMA イムノラジオメトリックアッセイ) (サンドイッチ法)

測定するタンパク質の抗体をつけたビーズ玉と、
測定するタンパク質の、もう一種類の抗体をRI標識したものを、
患者血清に入れて、測定するタンパク質を、複数の抗体で
はさんで反応させるので、サンドイッチ法とよばれたり、
競合反応を利用していないので、非競合法 RIAともよばれる。



試験管固相法の場合



結合するとき、被検者のホルモンと競合するので、本来結合するはずだった標識ホルモンは、試験管につくことなく取り除かれてしまう。

競合法 RIA

図 6・17 RIA 法の原理その 1

非競合法 RIA (サンドイッチ法)(IRMA)

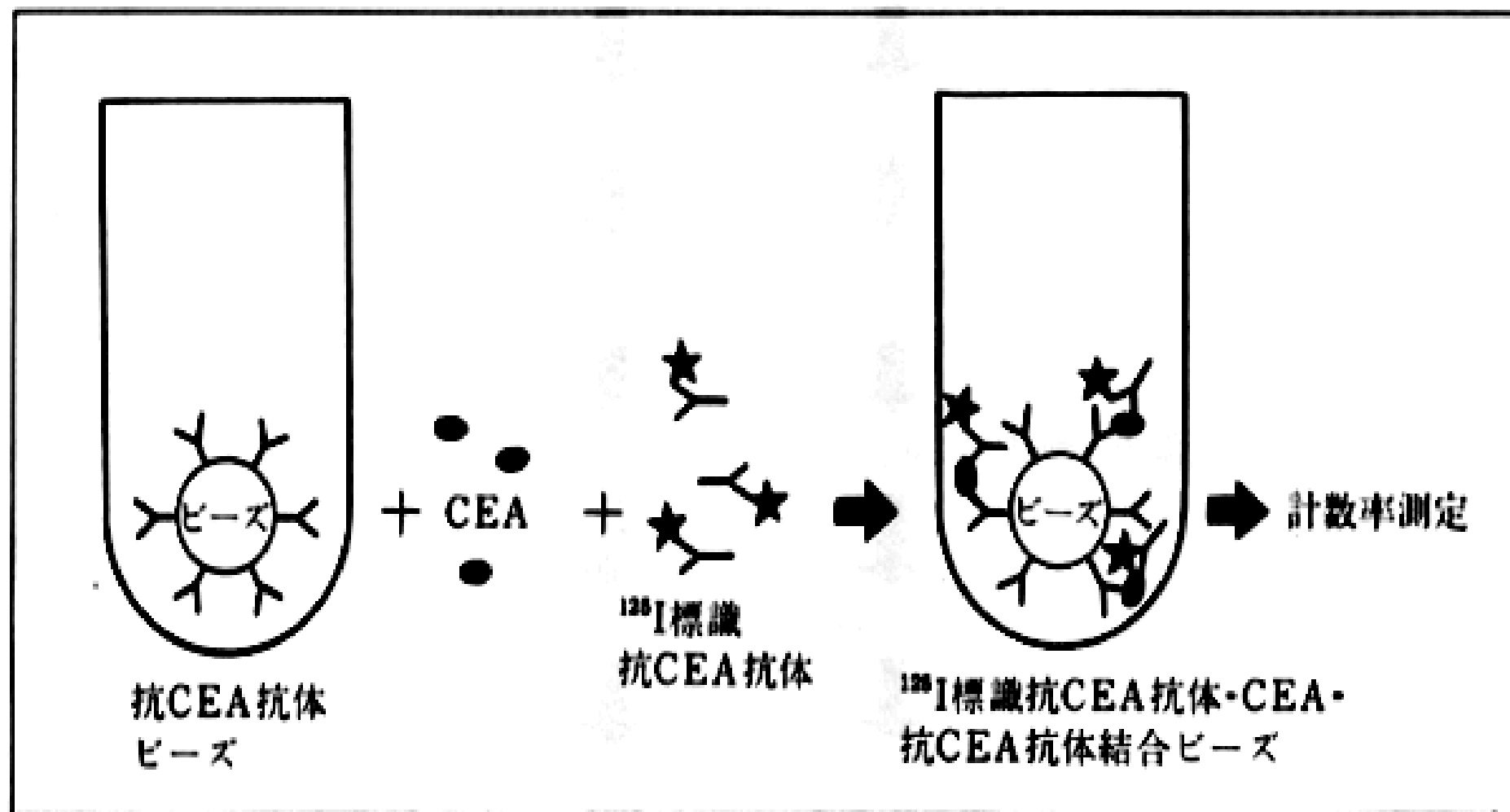


図 2-25 one-step 法 IRMA——CEA の測定原理

★
Y — : ^{125}I 標識抗体

RIA検査室



RIA (Radio Immuno Assay)

放射免疫分析法

ホルモンや腫瘍マーカーなどの血中微量タンパク質の量を、 ^{125}I を用いて測定する方法。

測定するタンパク質(抗原)と結合する物質(抗体)と、測定するタンパク質と同一物質に ^{125}I が標識された物(標識抗原)を用意する。

患者から採取した血清(検体)に、既知量の抗体と ^{125}I 標識抗原を入れて抗原抗体反応を起こす。

抗体と結合していない ^{125}I の放射エネルギーを測定して微量タンパク質(抗原)の量を推定する。

RIA法の検査例 シフラ(血液検査で肺癌を診断)

組織型別の陽性率と測定値分布

図10 肺癌における組織型別陽性率と測定値分布²⁾⁻⁴⁾

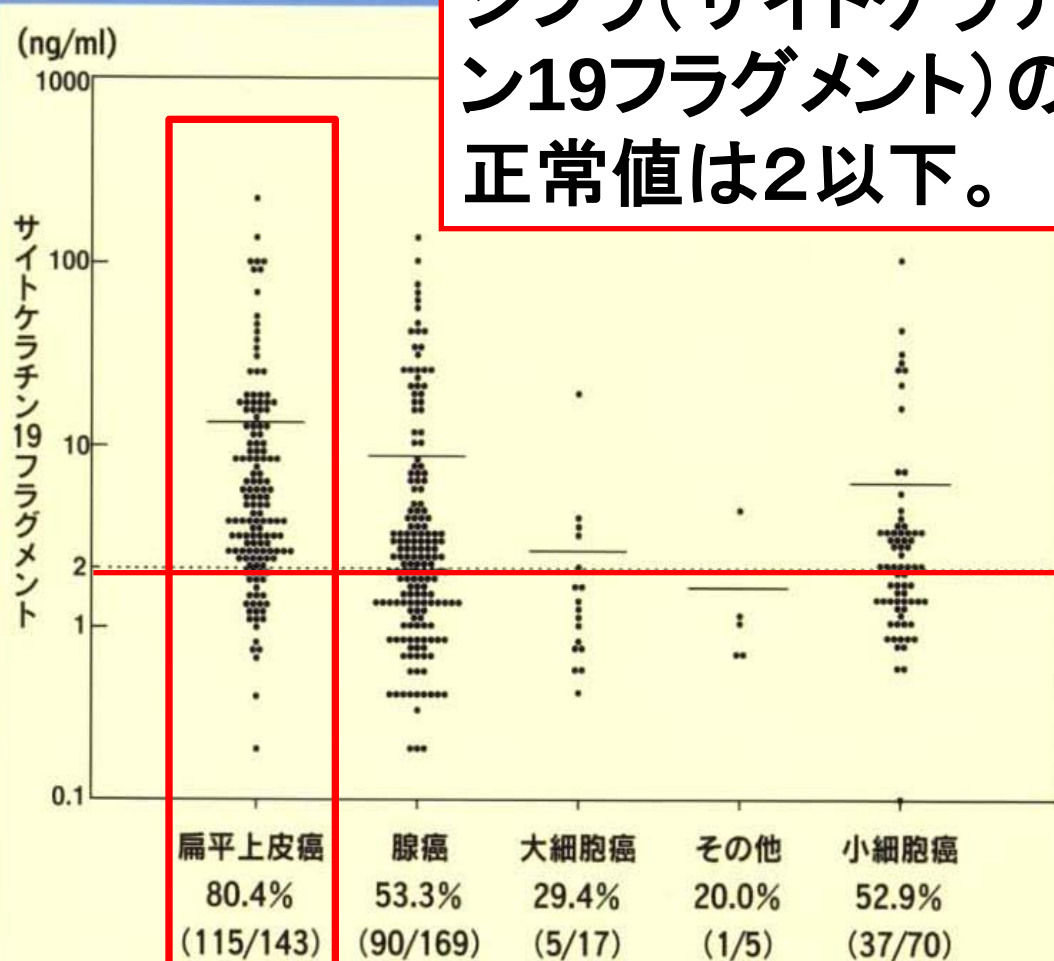


図9 性別、年齢の影響(男性)

