

研究終了報告書

「個別化医療にむけた光量子による放射性核種分離・分析法の開発」

研究期間：2019年10月～2023年3月

研究者：富田 英生

1. 研究のねらい

個別化医療を推進するには、医薬品の有効性や副作用の発現の個人差を評価するための測定手法が不可欠である。化学的には同じ振る舞いをする生体構成元素の同位体で標識し、その同位体を分析する手法に優位性がある。特に放射性同位体は生体内には極微量にしか存在しないため、化合物の動態評価においてはバックグラウンドフリーである。また、放射性核種より放出される放射線により治療と診断を同時に行うセラノスティクスにおいても、個々の患者に対し安全で効果的な個別化治療を行う必要があり、 α ・ β 核種の分離・分析法が求められている。また、生体を構成する主要元素の同位体の中で、 ^{14}C と ^3H は長半減期放射性核種であり、生体トレーサーとして利用されている。しかし、微量試料中の ^{14}C や ^3H を迅速かつ高感度に分析する手法はこれまでなかった。これに対し、レーザーの波長（すなわち、光量子のエネルギー）を精密に制御し、 ^{14}C や ^3H を含む分子の赤外光吸収のみを超高感度なレーザー吸収分光法により測定することで、 ^{14}C や ^3H に対し高アバンダンス感度・迅速測定・コンパクトな装置構成・高スループットな測定が実現されうる。本手法を ^{14}C や ^3H で標識した対象化合物の代謝物に対し適用することで、生体内での動態を高いS/Nで定量的に評価することができると期待される。また、光量子のエネルギーを精密に制御すれば、共鳴励起・イオン化により特定の元素／同位体の原子のみを選択的にイオン化することが可能であり、特定の放射性核種を高効率に分離・分析することが可能である。

そこで本研究では、光量子のエネルギーを精密に制御したレーザーを用いた放射性核種を含む分子・原子のレーザー分光分析・分離を実現し、個別化医療において不可欠な放射性核種による生体内の代謝分析手法、および、核医学診断、がん治療法などの高度化につながる放射性核種の分離・分析法を開発することを目指す。具体的には、(1) 超高感度レーザー吸収分光に基づく生体代謝分析法の開発、(2) 放射性核種による革新的な治療・核医学診断のためのレーザー共鳴励起・イオン化に基づく放射性核種分離・分析法の開発、を行う。本研究により、放射線の管理（管理区域）が不要となるほど十分に微量な放射性同位体の分析法が確立されれば、臨床現場等の幅広い分野で利用でき、個別化医療の推進の一助となると期待できる。

2. 研究成果

(1) 概要

放射性核種(RI)の生体トレーサー応用を念頭に、レーザー分光的手法に基づく放射性炭素(^{14}C)およびトリチウム(^3H)分析システムの開発を行った。波長 $2\ \mu\text{m}$ 帯の ^3H 分析用 CRDS システム、微量水分導入系を構築し、分光特性を明らかにして、 ^3H 分析を実現できる見込みを得た。また、中赤外レーザー吸収分光に基づく ^{14}C 分析手法 (^{14}C -CRDS) と HPLC を組み合わせた手法 (HPLC- ^{14}C -CRDS) の開発を行った。光フィードバックによって安定化した量子カスケードレーザー光源の安定性を高めることにより、天然同位体比以下の ^{14}C 分析を実現できる感度を達成した。さらに、HPLC 分画試料中 ^{14}C 分析を実証した。以上により、本手法の実用化に向けた見通しを得た。

レーザー共鳴イオン化による RI の分離・分析の実験基盤を構築するために、実験基盤を構築するために、グラファイトチューブを用いた抵抗加熱原子源を開発した。また、半導体レーザー直接励起 Ti:Sapphire レーザーを開発し、RI の分離・分析のための共鳴イオン化用光源としての特性を明らかにするとともに、レーザー散乱分光イメージングなどへの応用の可能性を示した。

(2) 詳細

研究テーマ A「CRDS による ^3H 分析法の開発」

簡便で高スループット測定が可能なトリチウム(^3H)分析システムの実現に向けて、超高感度赤外レーザー吸収分光(Cavity Ring Down Spectroscopy:CRDS)に基づく分光システムを開発した。 $2\ \mu\text{mDFB}$ 半導体レーザーを用いた ^3H 用 CRDS 系および微量水分導入系を構築した。本システムで安定 H_2O の CRDS スペクトルを取得し、分光特性を評価し、 ^3H 分析を実現できる見込みを得た。なお、トリチウムを用いた実験は、今後、実験条件を精査し、実現を目指すこととした。

研究テーマ B「高速液体クロマトグラフィーCRDS による代謝物分析法の開発」

中赤外レーザー吸収分光に基づく ^{14}C 分析手法 (^{14}C -CRDS) と HPLC を組み合わせた手法 (HPLC- ^{14}C -CRDS) の開発を行った。

光フィードバック量子カスケードレーザーを用いた ^{14}C -CRDS システムの定量性の検証を行った。 ^{14}C グルコース溶液を燃焼酸化して発生させた $^{14}\text{CO}_2$ を含む試料ガスに対する CRDS スペクトルから算出した $^{14}\text{C}/^{12}\text{C}$ 比に全炭素量をかけ合わせることで ^{14}C 量を評価した結果、線形性を得ることができ、不確かさ 5 %を達成した。また、光フィードバックによって安定化した量子カスケードレーザー光源の安定性を高めることにより、天然同位体比以下の ^{14}C 分析を実現できる感度を達成した。また、HPLC-CRDS システムの構築を行い、 ^{14}C ジクロフェナクを用いた薬物動態プロファイルの測定を実証した。

研究テーマ C「放射性核種の分離のためのレーザー共鳴励起イオン化用レーザーの高度化とスキームの開発、および、短半減期放射性核種の核偏極法の開発」

レーザー共鳴イオン化による RI の分離・分析の実験基盤を構築するために、グラファイトチューブを用いた抵抗加熱原子源を開発した。本原子源の昇温試験の結果、約 1600°Cまで加熱できることが確認された。原子源にて生成された Cs, Ga, Bi, Ca, Sr 原子に対し、2台の高繰り返し率 Ti:Sapphire レーザーを用いた共鳴イオン化が確認され、原子源の動作検証がなされた。

放射性核種の分離や光ポンピングによる核偏極を実現するために、半導体レーザー直接励起 Ti:Sapphire レーザーの開発を行った。Bow-tie 共振器内部に配置された Ti:Sapphire 結晶を青色 (465 nm)・緑色 (520 nm) 半導体レーザーで励起し、発振させた。また、半導体レーザー直接励起 Ti:Sapphire レーザーのパルス発振に関する検討や第2高調波領域での特性を評価した。

光ポンピングによる Cs の核偏極に向け、半導体直接励起 Ti:Sapphire レーザーによる Cs の共鳴励起 (1段目 852 nm)を行った。Nd:YAG レーザー励起 Ti:Sapphire レーザーによる共鳴イオン化 (2段目 795 nm)と組み合わせ、飛行時間型質量分析計でイオンを計数することにより、Cs 高分解能共鳴イオン化スペクトルを得た (図 1)。下準位の分裂 (9 GHz) が明瞭に区別されており、本レーザーが共鳴励起に有用な狭帯域波長可変共レーザー光源であることが示された。また、注入同期 Ti:Sapphire レーザーの種光源として使用し、安定 Ga 同位体に対する高分解能レーザー共鳴イオン化分光の検証を実施した。Ga の原子化が少なく、計数統計が限定されるものの、超微細分裂を反映した高分解能共鳴イオン化スペクトルを取得できることが示された。

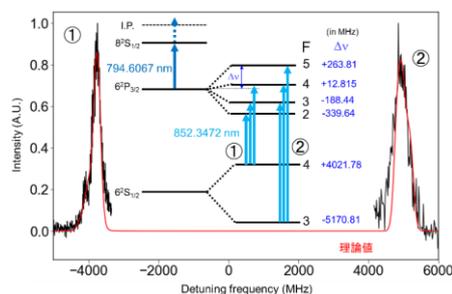


図 1 高分解能 Cs 共鳴スペクトル

共同研究者のドイツ・マインツ大 Klaus Wendt 教授のグループとの共同研究として、マインツ大の実験装置にて半導体直接励起 Ti:Sapphire レーザーを用いた α 放射核種である Cf, Am などの高分解能レーザー共鳴イオン化分光を実証し、本光源による放射性核種分離分析への適用性を明らかにできた。今後、国内でも基礎実験などを実施していく予定である。

当初計画にはないものの、半導体直接励起 Ti:Sapphire レーザーはラマン分光イメージングにも応用できることが示された。今後、安定同位体の重水素や ^{13}C の標識などと組み合わせた生体顕微イメージングへの適用が期待できる。

3. 今後の展開

本さきがけ研究により、 ^{14}C -CRDS による薬物動態評価法の技術基盤が確立できた。また、本 ^{14}C 分析法は多重置換同位体分子分析による炭素循環の解明や、有機資源のバイオマス度や由

来の迅速評価手法としても有用と考えられ、2022 年度より科研費 基盤研究 B「レーザー分光を用いた多重置換同位体分子計測法の開発」(代表 富田英生)により、研究を発展させていく予定である。さらに、2022 年 5 月より科研費 学術変革領域 B「量子もつれ光子対による原子核-多分子間相互作用プローブを活用した診断治療学の創生」(領域代表者 1 期生 島添健次)が開始され、その計画研究「原子核-多分子間相互作用の解明のための放射性分子の超精密分光と生体内動態解明」(研究代表者 富田英生)にて薬物動態評価を量子もつれ検出に基づく原子核-多分子相互作用プローブの開発に ^{14}C -CRDS を応用する計画である。

トリチウム分光分析に関しては、JST CREST 独創的原理に基づく革新的光科学技術の創成に「任意制御光コムを用いた革新的環境分光計測技術の開発」(代表研究者 名古屋大学 西澤典彦、2021 年 10 月～2027 年 3 月)が採択された。ここでは、西澤教授が開発した任意に制御可能な光コム光源とさきがけにて先行して開発した成果をもとに構築するトリチウム用 CRDS を組み合わせることで、世界最高の分光感度を達成し、福島原子力発電所の廃炉作業における処理水中トリチウム分析を実現する計画である。

レーザー共鳴イオン化による放射性核種の分離・分析法に関しては、国外の共同研究先での実証となったが、理化学研究所にて放射性核種のレーザー分離・分析が可能な実験施設の整備が進められることとなった。また、本手法の光源として開発した半導体直接励起 Ti:Sapphire レーザーについては、レーザーラマン分光イメージングへの応用を示したが、ナノカーボン材料の分析(共鳴ラマン分光)など、さらに幅広い分野への応用も期待できるため、2021 年度には JST SCORE 大学推進型(拠点都市環境整備型)GAP ファンドプログラムに「高安定性・準メンテナンスフリーな波長可変レーザー光源の開発と事業化に向けた検証」(代表研究者 富田英生、2021 年 9 月～2022 年 3 月)が採択され、開発を実施した。今後も社会実装に向けた活動を進める予定である。

4. 自己評価

当初計画した研究項目の大半は目標を達成できたと自己判断している。一方、短半減期放射性核種の核偏極法の開発についてはリソースと優先順位を考えて、今後に継続して研究を進めていくものとした。 ^{14}C 分析法に関しては、社会実装の見通しが得られたものと考えている。また、レーザー共鳴イオン化を用いた分離・分析法の研究にて開発された半導体直接励起 Ti:Sapphire レーザーは、幅広い応用展開が期待されたため、JST からの支援も受けながら当初想定以上に開発を進めることができた。

なお、本さきがけの活動に関連して、富田が 1 件(2020 年度日本原子力学会 放射線工学部会部会賞 奨励賞)、共同研究を行った学生が 3 件(2020 年秋季応用物理学会放射線分科会優秀学生発表賞[奥山雄貴]、第 58 回アイソトープ・放射線研究発表会 若手優秀講演賞[岩元一輝]、2021 年春季応用物理学会講演奨励賞[奥山雄貴])の受賞をしており、研究内容と成果が評価されたものと考えている。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 8 件

1. Ryohei Terabayashi, Keisuke Saito, Volker Sonnenschein, Yuki Okuyama, Kazuki Iwamoto, Kazune Mano, Yuta Kawashima, Tetsuo Furumiya, Koji Tojo, Shinichi Ninomiya, Kenji Yoshida, Hideki Tomita, V-cavity stabilized quantum cascade laser-based cavity ringdown spectroscopy for rapid detection of radiocarbon below natural abundance, Journal of Applied Physics, 2022, 132, 083102, 査読有
光フィードバックによって安定化した量子カスケードレーザー光源の安定性を高めることにより、天然同位体比以下の ^{14}C 分析を実現できる感度を達成した
2. Volker Sonnenschein, Hideki Tomita, A Hybrid Self-Seeded Ti:sapphire Laser with a Pumping Scheme Based on Spectral Beam Combination of Continuous Wave Diode and Pulsed DPSS Lasers, Applied Sciences, 2022, 12, 4727, 査読有
半導体レーザー直接励起 Ti:Sapphire レーザーについて、励起用にパルス光を併用することによるパルス発振特性を評価した。
3. Kazuki Iwamoto, Hideki Tomita, Ryohei Terabayashi, Volker Sonnenschein, Keisuke Saito, Development of 2.2 μm cavity ring-down spectrometer for tritiated water analysis, Japanese Journal of Applied Physics, 2023, 62, 036001, 査読有
波長 2 μm 帯の ^3H 分析用 CRDS システムを構築し、レーザー電流と AOM を組み合わせた光スイッチングによる CRDS について分光特性を明らかにした。

(2) 特許出願

—

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. 2020 年度日本原子力学会 放射線工学部会 部会賞 奨励賞、富田 英生、2020 年 9 月
2. 招待講演, レーザーによる微量同位体の分析・分離と 宇宙素粒子研究への応用の可能性、富田 英生、第7回極低放射能技術研究会、2021 年 3 月
3. 招待講演, レーザー吸収分光による微量同位体分子分析法の開発、富田英生、質量分析学会同位体比部会 2021、2021 年 11 月
4. 招待講演, Development of a direct diode pumped continuous-wave Ti:Sapphire laser for resonance ionization mass spectrometry、Hideki Tomita, Volker Sonnenschein, Gyo Itsubo, Klaus Wendt、4th International Symposium on Atomic Level Characterizations for New Materials and Devices (ALC22)、2022 年 10 月
5. 国際会議 IEEE Nuclear Science Symposium/Medical Imaging Conference 2021 における Workshop “Quantum sensing for biomedical application”の取りまとめ、Organizer 東京大学 島添健次(1期生)・富田英生、2021 年 10 月