

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-223827

(P2010-223827A)

(43) 公開日 平成22年10月7日(2010.10.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G 2 1 G 1/02 (2006.01)	G 2 1 G 1/02	4 C 0 8 4
C 0 1 F 17/00 (2006.01)	C 0 1 F 17/00	Z 4 G 0 7 6
B 0 1 J 39/04 (2006.01)	C 0 1 F 17/00	G
B 0 1 J 45/00 (2006.01)	B 0 1 J 39/04	H
B 0 1 J 41/04 (2006.01)	B 0 1 J 45/00	H

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-72558 (P2009-72558)
 (22) 出願日 平成21年3月24日 (2009. 3. 24)

(出願人による申告) 国等の委託事業の成果に記載事項
 平成20年度文部科学省原子力基礎基盤研究委託事業
 「先進的ながん診断・治療を実現するR1-DDS開発
 研究」(委託事業)、産業技術力強化法第19条の適用
 を受ける特許出願

(71) 出願人 505374783
 独立行政法人 日本原子力研究開発機構
 茨城県那珂郡東海村村松4番地49

(71) 出願人 504145364
 国立大学法人群馬大学
 群馬県前橋市荒牧町四丁目2番地

(74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎

(74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫

(74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰

(74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男

最終頁に続く

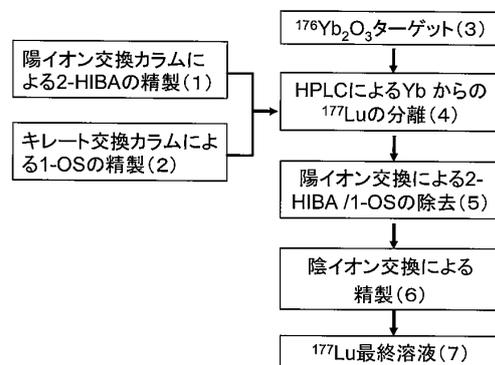
(54) 【発明の名称】抗体標識が可能な無担体¹⁷⁷Luの分離精製法

(57) 【要約】

【解決課題】Ca、Fe、Znを含まない無担体¹⁷⁷Luを分離・精製して、標識率の高い¹⁷⁷Lu-抗体を提供する。

【解決手段】¹⁷⁶Yb₂O₃を原子炉で照射し、照射済み¹⁷⁶Yb₂O₃を得る工程と、照射済み¹⁷⁶Yb₂O₃を塩酸に溶解したHCl溶液をHPLCに通して¹⁷⁷LuとターゲットであるYbとを分離する工程と、分離したLuフラクションを陽イオン交換カラムに通して¹⁷⁷Luを分離する工程と、を含む¹⁷⁷Luの分離・精製方法。HPLCを用いる分離工程において、あらかじめ陽イオン交換及びキレート交換により精製した溶離液を使用すること、及び陽イオン交換を用いる¹⁷⁷Luの分離工程の後にさらに¹⁷⁷Luを含む溶液を陰イオン交換カラムに通してFeを除去する工程を含む。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

$^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を原子炉で照射し、照射済み $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を得る工程と、
照射済み $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を塩酸に溶解した HCl 溶液を HPLC に通して ^{177}Lu とターゲットである Yb とを分離する工程と、
分離した Lu フラクシオンを陽イオン交換カラムに通して ^{177}Lu を分離する工程と、
を含む ^{177}Lu の分離・精製方法であって、
HPLC を用いる分離工程において、あらかじめ陽イオン交換及びキレート交換により精製した溶離液を使用すること、及び
陽イオン交換を用いる ^{177}Lu の分離工程の後にさらに ^{177}Lu を含む溶液を陰イオン交換カラムに通して Fe を除去する工程を含むこと、
を特徴とする ^{177}Lu の分離・精製方法。

10

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法によって分離・精製された ^{177}Lu 最終溶液を蒸発乾固し、酸溶液に溶解させた後、キレート剤 - 抗体溶液を添加して反応させ、 ^{177}Lu - キレート剤 - 抗体を合成する工程を含む、 ^{177}Lu - キレート剤 - 抗体の製造方法。

【請求項 3】

前記キレート剤 - 抗体溶液は、ホウ酸緩衝液中でキレート剤と抗体とを反応させ、次いで酢酸緩衝液を通したゲル濾過カラムで精製することによって得られ、
前記 ^{177}Lu - キレート剤 - 抗体は、得られた当該キレート剤 - 抗体溶液を ^{177}Lu 酸溶液に加えて反応させることによって得られる
ことを特徴とする請求項 1 に記載の ^{177}Lu - キレート剤 - 抗体の製造方法。

20

【請求項 4】

前記キレート剤は、ポリアザポリカルボン酸誘導体及びポリアミノポリカルボン酸誘導体から選択される、請求項 2 又は 3 に記載の製造方法。

【請求項 5】

ポリアザポリカルボン酸誘導体は 1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - N, N', N'', N''' - 四酢酸 (DOTA) 及び 1, 4, 8, 11 - テトラアザシクロテトラデカン - N, N, N'', N''' - 四酢酸 (TETA) から選択され、
ポリアミノポリカルボン酸誘導体は、ジエチレントリアミン - N, N, N', N'', N''' - 五酢酸 (DTPA) 及びエチレンジアミン - N, N, N', N' - 四酢酸 (EDTA) から選択される、請求項 4 に記載の製造方法。

30

【請求項 6】

前記抗体は、NuB2、ErB-B2、CD22、CEA、PMSA、CA-IXG250/MN から選択される、
請求項 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の ^{177}Lu - キレート剤 - 抗体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗体標識が可能な無担体 ^{177}Lu の分離精製法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

RI (放射性同位元素) を用いた癌治療は、RI 標識薬剤を体内に投与して癌細胞に特異的に集積させ、当該 RI から放射される飛程の短い放射線を病巣の組織や細胞に照射することによって、目的とする病巣の組織や細胞を破壊して疾患を治療する方法であり、正常な身体組織や細胞への放射線の影響を低く抑えることができ、副作用が少ないことから、患者の QOL (生活の質) の向上が期待できる方法である。しかしながら、RI 標識薬剤の癌集積性の向上及び非ターゲット臓器への集積の低減など、解決すべき課題が多く実用化は未だ限られている。

【0003】

50

現在国内で使用されている癌治療用 R I は、 ^{131}I 、 ^{89}Sr 及び ^{90}Y の 3 種であり、すべて 線放出 R I である。これら 線の組織中の飛程は、数～数十ミリメートル程度であり、小～中サイズの腫瘍の照射に適当な長さである。また、癌治療に有用な 線を放出する R I は、数時間～数日の範囲の適当な半減期を持つものが多く、さらに、多様な化学的性質を有する。加えて、体外からの画像化に適したガンマ線を放出する場合には、治療レベルの高線量での投与に先立ち、低い線量で生体内分布を確認することができるので、最適な放射性薬剤の投与量の決定に寄与できる。さらに、モニタリングすることにより癌の治療状況を的確に把握することができると共に、各組織の吸収線量の評価を治療と同時に進めることができる。

【0004】

R I を癌治療に利用するには、その物理的性質（半減期、線エネルギー）に加え、R I の比放射能（安定同位体に対する放射性同位体の割合）も重要な要素の一つである。すなわち、治療効果を高めるためには、より多くの線エネルギーをターゲットの癌組織に照射することが必要であるため、比放射能が高い R I が有利である。 ^{177}Lu は、半減期が 6.73 日、線の最大エネルギーが 498 keV、組織中の線の飛程が 1.8 mm と短く、画像化に適した 113 keV と 208 keV の線を放出する。さらに、ルテチウムは、臨床応用が認められたイットリウム (^{90}Y) と同族元素であり、化学的特性が類似しているため、 ^{90}Y 標識薬剤の開発で蓄積された知見を有効に活用することができる。

【0005】

癌治療用の放射性同位元素として有望視されている ^{177}Lu の製造方法には、原子炉を用いた直接法と間接法の 2 種類がある。

【0006】

直接法は、 $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ 反応により ^{177}Lu を製造する方法であり、ターゲットとして Lu を用いる。直接法により製造される ^{177}Lu には安定同位元素である Lu 担体が含まれる。

【0007】

間接法は、 $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb}$ (半減期 1.91 時間) $^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ 反応により製造する方法であり、ターゲットとして Yb を用いる。間接法により製造される ^{177}Lu には安定同位元素である Lu 担体が含まれない。すなわち、無担体 ^{177}Lu を得ることができる。

【0008】

^{177}Lu を癌治療に用いる方法として、癌細胞に発現する抗原に特異的に結合可能な抗体に ^{177}Lu を標識した ^{177}Lu -抗体を作製し、体内に投与して癌治療を行なう方法がある。この治療法の場合、安定同位元素である Lu 担体を含んでいると、 ^{177}Lu -抗体の標識率が低くなるとともに、体内においては、抗原に ^{177}Lu -抗体以外に安定 Lu-抗体が結合して、 ^{177}Lu の治療効果を低下させる。そこで、このような癌治療法には間接法で製造した無担体 ^{177}Lu を用いる必要がある。

【0009】

癌治療に用いる ^{177}Lu -抗体は、無担体 ^{177}Lu と、1,4,7,10-tetraazacyclodecan-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (DOTA) を抗体に結合させた DOTA-抗体とを反応させることによって得ることができる。

【0010】

間接法で製造した無担体 ^{177}Lu の製造、分離・精製法は橋本らの "Production of No-carrier-added ^{177}Lu via the $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ process", K. Hashimoto, H. Matsuoka, S. Uchida, Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, Vol. 255, No. 3 (2003)575-579 に報告されている。

【0011】

橋本らの論文に記載されている分離・精製方法は逆相シリカゲルカラムを用いた方法であり、その手順は以下の通りである。

10

20

30

40

50

【0012】

$^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を原子炉で照射し、照射済み $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を得る。次いで、照射済み $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を塩酸と過酸化水素水で溶解して蒸発乾固の後 0.01 M HCl 溶液とする。この溶液を HPLC (逆相シリカゲルカラム: Waters Resolve C₁₈ Radial-Pack 8 mm × 300 mm) にチャージし、溶離液として 0.25 M 2-ヒドロキシイソ酪酸 (2-HIBA) / 0.1 M 1-オクタンスルホン酸ナトリウム (1-OS) を用い、流速 2 ml/min で、 ^{177}Lu とターゲットである Yb とを分離する。分離した Lu フラクションを陽イオン交換カラム (Bio Rad 社製 AG50WX, 8 mm × 20 mm) に通して Lu を樹脂に吸着させておき、0.1 M HCl を流して 2-HIBA / 1-OS を完全に除去した後、6 M HCl で ^{177}Lu を溶離し、蒸発乾固を行なって標識実験用とする。

10

【0013】

しかし、橋本らの従来方法では、分離精製後の ^{177}Lu に Ca、Fe、Zn が大量に含まれており、DOTA-抗体と Ca、Fe、Zn が優先的に結合して Ca-抗体、Fe-抗体、Zn-抗体を作り、もはや ^{177}Lu は DOTA-抗体と結合できなくなってしまう、 ^{177}Lu -DOTA-抗体の標識ができない、という問題があった。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献 1】 "Production of No-carrier-added ^{177}Lu via the $^{176}\text{Lu}(n, \gamma)^{177}\text{Lu}$ process", K. Hashimoto, H. Matsuoka, S. Uchida, Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, Vol. 255, No. 3 (2003)575-579

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明の目的は、Ca、Fe、Zn を含まない無担体 ^{177}Lu を分離・精製して、標識率の高い ^{177}Lu 抗体を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明者らは鋭意研究の結果、 ^{177}Lu と抗体との結合を阻害する Ca、Fe、Zn の混入の原因が主に溶離液中に含まれる不純物であることを突き止め、溶離液をあらかじめ精製すること及び分離工程の最後に不純物を除去する工程を加えることで、上記課題を解決できることを知見した。

30

【0017】

すなわち、本発明によれば、 $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を原子炉で照射し、照射済み $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を得る工程と、照射済み $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を塩酸に溶解した HCl 溶液を HPLC に通して ^{177}Lu とターゲットである Yb とを分離する工程と、分離した Lu フラクションを陽イオン交換カラムに通して ^{177}Lu を分離する工程と、を含む ^{177}Lu の分離・精製方法であって、HPLC を用いる分離工程において、あらかじめ陽イオン交換及びキレート交換により精製した溶離液を使用すること、及び陽イオン交換を用いる ^{177}Lu の分離工程の後にさらに ^{177}Lu を含む溶液を陰イオン交換カラムに通して Fe を除去する工程を含むこと、を特徴とする分離・精製方法が提供される。

40

【0018】

HPLC としては、充填剤としてシリカゲルを用いた逆相シリカゲルカラムを用いることができる。

【0019】

HPLC で用いる溶離液としては、従来法と同様に 0.25 M 2-ヒドロキシイソ酪酸 (2-HIBA) / 0.1 M 1-オクタンスルホン酸ナトリウム (1-OS) を用いることができる。ただし、本発明においては、溶離液を HPLC カラムに通す前に、あらかじめ陽イオン交換及びキレート交換によって精製しておくことが必要である。溶離液の

50

精製に使用することができる陽イオン交換樹脂としてはスルホン酸型イオン交換樹脂が好ましく、具体的にはAG560Wx8 (Bio Rad社製)を挙げることができる。キレート樹脂としてはイミノ二酢酸型キレート樹脂が好ましく、具体的にはChellex-100 (Bio Rad社製)を挙げることができる。

【0020】

Luフラクションから ^{177}Lu を分離する工程において使用することができる陽イオン交換カラムに充填する陽イオン交換樹脂としては、スルホン酸型イオン交換樹脂が好ましく、具体的にはAG560Wx8 (Bio Rad社製)を挙げることができる。

【0021】

分離後の ^{177}Lu を含む溶液からFeを除去する工程において使用することができる陰イオン交換カラムに充填することができる陰イオン交換樹脂としては、トリメチルアンモニウム型、具体的にはAG1x8 (Bio Rad社製)、を挙げることができる。また、この樹脂ではFeだけでなく、Zn、Ga、Mo等、いろいろな元素を除去することができる。

10

【0022】

また、本発明によれば、上述の方法で分離・精製された ^{177}Lu 最終溶液を蒸発乾固し、酢酸溶液とした後、抗体溶液を添加して反応させ、 ^{177}Lu -抗体を合成する工程を含む、 ^{177}Lu -抗体の製造方法が提供される。

【0023】

^{177}Lu に抗体を結合させるためには、まずキレート剤を抗体に結合させ、次いで、キレート剤-抗体を ^{177}Lu に結合させる。このとき使用することができるキレート剤としては、ポリアザポリカルボン酸誘導体及びポリアミノポリカルボン酸誘導体を好ましく用いることができる。ポリアザポリカルボン酸誘導体としては、特に1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-N,N',N'',N'''-四酢酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecan-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (DOTA))、1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-N,N,N'',N'''-四酢酸(TETA)を挙げることができ、ポリアミノポリカルボン酸誘導体としては、特にジエチレントリアミン-N,N,N',N'',N'''-五酢酸(Diethylenetriamine-N,N,N',N'',N'''-pentaacetic acid (DTPA))、エチレンジアミン-N,N,N',N''-四酢酸(EDTA)を挙げることができる。

20

30

【0024】

キレート剤と結合させる抗体としては、悪性リンパ腫に多く発現するCD20抗原を認識するNuB2、乳癌、肺癌の治療を目的とする抗Erb-B2抗体(trastuzumab)、悪性リンパ腫の治療を目的とする抗CD22抗体(epratuzumab)、転移性大腸癌の治療を目的とする抗CEA抗体(cT84.66)、前立腺癌の治療を目的とする抗PMSA抗体(J591)、転移性腎細胞癌の治療を目的とする抗CA-I X G 2 5 0 / MN抗体(cG250)などを挙げることができる。

【発明の効果】

【0025】

本発明によれば、無担体 ^{177}Lu の精製純度を向上させることができるので、 ^{177}Lu -キレート剤-抗体の標識率を大幅に向上させることができる。 ^{177}Lu は半減期が6.73日と癌治療に適しており、また最大エネルギー498keVの線を放出するため、癌治療に有望な核種である。本発明で分離・精製した ^{177}Lu を用いて、癌細胞に発現する抗原に特異的に結合する ^{177}Lu -抗体を用いた癌治療の研究の進展が期待できる。

40

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】図1は、本発明による ^{177}Lu の分離精製フローである。

【発明を実施するための形態】

【0027】

50

以下、実施例を参照しながら本発明を具体的に説明する。

【0028】

図1に本発明の ^{177}Lu の分離精製フローを示す。 ^{177}Lu を得るためにターゲットである $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を原子炉で照射して、照射済み $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を得る(3)。照射済み $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を塩酸に溶解した HCl 溶液を HPLC 逆相シリカゲルカラムに通して ^{177}Lu とターゲットである Yb とを分離する(4)。このとき、2-HIBAを陽イオン交換カラムに通して不純物を除去し(1)、1-OSをキレート交換カラムに通して不純物を除去し(2)、両者を当量混合して溶離液を調製し、 HPLC カラムに導入する。分離した Lu フラクションを陽イオン交換カラムに通して ^{177}Lu を吸着させ、 HPLC の溶離液を除去して、 ^{177}Lu を分離する(5)。分離した ^{177}Lu を含む溶液を陰イオン交換カラムに通して、 Fe を除去する(6)。精製された ^{177}Lu を含む溶液を得る(7)。

10

【実施例】

【0029】

(1) 溶離液の調製

陽イオン交換樹脂AG50W×8(Bio Rad製)を15mm×113mmのカラムに詰めて陽イオン交換カラムを調製した。この陽イオン交換カラムに、0.5M 2-HIBA(2-ヒドロキシイソ酪酸)溶液を流し、2-HIBAの精製を行なった。

【0030】

キレート樹脂Chellex-100を15mm×113mmのカラムに詰めてキレート交換カラムを調製した。このキレート交換カラムに、0.2M 1-OS(1-オクタンスルホン酸ナトリウム)溶液を流し、1-OSの精製を行なった。

20

【0031】

0.5M 2-HIBA溶液と0.2M 1-OS溶液を当量混合して0.25M 2-HIBA/0.1M 1-OS溶液を調製した。

(2) 無担体 ^{177}Lu の製造

$^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を原子炉(日本原子力研究開発機構のJRR3HR-2孔(1×10¹⁴ n·cm⁻²·s⁻¹))を用いて6時間照射した。

【0032】

照射済み $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ を6M塩酸3mLと30%過酸化水素水2mLで溶解し、蒸発乾固させて0.01M HCl 溶液として HPLC (カラム:Waters Resolve C₁₈ Radial-Pack 8mm×300mm)に仕込んだ。あらかじめ精製した溶離液(0.25M 2-HIBA/0.1M 1-OS溶液)を HPLC カラムに通して、ターゲットである Yb から ^{177}Lu を分離した。

30

【0033】

分離した ^{177}Lu フラクションを陽イオン交換カラム(Bio Rad製 AG50WX8、8mm×20mm)に通して Lu を樹脂に吸着させておき、0.1M HCl を流して2-HIBA/1-OSを完全に除去した。次いで、陽イオン交換カラムに6M HCl を流して ^{177}Lu を溶離した。

【0034】

最後に、溶離した ^{177}Lu を含む溶出液を陰イオン交換カラム(Bio Rad製の陰イオン交換樹脂AG1×8を8mm×20mmのカラムに詰めた)に通して、 ^{177}Lu 最終溶液を得た。

40

(3) ^{177}Lu 最終溶液中の不純物含有量

比較のため、対照1(HPLC 溶離液の精製を行わず、 HPLC 溶出液の陰イオン交換による精製も行わなかった。従来方法と同じ)及び対照2(HPLC 溶離液の精製は行ったが、 HPLC 溶出液の陰イオン交換による精製は行わなかった)を調製した。

(4) 抗体標識

^{177}Lu 最終溶液を蒸発乾固し、0.1M酢酸35μlを加えて溶解させた。これに3M酢酸緩衝液(pH=6)を7μl及び5mg/ml DOTA-NuB2抗体溶液を

50

26 μ l 加えて、40 で1.5時間反応させて、 ^{177}Lu -DOTA-NuB2を合成した。なお、DOTA-NuB2抗体溶液の調製は以下のように行った。

【0035】

500 μ Lのホウ酸緩衝液(0.1M, pH=8)中のNuB2に、5 μ L ジメチルスルホキシド(DMSO)中の1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-N,N',N'',N'''-四酢酸モノ(N-ヒドロキシサクシニイミジルエステル)(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetracetic acid mono (N-hydroxysuccinimidyl ester)) (mDOTA)を加え、15時間室温で反応させた後、0.5M酢酸緩衝液(pH=6)を通したゲルろ過カラムで精製した。

【0036】

次に、合成された ^{177}Lu -DOTA-NuB2を含む溶液に100mMのEDTA(ethylenediaminetetraacetic acid)を添加して、未反応の ^{177}Lu を ^{177}Lu -EDTAとした。

【0037】

標識率は薄層クロマトグラフィ(TLC)で求めた。具体的には、合成した ^{177}Lu -DOTA-NuB2を含む溶液をTLCペーパー(Gelman Science Inc.のITLCSG)にスポットして生理食塩水で展開し ^{177}Lu -DOTA-NuB2と ^{177}Lu -EDTAを分離して、それぞれの放射能を測定した。Ge検出器で ^{177}Lu の208keVの線を測定することにより放射エネルギーを求めた。なお、本実験は抗体標識のため、20MBq程度の放射能を使用しているが、動物の治療には100~200MBqが必要となる。

【0038】

標識率は下記式で求めた。

【0039】

$$\text{標識率}(\%) = \frac{{}^{177}\text{Lu-DOTA-NuB2の放射能}}{\text{標識に使用した}{}^{177}\text{Luの放射能}} \times 100$$

なお、「標識に使用した ^{177}Lu の放射能」は ^{177}Lu -DOTA-NuB2と ^{177}Lu -EDTAに別れ、生成した ^{177}Lu -DOTA-NuB2の割合が標識率となる。

【0040】

本発明による実施例並びに対照1及び対照2について、Ca、Fe、Znの残留量測定結果及び標識率を表1に示す。

【0041】

【表1】

表1 Ca、Fe、Znの残留量及び標識率

	Ca (ppb)	Fe (ppb)	Zn (ppb)	標識率 (%)
対照1	87	340	77	5以下
対照2	18	83	10	35
実施例	13	18	9	88

【0042】

表1より、本発明の分離・精製方法を行った実施例では従来法と比較してCa、Fe、Znの残留量が大幅に減少し、標識率が大幅に向上したことがわかる。

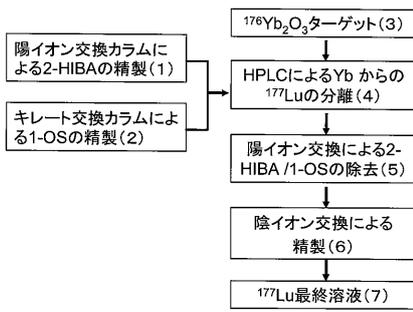
10

20

30

40

【 図 1 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	B 0 1 J 41/04 A 6 1 K 43/00	H
(74)代理人 100096013 弁理士 富田 博行		
(74)代理人 100112634 弁理士 松山 美奈子		
(72)発明者 渡辺 智 群馬県高崎市綿貫町1 2 3 3 番地 独立行政法人日本原子力研究開発機構 高崎量子応用研究所内		
(72)発明者 橋本 和幸 茨城県那珂郡東海村白方白根2 番地 4 独立行政法人日本原子力研究開発機構 東海研究開発センター 原子力科学研究所内		
(72)発明者 飯田 靖彦 群馬県前橋市昭和町三丁目3 9 番2 2 号 国立大学法人群馬大学内		
(72)発明者 花岡 宏史 群馬県前橋市昭和町三丁目3 9 番2 2 号 国立大学法人群馬大学内		
(72)発明者 遠藤 啓吾 群馬県前橋市昭和町三丁目3 9 番2 2 号 国立大学法人群馬大学内		
F ターム(参考) 4C084 AA12 NA20 ZB26 4G076 AA18 AA22 AB02 AC10 BA11 BB08 BE01 BG04 CA36 CA40 DA16		