

## 最終講義

### アイソトープ「去々来々」

本 田 昂

富山医科薬科大学医学部医学科放射線基礎医学教室

#### プロローグ

霊峰立山山麓の神通河畔に生まれ育った私は、恵まれた自然環境の中で昆虫を採取したり蛙と戯れたりするなど、長閑かな田園で少年期を過ごした。特に今にして思えば、蛙の卵を観察していたことなどが後年大学で発生生理学に興味を抱く縁となったことかと述懐するものである。

中学2年(1945年)の8月6日広島にそして3日後の9日には長崎に原子爆弾が投下され、前代未聞の大悲劇を見聞し放射能の脅威に大きな関心をもつに至った。更に同月15日には敗戦という終焉を味わい、決して破れることのないと信じていた私共に大きなショックを与えた。それ故に米国への関心は一層深くなったのである。そしてこれらの経験はやはり後年米国留学への一つの契機になったのも事実である。終戦後富山市にも米国駐留軍が来富、たまたま片言の英語が少々通じたのが嬉しかったのか、米国留学の夢はその頃から益々ふくらんできたと言えよう。

放射能の研究回顧に入る前に、私共の身のまわりが一番多く存在している水と空気を放射能と比較して考えて見たい。放射能は、水や空気と違って人間の五感に感知できないために、その存在がわかったのは写真乾板が発明された19世紀後半である。即ち、蛍光の出るウラン化合物について実験していたベクレルが放射能を発見したことに始まる。しかし放射能は太古の昔からあり、星の中の核反応により原子核が合成され(プラズマ状態)、原子核のまわりに電子がまわりついて原子ができ、さらに分子が生まれ生物が出現したことになる。従って放射能が一番古くから存在し、水などはずっと後でギリシャ時代、空気などは250年前にわかったと云われている。

即ち、認識した順番は、水、空気、放射能の順番でも存在した順番はその逆で、放射能、空気、水の順となる。従って、放射能の発見からまだ100年余りしか経っていないので、研究する分野は大きく残っているものと考えられる。

#### 研究回顧

1) 私が最初に放射性同位元素(以下RIもしくはアイソトープとよぶ)に接したのは今から45年前の1953年で $^{32}\text{P}$ によるモリアオガエルのオルガナイザーの実験に始まる。次いで $^{131}\text{I}$ 、 $^{45}\text{Ca}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ と云ったアイソトープによるラット・パラビオーゼにおけるRIの体内移行や追跡子(トレーサー)実験である。つぎは1954年3月1日の所謂第五福竜丸事件で、原爆の降下物の生体への影響を家兎とマウスを用いて検索し報告した。その後、国立金沢病院に地方の癌センターが設置され、アイソトープ室が開設、当時取り扱ったRIは $^{226}\text{Ra}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$ が主なものである。

1961年に念願かなって原子力留学生として渡米、米国はテネシー州オークリッジ核研究所(ORINS)に留学した。もともと原子力研究のメッカでニューヨークのブルックヘブン、シカゴのアルゴン、バークレイのドナーそれにニューメキシコのロスアラモスに並ぶ最先端のアイソトープ研究所である。そこで最初はRIのトレーニング・コースを受け、次いでRIの体内分布検索用のSmall Animal Scannerの試作に参加しその性能を発表、更に各種RIの体内動態を研究した。帰国後金沢へ、そして再び米国はフィラデルフィアのハーネマン大学に今度はスタッフとして赴任し、1976年富山医薬大に着任今日に至っている。この間、放射線生物学、放射線基礎医学の教育と放射性医薬品、特

に悪性腫瘍へのRI集積とその機序に関する研究、放射線管理に従事した。今ここに顧みて多少の研究業績のうち主なもの二、三を紹介したい。

## 2) Studies on the Intralymphatic Localization of Radioactive Materials (1967年, 学位論文)

放射性物質をリンパ管に注入しリンパ節に選択的に摂取させる要因を、希土類元素、医療用コロイド、RI微小粒子、キレート剤等を用いて検索した (Fig. 1)。

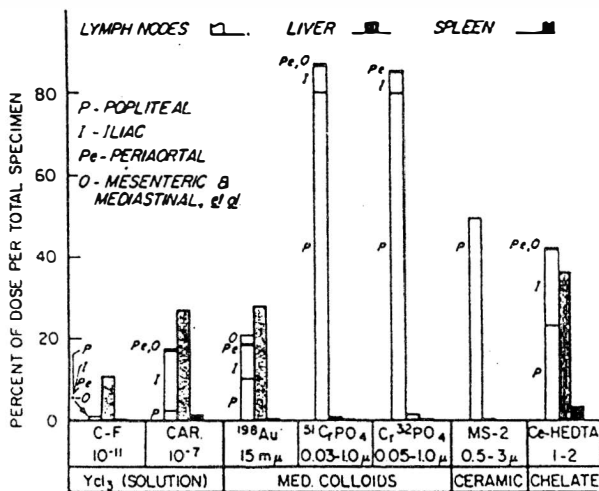


Fig. 1 Intralymphatic localizations in dogs (three day)

## 3) Instant Labeling of Macro-and Microaggregated Albumin with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (J. Nuc. Med., 1970年)

$^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ を還元しこれに熱変性を起こしたヒト血清アルブミンを標識し、放射性医薬品として、大凝集アルブミン或いは微小凝集アルブミンを短時間に調整できるようキット化に成功した。

## 4) Limulus Endotoxin Detection (Appl. Radiol. /Nucl. Med., 1975年)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 等の短半減期核種を用いる放射性医薬品の品質管理として重要なエンドトキシン試験法の開発を行った。これはグラム陰性菌のエンドトキシンが、カプトガニの血球成分と特異なゲル化反応を起こす原理に基づいた方法である。自家製の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物のいくつかについて本法の有用性を評価した。

## 5) Radiopharmaceuticals for Pancreatic Tumors (Rad. Isotope Forschung, 1976年)

膵癌の診断及び治療を目的として、膵腫瘍に集積するRI標識化合物を検索し、その機序を解明するため1975年から1990年にかけて精力的に取り組んだ。即ち、ハムスターの膵臓のそれぞれβ-cell (endocrine), acina, duct cell (exocrine) よりなる腫瘍モデルに対し、種々のRI標識化合物の体内動態を研究した。 $^{75}\text{Se}$ -selenomethionine,  $^{67}\text{Ga}$ にはじまり、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-Aminocyclopentane carboxylic acid,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1-Thioglucose,  $^{35}\text{S}$ -5-Thio-D-glucose等について一連の研究を展開した。

6) Distribution of  $^{111}\text{In}$  and  $^{125}\text{I}$  Labeled Monoclonal Antibody 17-1A in Mice Bearing Xenografts of Human Pancreatic Carcinoma HuP-T 4 (Cancer, 1994年) 放射性核種標識モノクローナル抗体17-1Aの生体内動態をヒト膵臓癌HuP-T 4 担癌ヌードマウスについて検討、腫瘍への集積性が示され放射免疫学的画像診断或いは治療への応用の可能性が示唆された。これに関連しさらに $^{186}\text{Re}$ 標識モノクローナル抗体の研究が進展し放射免疫治療法において望ましい腫瘍集積を期待するものである (Fig. 2, 3)。

## 7) Inhibitory Effect of Lentinan Entrapped in Liposomes on Hepatic or Pulmonary Metastasis in Rats-Enhancement of NK Cell Activity (J. Exp. Clin. Cancer Res., 1992年)

DDSのキャリアーとしてリポソームを用い、BRM(レンチナン)包埋リポソームを作製し実験腫瘍に対する有効性を検討した。

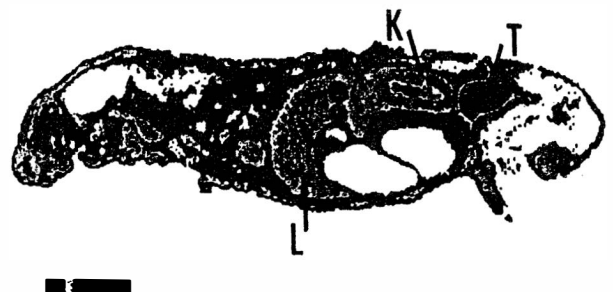


Fig. 2 Radioluminography at 72 hours after intravenous administration of  $^{111}\text{In}$ -cDTPA-MoAb 17-1A to HuP-T4 bearing BALB/c mouse. T: tumor; L: liver; K: kidney.

以上、主な研究の概要について説明した。

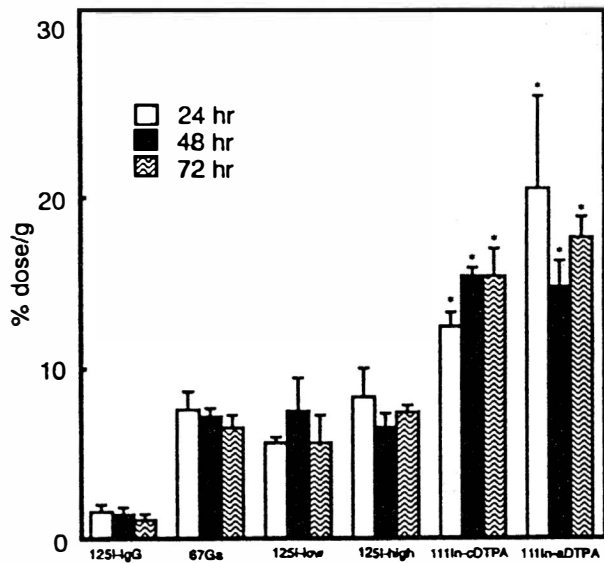


Fig. 3 Comparison of tumor uptake for each labeled MoAb 17-1A and  $^{67}\text{Ga}$  citrate in HuP-T4 bearing mice at 24, 48, and 72 hours after injection. Each block represents the mean of three animals with standard deviation bars.  $*P < 0.05$  compared with tumor uptake in  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{125}\text{I}$ -low and  $^{125}\text{I}$ -high groups.  $^{125}\text{I}$ -low:  $^{125}\text{I}$ -MoAb 17-1A-low dose;  $^{125}\text{I}$ -high:  $^{125}\text{I}$ -MoAb 17-1A-high dose;  $^{111}\text{In}$ -cDTPA:  $^{111}\text{In}$ -cDTPA-MoAb 17-1A;  $^{111}\text{In}$ -aDTPA:  $^{111}\text{In}$ -aDTPA-MoAb 17-1A.

## おわりに

私達は、レントゲンには親しみさえ感ずるのに、放射能といえば恐怖を覚える。原爆や原発の犠牲など余りにも悪いイメージが先行するからであろう。レントゲン線も、放射能をもつアイソトープ（放射性同位元素）から出る $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 線も同じ仲間であって放射線とよばれる。これらは混同され易いが、アイソトープを電灯にたとえれば、放射線は光線に相当し、放射能は電灯がもっている光線を出す能力あるいは性質にたとえることができる。放射線の物理化学、生物学的作用に基づいて、今日、医学上の診断や治療をはじめ、理学、工学、農学、薬学などの多くの領域で有効に利用されつつある。一方予期せぬ事故、取扱上の不注意からその危険性もまた念頭

におかねばならない。即ち放射線は「両刃の剣」といわれ、その利用に伴う大きな便宜の一方では、潜在する危険に対して十分な防護の配慮が必要とされる。

数々のメリットのうち、アイソトープによる生命現象の解明に関する研究にはめざましいものがある。例えば、PET（ポジトロン・エミッション・トモグラフィー）といって、ポジトロン（陽電子）を出すアイソトープ化合物を体内に取り込ませ、ある場所に到達するとポジトロンが放出される。その結果飛び出した $\gamma$ 線を検出し、その濃度に対応する断層画像をコンピューターを用いてX線CTのように作成しようとする装置が考案されている。グルコースを投与し、PETによりそれがどの部分で、どの位の速度で取り込まれるかを調べて、これらの情報をもとに、どのように脳細胞が働いているかがわかる。このような生化学的診断法が今後益々重要となり、血管性痴呆とアルツハイマーのそれとの区別もつくことになろう。アイソトープを投与し、癌病巣等を集めて治療したり、癌の病巣に外からより強い放射線をあてて治療する放射線治療法も極めて重要なメリットといえよう。

しかし乍ら、放射線のデメリットとして人体への影響も知っておかねばならない。放射線被曝線量と影響の現れ方には、一つには遺伝的影響および身体的影響（白血病その他の癌）のように、被曝線量が大きくなるにつれて影響の発生確率が単調に大きくなり、しきい値がないと考えられる確率的影响があり、現れる影響の程度（重症度）は被曝線量には関係しないとされる。もう一つは皮膚の紅斑、脱毛、白血球減少、白内障などのように、しきい値がありこれらを超える放射線を受けた場合の影響で、線量が大きくなるにつれて程度が重くなり発生確率も大きくなる。前者に対してこれを確定的影響という。

私たちは、自然放射線により年間凡そ1ミリシーベルト、そのほか人によっては医療上1から数ミリシーベルト受けている。放射線防護に関する厳しい諸規定により安全が確保されている現状である。

私はこの40年間、アイソトープを中心に医学と生物学の境界領域（interdisciplinary）の教育並びに研究に従事することができ大変有意義であったと思っている。いわば大網化を先取りしていたとも云えよう。この間私を支え協力を惜しなかった放射性同

位元素実験施設の職員の方々をはじめ、関係各講座の各位に深甚なる謝意を表するものである。

そして日本においても特に米国においても研究費の取得に苦勞し、おかげで研究が遂行できたことを心より感謝するものである。研究に停年はなく可能な限りささやかなりともこの道一筋歩みたいものである。おわりに、放射性同位元素実験施設並びに私が最後の4年余り勤めさせて戴いた放射線基礎医学教室に対し、皆様の変わらぬ暖かいご支援を賜りますよう心より願って止まないものである。何れも創設に言い知れぬ苦勞をしたからである。

サンテグジュペリの「人間は旧友を新しくつくることはできない。共通の多くの思い出、いっしょに生き抜いた多くの困難な時間、多くの仲たがいや和解や感動、これらの宝物に勝るものは何もない」という言葉を皆様に贈ります。

皆様色々ありがとうございました。

## 参考資料

