

私のRI 歴書

甲状腺研究から核医学へ

小西 淳二
Konishi Junji

(京都大学名誉教授、
杉田玄白記念公立小浜病院名誉院長)



1. はじめに

私がラジオアイソトープ (RI) を用いた診療と研究に携わるようになったのは、京都大学第2内科の大学院に入学した1965年であった。それ以来、多くの仲間とともに甲状腺の研究から、広く核医学・画像診断学を学ぶようになって50年になった。この間、日本アイソトープ協会 (RI協会) では、長年にわたり医学・薬学部会でお世話になり、RIの臨床応用についての厚生労働省との折衝などに多大なるご助力をいただいた。2014年6月には協会の監事を退任したので、この機会にRIとの関わりを振り返ってみたい。

2. RI 治療からスタートした甲状腺研究

三宅儀教授よりいただいたテーマは、「甲状腺機能亢進症の ^{131}I 治療に関する研究」で、文字通り核医学治療の分野で研究をスタートした。治療後数年経って起こってくる晩発性の甲状腺機能低下症の発症機序を探るといふ臨床研究であった。

当時の第2内科の甲状腺班は恩師 故 鳥塚莞爾先生をトップに総勢13名を数える最大のチームで、その活性は高く、和気藹々と大変賑やかな日々を送った。この年は鳥塚先生が京大病院の半地下にあった“中央同位元素診療部”の

助教授になられた年で、その頃、RI検査としては、 ^{131}I を用いる甲状腺摂取率検査、 ^{59}Fe 、 ^{51}Cr を用いる造血機能検査など、時間-放射能曲線の作製が行われていた。シンチグラムはスキャナーを用いて作製されており、 ^{131}I とシンチスキャナーの時代であった。

In vitro 検査では、飽和分析法である T_3 レジン摂取率などが行われ、Radioimmunoassay (RIA) の導入前夜であった。

1966年に全身カウンターが設置され、浜本研先生 (愛媛大名誉教授、故人) により体内 ^{40}K の測定やタンパク質代謝の研究などが始められた。放射性医薬品については、1964年に開発された ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータの導入により $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の臨床利用が始まり、1967年にシンチカメラが我が国に輸入されたことで、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ とシンチカメラの時代に移行した。甲状腺シンチにも $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ が用いられるようになり、ヨード制限のいらぬ早期摂取率の測定は $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ で行われるようになった。コンピュータ機器があること、全身カウンターが鎮座しているお陰で、同位元素診療部はエアコン完備だったのが有り難く、夜遅くまではもちろん、しょっちゅう泊まり込みで仕事をしていた。

私は毎週のように、甲状腺機能亢進症を呈する代表的疾患、バセドウ病の患者に ^{131}I を投与する一方、この病気に特異的なLong-acting thyroid stimulator (LATS)の研究で、我が国に

おける草分けの1人である森徹先生（元 京大臨床検査医学教授）の手ほどきを受けて、マウスに¹³¹Iを投与して行うLATSのバイオアッセイに没頭していた。大学院ではこのほか、電顕を使った組織検査や放射能基礎医学教室（菅原努教授）での甲状腺細胞の培養など、いろいろな実験手技を身に付けることができた。1969年に東京で開かれた12th International Congress of Radiologyで、研究成果を報告したのが最初の国際学会発表であった。

3. 米国での臨床と研究

大学院在籍中に始まった大学紛争は次第に拡大し、遂に研究室が封鎖状態となった。そこで、かねてより希望していた米国での臨床修練のためニューヨーク州のRochester General Hospitalに応募し、1970年7月から、Straight Medical Internを1年勤めた。

翌年には、Stanford大学核医学科のJoseph P. Kriss教授の下に留学しておられた森先生の後を引き継がせていただき、再び研究を再開することができた。Kriss教授はLATSがIgGであることを明らかにしたこの道の先駆者であり、ユニークなアイデアで研究を進めていた。ここではバセドウ病に伴う眼球突出の成因に関するKriss教授の“サイログロブリン自己免疫仮説”を支持するデータの1つとして、外眼筋の膜とサイログロブリンの親和性を見いだした。

4. 放射線部への移籍と核医学講座の開設

留学中の1972年、鳥塚先生が放射線医学講座の教授に就任されたことが、人生の大きな転機になった。同位元素部門にいた共同研究者の全員が先生と一緒に放射線科、若しくは放射線部に移った。1973年秋に帰国した私は、翌年より放射線部の助手として、研究を続けることになった。この間にRIAの目覚ましい進歩があり、甲状腺ホルモンや甲状腺刺激ホルモン

(TSH)の測定ができるようになった。一方で、サイクロトロン産生核種の臨床応用が始まり、1969年から⁶⁷Gaによる腫瘍シンチ、1971年から²⁰¹Tlによる心筋シンチが行われており、¹²⁵I及びその標識化合物の臨床利用が始まるなど、目まぐるしい進歩の時代であった。

1976年には念願の核医学講座が新設され、鳥塚先生が初代教授に就任された。放射線医学講座の後任教授には阿部光幸先生が就任され、放射線医学における診断と治療という2つの分野を、2講座で分担する複合講座の体制がスタートした（後に1995年、大学院重点化が行われた際に、この複合講座体制が正式に放射線医学大講座の形で認められ、教室は、核医学・画像診断学と改称された）。

核医学の発展を受けて、1978年には地下1階、地上4階、2,600 m²のRI診療棟が新営された。長い地下生活から晴れて地上に移り、診療、研究環境が一新された。2階が*in vivo*核医学検査室で、3階が*in vitro*の検査室と甲状腺、骨・カルシウム代謝、消化管ホルモンに関する研究室であった。

本稿では私自身が直接担当した甲状腺グループに絞ってその活動を述べる。

5. TSHのRadioreceptor assayの開発

私の帰国時に、^{99m}Tc-ブレオマイシンによる腫瘍シンチの開発で活躍されていた森先生が、翌年、神戸市立中央市民病院内科へ転出され、私が甲状腺グループの責任者を引き受けることになった。

この頃はRIAに続いてRadioreceptor assay (RRA)の開発が焦点となっていた。そこで、1974年大学院に帰って来られた遠藤啓吾先生（群馬大名誉教授、現 京都医療科学大学学長）には、早速TSHのRRAの開発に着手してもらった。当初は難航したが、¹²⁵I標識したヒトTSHをレセプター分画に一旦結合させた後に解離させて精製トレーサを得る、receptor

purification 法を用いることにより、初めて特異的結合が二十数%に上昇し、アッセイが可能となった。後に、より精製されたウシ TSH が入手できるようになるまで、この方法が不可欠であった。

RRA は TSH の測定法としては感度が十分でなかったが、レセプター抗体の測定に新領域を開くことになった。すなわち、1974 年 B.R. Smith & R. Hall は、このアッセイにおいてバセドウ病患者の IgG が TSH のレセプター結合を阻害することを明らかにし、この活性を Thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) と呼んだ。この結果から甲状腺刺激抗体は TSH レセプター抗体であると考えられるに至ったのである。

1975 年には笠木寛治先生（高松赤十字病院名誉院長）が教室に帰って来られて、バイオアッセイによる甲状腺刺激抗体の測定に取組み、J. Orgiazzi らによる Human adenyl cyclase stimulator (HTACS) の測定系を確立した。

6. TSH 受容体ブロッキング抗体の発見

その後“TSI”の測定を重ねていた我々は、教授外来に紹介されてきた高度の甲状腺機能低下症の1人の女子高校生が、驚くほど強い“TSI”活性を持つことを見いだした。早速、彼女のIgGの甲状腺刺激活性を測ってみると、全く刺激活性が見られないのみならず、TSHによる甲状腺刺激を特異的に阻害することが確認された。かくしてTSH受容体に対する抗体には刺激性抗体のみならず、ブロッキング抗体も存在することが初めて明らかにされた（1978年）。このようにRRAで検出される抗体は、生物活性を反映しないことから、“TSI”と呼ぶのは適切でないことが明らかとなり、以後、我々の提唱したTSH-binding inhibitor immunoglobulins (TBII)という呼称が使われるようになった。この患者が甲状腺腫大を認めない、いわゆる特発性粘液水腫であったことから、同様

の症例をスクリーンしてみると、次々と同じような患者が見いだされた。

一方、この症例の学会報告を聞かれた北大小児科の松浦信夫先生（元 北里大医学部小児科教授、現 聖徳大教授）は、このブロッキング抗体が自ら経験していた新生児一過性甲状腺機能低下症の兄弟例における病因物質ではないかと直感し、早速測定を依頼してこられた。予想は見事に的中し、それまでに知られていた“Thyroid Stimulating Antibody (TSAb)による新生児バセドウ病”と対照的な、“Thyroid-stimulation blocking antibody (TSBAb)による新生児の一過性甲状腺機能低下症”と確認された。この報告はブロッキング抗体の病因的役割を裏付ける Natural experiment として世界の注目を集めた（1980年）。かくして多くの方々と共同研究により TSBAb の病因的意義が次第に明らかとなり、1985年に“TSH受容体ブロッキング抗体による甲状腺機能低下症”の疾患概念を初めて提唱することができた。この疾患はその後、我が国のみならず韓国から、そして欧米の各地からも相次いで報告されるようになった。

7. TSH 受容体抗体の多様性と病態

笠木先生はその後、low-salt Hank's balanced salt solution を用いることで cyclic AMP 増加反応が著しく増強されることを見だし、培養甲状腺細胞を用いる刺激活性のアッセイ系に改良を加えた。中でも、ブタ甲状腺細胞を用いる Kasagi 法は、臨床的に用い得る世界で最も高感度なアッセイとして、ヤマサ醤油(株)でキット化された。Smith らのグループによる TSH-RRA のキット化に次いで、TSAb 測定キット化が行われたことで、TBII と TSAb あるいは TSBAb の測定が臨床検査として広く行われるようになり、その後の TSH 受容体抗体の多様性と病態との関連についての解析に大きな貢献をした。

遠藤先生が Harvard 大学の Dr. S.H. Ingbar の下へ留学した後は、笠木先生、次いで御前隆先生（天理よろづ相談所病院 RI センター長）がリーダーとして活躍し、飯田泰啓先生（京都府木津医師会長）は RI 診療棟における甲状腺外来を長くサポートした。TSH による Oncogenes の発現を検討した幡生寛人先生（Harvard 大学放射線科教授）は、その後胸部の MRI 診断に進んだ。

1986 年に新築された内科系の病棟には、遠藤先生の設計による RI 治療病室が 3 室設けられ、甲状腺癌患者の ^{131}I 治療の症例数が大幅に伸びた。後に東達也先生（滋賀県成人病センター研究所総括研究員）がこれら患者の遠隔成績をまとめ、甲状腺全摘手術から RI 治療までの期間が長いと予後が悪くなるとの結果を明らかにした（2011 年）。治療病室が不足しているため、待ち時間が長い我が国の現状に警告を発するものである。

8. 核医学講座教授に就任

1986 年、鳥塚教授が福井医大の副学長に栄転され、翌 1987 年に私が 2 代目の教授として、教室を引き継ぐことになった。教室では 1982 年の院内サイクロトロンを設置に始まる PET プロジェクトが始動しており、1 年前に我が国最初の 1.5 T MRI が導入されたばかりであった。したがって、就任時の最大の課題は、臨床 PET 実現への努力と MRI 診断への注力であった。

PET については、立ち上がってきた PET グループの研究実績を伸ばし、鳥塚先生が核医学会で RI 協会の協力の下、準備してこられた PET の保険採用に向けた活動を継続、発展させることに努めた。

一方、MRI については MR 学会を中心に、教室員とともに勉強に取り組んだ。幸い 1987 年の藤澤一郎先生（岸和田市民病院放射線科部長）の下垂体 MRI での新知見に始まり MRI グループからは目覚ましい成果が出始めた。

核医学・画像診断学教室では発足以来、同位元素診療部と放射線科の画像診断グループとが統合されて、甲状腺以外に以下のような 6 つの研究グループが形成されていたが、講座の創立以来 10 年を経て、これらが更に分化したり、ほかのグループに合流することとなった。

①腫瘍イメージンググループ

遠藤先生が帰国後、モノクローナル抗体を用いて腫瘍マーカーの研究に進み、RIA から抗体シンチグラフィー、そして内用療法へという夢を抱いて、 ^{111}In 標識抗体による腫瘍イメージングへと研究を発展させた。阪原晴海先生（浜松医大放射線科教授）、渡邊祐司先生（九大先端医療イノベーションセンター教授）、佐賀恒夫先生（放射線医学総合研究所（放医研）分子イメージング研究センター、プログラムリーダー）、細野真先生（近畿大高度先端総合医療センター教授）らが活躍し、中本裕士先生（教室講師）の腫瘍 PET グループ（後述）へと移行した。

②骨・カルシウムグループ

森田陸司先生（元 滋賀医大病院長、現 武田総合病院長）が骨シンチグラフィーの評価からスタートして、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、ビタミン D の RIA、骨塩定量、 ^{201}Tl シンチなどを用いて新領域を拓いた。山本逸雄先生（山本クリニック院長）、福永仁夫先生（川崎医大大学長）及び滋野長平先生（大和高田市民病院放射線科部長）がリーダーを務めたほか、曾根照喜先生（川崎医大核医学科教授）は、福永先生とともに川崎医大に赴いた。

③消化器グループ

安達秀樹先生（京都府医師会副会長）が立ち上げたこのグループは消化管ホルモンの作用機序の細胞レベルでの解明に成果を挙げた。吉井正雄先生（福井県小浜医師会長）、野口正人先生（福井赤十字病院長）が加わり、本田豊彦先生（香川県赤十字血液センター長）に引き継がれた。東先生が FDG-PET による膵癌診断に携わって以来、腫瘍 PET グループに移行した。

④ *In vivo* RI 検査：SPECT, PET, 超音波グループ

石井靖先生（福井医大名誉教授，故人）にはじまるこのグループは SPECT, PET の発展とともに，脳，心臓，腫瘍の 3 グループに分化した。

脳 PET：米倉義晴先生（放医研理事長）の PET による脳循環代謝の研究は 1985 年頃には軌道に乗り，棚田修二先生（国際医療福祉大教授），千田道雄先生（先端医療センター研究所部長）らが活躍，定藤規弘先生（岡崎生理研究所教授）による脳賦活検査，岡沢秀彦先生（福井大高エネルギー医学研究センター長）による ^{62}Cu 標識製剤の評価などが行われた。西澤貞彦先生（浜松 PET 検診センター長），石津浩一先生（京大人間健康科学科准教授）は SPECT 脳血流製剤の評価を行った。

心臓 PET：米倉先生が動態解析とともに，タリウムによる心筋血流評価を開始，玉木長良先生（北大核医学科教授）は FDG-PET による心筋生存能の評価など心筋代謝の研究で PET の有用性を示した。多田村栄二先生（御池クリニック PET 画像診断センター長），工藤崇先生（長崎大原爆後障害医学研究所教授）は，PET, SPECT による代謝研究で後を引き継いだ。

腫瘍 PET：山本和高先生（福井県立病院陽子線がん治療センター長）と玉木先生の指導の下に肝・脾腫瘍を中心に研究，佐賀先生，東先生から中本先生に引き継がれた。

⑤ 呼吸器グループ

伊藤春海先生（福井大特命教授）による肺シンチと Radiologic-pathologic correlation の研究に始まる。High resolution CT の導入により解析が進み，藤堂義郎先生（大阪赤十字病院副院長），村田喜代史先生（滋賀医大放射線科教授），野間恵之先生（天理よろづ相談所病院放射線部長）らが活躍した。

⑥ CT・MRI グループ

中野善久先生（草津総合病院放射線科部長）が 1976 年 EMI 社の頭部用 CT を担当し，1979 年に GE 社製全身 CT が導入されたことで，グ

ループとしての活動が始まった。このグループは MRI の導入以後，中枢神経，肝胆脾，骨盤領域，超音波・IVR の 4 グループに分化，発展したが，本稿ではその詳細には触れない。

核医学の発展には医師のみでなく，理工学，薬学領域の研究者との協力が不可欠である。教室では SPECT の開発，コンパートメント解析などで向井孝夫先生（元 京都医療科学大教授），画像情報処理で湊小太郎先生（元 奈良先端科学技術大学院大教授）が，サイクロトロン施設で薬学部の佐治英郎教授，間賀田泰寛先生（浜松医大教授），向高広先生（神戸薬大教授）などが活躍された。1982 年に設置された病院 RI 実験施設の管理者には，薬学部放射性薬品化学教室から藤林靖久先生（放医研分子イメージング研究センター長）にはじまるスタッフを得て，RI 管理が安全に実施されるようになった。

放射線部の核医学担当技師では，藤田透副技師長，高坂唯子主任らが核医学診療を支え，後進の育成に尽力した。

9. “映像医療学” 寄付講座

1994 年に放射線医学講座の阿部教授が退官され，4 月より放射線部長を引き継いだ。前年に竣工した中央診療施設で，画像診断部門が診療を開始した時期であった。1996 年には 2 台目の MRI 装置が設置され，画像診断部門ではルーチン業務が激増，研究時間がままならない状況になってきたことから，寄付講座の導入を計画した。臨床では初めてということもあり，若干時間を要したが，(株)日立メディコの支援により，富樫かおり助教授（京大画像診断・核医学教授），小林久隆助手（アメリカ国立衛生研究所主任研究員）の体制で，1998 年に“映像医療学講座”を発足させることができた。富樫先生は超高速 MRI 撮像にて，子宮蠕動の描出とその機能的意義を明らかにするなど，骨盤領域の MRI 研究をリードした。腫瘍イメージ

ンググループから採用された小林先生はデンドリマーをがんに対する抗体の放射性金属標識に用いる手法を開発した。

10. 臨床 PET の推進

RI 協会では医学・薬学部にサイクロトロン核医学利用専門委員会（委員長 鳥塚莞爾（1981～96）、小西淳二（1996～2006））を設置して、PET 検査の臨床化に向けて、“成熟技術として認定された放射性薬剤の基準と臨床使用の指針”を定め、1999 年までに 12 種類の薬剤を成熟薬剤に認定していた。このうち、まず ^{15}O 標識酸素ガスを用いる PET 検査への保険適用を目指すことになり、臨床治験を行って自動合成装置の薬事承認を取得し、FDG-PET とともに高度先進医療として検査を実施した。その成果を、臨床上有用性と医療経済効果についての報告書にまとめて関係機関に提出し、1996 年 4 月よりこの検査 3 項目が保険適用となった。

一方、FDG-PET 検査については、高度先進医療となってから保険採用までに 9 年の長きを要した。その理由は FDG が注射薬であることや、適応疾患の範囲が広いためであった。1995 年に福井大学学長を退官された鳥塚先生は、1996 年サイクロトロン核医学利用専門委員会の中に設けられた FDG-PET ワーキンググループの主査として活動を続けられた。

この頃、私が代表を務めた日本核医学会の PET ワーキンググループ（後に PET 核医学委員会として福田寛教授（東北大加齢医学研究所）に引き継がれた）は、RI 協会のサイクロトロン核医学利用専門委員会と協力して、毎年核医学会でワークショップを開催、FDG-PET 検査施行のためのガイドラインを作成するな

ど、FDG-PET 検査の保険収載に向けた活動に注力した。一般向けには「PET 検査 Q&A」を刊行した。

また、核医学会と RI 協会の PET ワーキンググループは、全国の PET 施設の全面的な協力を得て、FDG-PET の各種疾患に対する有用性と医療経済効果を取りまとめ、保険適用の申請に当たってはこれをベースに適応疾患を絞った。

2001 年秋には、鳥塚先生とともに、毎週のように厚生労働省へ出掛け折衝に当たった。ほかにも関東地区の多くの関係の方々同道をお願いした。最後の難関は、FDG 自動合成装置の薬事承認であったが、産学連携により 2001 年末ようやくそのめどがつき、2002 年 4 月に、ついに保険採用が実現するに至った。当初の適応疾患は悪性腫瘍 10 種類とてんかんの焦点診断、虚血心筋の生存能に関するものであった。

11. おわりに

振り返ってみると、2003 年退官の日まで、甲状腺核医学を中心に、CT 革命を経て、SPECT、PET、そして MRI へと発展した画像診断の歩みをともし、PET/CT による総合画像診断の時代に至る大変エキサイティングな時期を経験できたことは幸せであった。

核医学では分子イメージングに用いられる γ 線（ポジトロン核種の場合は消滅放射線）を出す核種を、 α 線又は β 線を出すものに変えると、標的分子を持つ細胞の放射線治療、すなわち分子標的療法となることも大きな期待が寄せられるゆえんである。私にとって研究生活の原点であった RI 内用療法の今後の飛躍的な発展を期待したい。