

放射線との出会い



佐治 英郎
Saji Hideo

1. はじめに

放射線との関係は、1974 (昭和 49) 年の大学の 4 年生の時に田中 久先生 (京都大学名誉教授) が主宰されていた京都大学薬学部の放射性薬品化学教室に卒業研究を行うために分属した時から始まった。当時、放射性薬品化学教室では主に生物無機化学、分析化学の化学的研究が行われており、教室の名前にある放射性医薬品関係の研究は始まったばかりだった。実は、分属する研究室を希望するにあたって、動物実験のある研究室は避けたいとは思っていたものの、それ以外は特に積極的に強い意志をもっていたわけではなかった。ただ、その中で極めて漠然としたものだったが、田中先生の授業を聞いていて金属化合物の生理活性に何となく興味をもってはいたので、この研究を進めておられた田中先生の研究室に分属を希望した。幸い田中研究室に配属できたが、その段階では当然研究は金属化合物の生理活性に関係する化学的な研究をするものと思っていた。

分属が決まって田中先生の部屋にお伺いしたところ、田中先生、そして当時助教授であった横山 陽先生 (京都大学名誉教授) から「 ^{99m}Tc という放射性金属元素の化合物の医療応用が最近欧米で始まり注目されているが、今後その臨床での広範な利用を可能にするには Tc という金属元素の錯体化学に関する基礎的知見が極めて乏しいことが問題となっているので、 Tc のキレート生成反応に関する実験をテーマとしてやってみないか」という話を伺った。周知の通り、 Tc には安定同位体はなく、同位体はすべて放射性同位体である。そこで、この研究を始めるにあたり初めて放射線に接することになった。当時は放射線の取扱いがよく分かっていなかったもので、今にして思えば雑だったと思うところも多々あり、思い起こすとぞっとするところもあるが、それ

でも特に問題を起こさなかったのは、直接実験をご指導いただいた横山先生、研究室の先輩方のおかげと改めて感謝している。

2. Tc 錯体の錯体化学的研究と ^{99m}Tc 放射性医薬品開発研究への展開

研究室に配属して最初の具体的な研究テーマは、この研究を始める 1 年半ほど前の 1972 年に新しい肝胆道系診断薬としての可能性があることが報告された ^{99m}Tc とペニシラミン (Pen) との錯生成に関するものだった。Pen はアミノ酸の一種で、銅が異常蓄積するウイルソン病の治療薬として臨床利用されており、その作用機序解明のために田中研究室では以前から Pen と銅イオンとの錯体化学研究が行われていた。そこで、 Tc の錯生成反応を検討するに当たって、配位子として Pen が選択された。実験は一般の分析手法で実験が可能な ^{99}Tc (半減期 2.11×10^5 年の β 壊変する放射性同位体で、 $\mu\text{g} \sim \text{mg}$ レベルでの実験が可能) を用いて、 Tc と Pen との錯生成を主に分光学的手法、各種クロマトグラフィー、ろ紙電気泳動法的な手法を用いて検討し、 $\text{Tc} : \text{Pen}$ が 1 : 2 のキレートを形成すること (この錯体については、後に豪州の研究グループが X 線結晶解析実験を行い、筆者らの結果が正しかったことが確認された)、それ以外にも、条件に応じて数種類の錯体が生成すること、また物質質量として ^{99}Tc の 10^8 分の 1 程度の、いわゆるトレーサ量の ^{99m}Tc (半減期 6.01 時間の核異性体転移する放射性同位体で γ 線を放出) でも同様のキレート生成反応が起こることを明らかにすることができた。

この段階で、この研究は一段落したと思っていたのだが、その時、横山先生から「今後、 Tc 錯体の化学構造と体内動態、すなわち診断機能との関係を基盤とする ^{99m}Tc 放射性医薬品の創薬研究を行って

いきたい。ついては、Tc 錯体の動物での体内動態を検討することにする」というお話を伺った。研究のプロセスを考えればこの研究方針は当然のことだったが、もともと動物の取扱いを避けて研究室を選んでいたのも、この研究室で動物を扱うことになるかとは思ってもよらず、この話をお伺いした時は本当にびっくりした。しかし、今後の^{99m}Tcに関する研究のことを考えると、動物実験は致し方ないと覚悟を決めて、動物実験を始めることにした。

当時、田中研究室では化学的な研究しか行っておらず、当然のことながら、これまで誰も動物実験を経験したことがなかったので、動物実験のための設備も手技もなかった。そこで、まずは動物実験を行っていた薬剤学等の薬学の生物系研究室にお願いして、動物の取扱いからご指導をいただき、何とか動物実験を始めることができた。そして、Tc 錯体の錯体化学的研究と実験動物を用いた体内動態実験を^{99m}Tc、⁹⁹Tcの放射性同位元素を使用しながら検討した。

この時の研究の成果は1976年の米国核医学雑誌(*J Nucl Med*)に初めて発表することができたが、^{99m}Tc放射性医薬品研究において、この論文はTc錯体の化学構造と体内動態との関係を論じた国際的にも最初の論文であったと思う。今でこそ、^{99m}Tc放射性医薬品の存在が一般に知られ、また研究者が増え、Tcと類似の錯体化学的性質を有するレニウム(Re)に関する錯体化学研究、更に海外では⁹⁹Tc錯体の結晶構造解析研究が進んできているが、Tcには安定同位体はなく、Tc錯体に関する研究は放射性物質の取扱いが必須なこともあり、この実験を始めた当時は世界的にもTcの錯生成に関する研究は単純な配位子の場合を除いてほとんど行われておらず、この領域に対する基礎化学研究領域からの理解や評価は低いものであった。当時、放射性医薬品を利用する核医学の領域では、^{99m}Tc標識放射性医薬品は一定の臨床評価、応用面での評価を受けてはいたものの、医学での核医学という領域も始まったばかりで、放射性医薬品自体も医薬品としての認知が極めて低かったのでやむを得ないことではあったが、^{99m}Tc錯体の基礎及び応用に関する研究には極めて厳しいものがあると当時は感じていた。

3. PET核医学の創出とPET放射性医薬品の開発研究

上記のような状況下ではあったが、その後もPen以外の新しい配位子を設計・合成し、それを用いた^{99m}Tc放射性医薬品研究を進めていた。丁度その1976～1977年頃、欧米で¹¹C、¹⁸F等のPET核種を用いるPET核医学が注目を受け始め、わが国でも千葉の放射線医学総合研究所でPET核種製造、PET放射性医薬品及びPET装置の開発が開始された。このような¹¹C、¹⁸F等を標識RIに使用するPET放射性医薬品では、生体構成成分、生理作用を有する化合物、医薬品等の化合物をその構成元素のRIである¹¹C、¹⁸F等で標識し、それを用いることによって生化学、薬理学を基盤にする豊富な情報のもと、人の体の中で起こっている生体機能を生きた状態で解析、解明でき、最終的には臨床診断に応用できる可能性が秘められている。そこで、可能であればこの領域の研究をしてみたいと思うようになっていた時、京大医学部附属病院放射線科の鳥塚莞爾教授(京都大学名誉教授、元福井医科大学学長)が将来PET核医学を計画されているということで田中先生、横山先生にご尽力をいただき、1976年に医学部に鳥塚先生が主宰される核医学講座が新設された時に同講座の助手として採用していただいた。1977年には千葉の放射線医学研究所で、米国ブルックヘーブン国立研究所において¹⁸F-FDGの合成とその臨床応用に優れた成果を挙げて帰国されたばかりの井戸達雄先生(東北大学名誉教授、元日本アイソトープ協会常務理事)の下で、更に、1980年にはPETの基礎と応用が盛んに展開されていた米国ワシントン大学のマリノクロット放射線医学研究所のM.J.Welch教授の下でPET化合物の合成と生理・薬理活性及び体内動態に関する基礎研究を行う機会を得た。その中で、M.J.Welch教授の研究室で、PET領域には脳神経受容体イメージングという新しい研究領域があることを知り、その研究に従事して、この領域に大変興味を持った。1982年、鳥塚先生のご尽力で京大病院に院内サイクロトロンが設置されると同時に帰国し、その後、京大病院でのPET放射性医薬品の開発及びその臨床応用であるクリニカルPET研究に携わった。

PET放射性医薬品研究の初期はサイクロトロンの立ち上げ、次いで¹⁵O₂、C¹⁵O₂、C¹⁵O、¹³N₂の各種ガス、

^{15}O -水, ^{13}N -アンモニア, あるいは ^{14}C -ヨウ化メチル等の合成前駆体の自動合成装置開発等に精力を注いだ。それらの成果が挙がってくるにつれて ^{14}C -メチオニン, ^{18}F -FDG, ^{14}C -高級脂肪酸等の開発へと研究を進めていった。同時に、京大病院での臨床 PET 実現のために $^{15}\text{O}_2$, C^{15}O_2 , C^{15}O , ^{15}O -水, ^{13}N -アンモニア, $^{13}\text{N}_2$, ^{18}F -FDG の臨床利用への供給・品質管理体制を構築し、これらの PET 放射性医薬品を用いた臨床診断をスタートさせることができた。

4. ^{123}I 核医学の登場と脳神経受容体イメージング剤の開発研究

PET 核医学の台頭と同時に SPECT 装置の開発、普及が進み、機能診断を可能とする SPECT 放射性医薬品の研究も注目されるようになった。そこで、SPECT 用核種として新しく ^{123}I が臨床利用可能になったことを背景に、米国での留学時に研究していた脳の中樞性ドーパミン D_2 受容体 (D_2R) のイメージングを目的として、住友化学(株)の吉武先生、中塚先生はじめ、そのグループの方々にご協力をいただきながら、ヨウ素のもつ生物学的異質性の特徴を活かして D_2R と化合物との相互作用(置換基電気効果、疎水的相互作用、立体構造の制御等)に関する考察を基に ^{123}I 標識スピペロン誘導体 (^{123}I -2'-ISP) を創製し、これを用いて ^{123}I 標識神経受容体分子プローブとしては世界で初めてヒトでの脳 D_2R イメージングに成功した。更に、脳基底核 D_2R 密度を解析し、パーキンソニズムで脳基底核 D_2R 密度が低下していることを見出した。

5. 生体分子イメージング

1996 年、横山先生のご停年退官に伴い、後任として病態機能分析学講座(大学院重点化により放射性薬品化学講座から名称を変更)を引き継ぐことになった。そこで、核医学分子イメージングのための分子プローブに使用される RI には、生体分子や生理活性物質の構成元素の RI である ^{14}C , ^{15}O 等と、構成元素ではない元素の RI である ^{18}F , ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 等とがあることから、これらの元素としての特徴をそれぞれ巧みに利用し、かつ各標的のイメージングに適した標的集積機序を設計し、目的に合う PET 及び SPECT 放射性医薬品の創製とその医薬領域への

応用に関する研究を更に推進することにした。

また、このような研究の推進と共に、1995 年頃から鳥塚先生が RI 協会の協力の下に核医学会で準備されてきた PET 検査の保険適用に向けた活動において、RI 協会医学・薬学部のサイクロトロン核医学利用専門委員会(現在ポジトロン核医学専門委員会: 当時の委員長は小西淳二先生(京都大学名誉教授、公立小浜病院名誉院長))及び放射性医薬品専門委員会において、「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準」の作成・整備を中心に PET 放射性医薬品の製造・品質管理体制の構築と整備にも努めた。2002 年に ^{18}F -FDG 検査が保険適用になったとの報告を受けた時は、最初の合成法の検討からスタートした化合物が現実には医薬品となったこと、また、その保険適用に至るまでのプロセスを直接経験することができたことにある種の達成感を感じた。

2003 年頃になると、近年注目されている「分子イメージング」という領域が創製されてきた。これは、最近進歩が著しい生体画像工学と分子・細胞生物学の領域を融合して細胞/分子レベルの生物学的・分子生物学的なプロセスの空間的・時間的分布をインビボで可視化・解析しようとするもので、この研究は、新たな切り口で生物の体内現象を読み解くライフサイエンス領域の 1 つの方向性を開拓する方法論として、臨床診断、治療、創薬、更にはライフサイエンスの基礎研究等の分野への貢献が期待されている領域である。PET, SPECT 放射性医薬品の開発研究は、真にこの「分子イメージング」研究の主要な領域であることから、以後、これまでの放射性医薬品研究を基盤として、この新しい研究領域において、その創成期から放射性医薬品(核医学分子イメージングプローブ)を中心に、その開発研究に取り組むこととした。

上記の脳の D_2R イメージングの ^{123}I -2'-ISP の開発研究もこの領域の研究の 1 つであるが、更に、中樞性ベンゾジアゼピン受容体 (BZR), ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) 等に対して有効な ^{123}I 標識分子イメージング分子 (^{123}I -2'-IDZ, ^{123}I -5IA) を創製し、 ^{123}I -5IA においてはヒトでの脳 nAChR 分布の定量解析を行い、視床を中心とした部位での nAChR 密度のアルツハイマー病、パーキンソン病での低下、喫煙者での増加を初めて見出した。

また、定量評価を目指した静脈内投与可能な ^{18}O - O_2 剤の開発を開発し、PET による脳梗塞モデルラットの脳酸素代謝率の測定に成功し、更に本手法を用いて慢性的な高血圧状態が脳梗塞の発症及び発症後の障害進行を増悪することも明らかにした。更に、PET 放射性医薬品に関しては、各種酵素阻害剤、脳神経伝達系の作動薬や拮抗薬等を母体とする ^{14}C や ^{18}F -標識化合物の開発も行った。

アルツハイマー病 (AD) の早期診断、病態解明のために、AD 脳に特徴的に沈着するアミロイド β タンパク ($\text{A}\beta$)、過剰リン酸化タウタンパク凝集体の脳内分布を各々選択的にイメージできる核医学分子プローブの開発研究を行い、その結果、 ^{18}F 、 ^{123}I 標識化合物の創製に成功し、一部は臨床研究で AD 患者の $\text{A}\beta$ イメージングにも成功した。

がんを標的とした分子イメージングでは、がんの性状のインビボ解析、質的診断を目指して、がん組織に存在し、がんの浸潤・転移に関与している分子である低酸素誘導因子 $\text{HIF-1}\alpha$ 、 MT1-MMP 、各種のがん特異抗原、受容体等を標的とした種々の分子イメージングプローブを、化合物の体内動態を化学的に制御できる化学結合や官能基等を組み入れた分子設計により創製・開発した。がん組織での $\text{HIF-1}\alpha$ の存在量やその局在領域のイメージングを目的とする分子プローブの開発においては、分子プローブを「標的認識ユニット」、「シグナル放出ユニット」、両ユニットを繋ぐ「リンカーユニット」の3つの機能ユニットの組合せとする『機能ユニット結合型多機能分子プローブ』という概念を導入し、合わせて $\text{HIF-1}\alpha$ は低酸素領域で安定、通常酸素状態では分解するという、その酸素依存的分解機構に着目して行った。すなわち、 $\text{HIF-1}\alpha$ 中の酸素依存的分解配列 (ODD) (標的認識ユニット) に細胞内移行性を高める膜透過配列 (PTD) と RI 標識を行うためのストレプトアビジン (SAV) (リンカーユニット) を導入した PTD-ODD-SAV (POS) を構築、これを前投与し、正常組織 (通常酸素) での分解・消失と腫瘍 (低酸素) への分布が完了した後に、組織からの消失が速い放射性ビオチンプローブ (シグナル放出ユニット) を投与するプレターゲット法を考案した。これにより、POS と放射性ビオチンをあらかじめ結合した化合物を投与した場合に問題となる、投与から撮像までの時間を大きく短縮することに成

功した。このプレターゲット法は、短半減期の RI を使用する核医学イメージングにおいては、特に短時間に高い標的／非標的集積比 (コントラスト) を得る必要があること、また後述する核医学治療法 (内用療法) では副作用となる正常臓器・組織への被ばく低減を可能にすることから、極めて有効な手法として評価されている。

心筋梗塞や脳梗塞の原因となる血栓の形成に重要な役割を果たす不安定なプラークのインビボ評価を目的に、不安定プラークの破綻へのマクロファージ ($\text{M}\phi$) の関与に着目して、血管動脈硬化巣での $\text{M}\phi$ の密度とグルコース誘導体 ^{18}F -FDG の集積の関係を検討し、両者が相関することを見出し、 ^{18}F -FDG を用いた不安定プラークイメージングとそれによる薬剤の治療効果の評価の可能性を明らかにした。また、スカベンジャー受容体である酸化 LDL 受容体-1 (LOX-1)、組織因子を標的とする分子プローブも創製した。更に、冠動脈の不安定プラークの検出に、イメージング以外の検出方法として、冠動脈内に検出器を挿入し、病変部位に集積した ^{18}F -FDG の放射能を直接測定できるプラスチック検出器を用いるカテーテル型超小型放射線検出装置の開発にも成功した。

糖尿病の病態解明、早期診断、治療効果の評価を目的に、インスリンの産生・分泌、糖尿病の発症、病態の進展に深く関与している膵 β 細胞を標的とする分子イメージングプローブの開発を計画し、膵 β 細胞に選択的に高発現している GLP-1 受容体に結合する Exendin-4 、 Exendin-(9-39) を母体として種々の誘導体を合成、評価した結果、薬理活性に影響を与えないように ^{18}F 、 ^{123}I 標識部位を導入した化合物をそれぞれ PET、SPECT 用膵 β 細胞分子イメージングプローブとして開発することに成功した。現在、これらの化合物について臨床研究を計画中である。

男性で罹患者の増加率が最も高い前立腺癌のイメージングを目的として、前立腺癌細胞の膜に特異的に多く発現している前立腺特異的膜抗原 (PSMA) を標的とする ^{18}F 、 ^{123}I 標識非対称性尿素誘導体の創製も行い、それぞれ PET、SPECT 用前立腺癌分子イメージングプローブとして開発することに成功した。現在、 ^{18}F 標識化合物について臨床研究を進行中である。

更に、糖尿病モデルラットを用いて、糖尿病の心筋では、形態や血流等に変化が起こる前の心筋下壁

でのノルエピネフリントランスポーター (NET) の低下の発見, 脳内 β -セクレターゼ, 脳内アセチルコリンエステラーゼ, シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2), アポトーシス, $\alpha_v\beta_6$ インテグリン, 上皮成長因子受容体 (EGFR), 肝臓の有機アニオントランスポーター (OATP1B1), 腫瘍でのペプチドトランスポーター1 (PEPT1), 糖尿病炎症足病変等を標的とする核医学分子イメージングプローブの開発とイメージングにも成功した。

また, PET 標識化合物の合成に関しては, PET 核種の半減期が極めて短いことから, その合成には迅速性, 高い放射化学的収率 (反応収率) 等を可能にする合成反応の設計・開発, マイクロリアクター, マイクロウェーブを用いるコンピューター制御に適した自動合成システムの開発にも取り組み, 有効なシステムの開発も行った。

6. 分子イメージングの治療への展開: radiotheranostics 研究

診断と治療を融合する theranostics は, 患者個々の疾患の性質を的確にとらえて, それに最も適切な治療をし, 効果的な治療を進めていくために有効である。この theranostics において, 放射線を用いる場合には, 同じ母体化合物を ^{111}In と ^{90}Y , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と $^{186/188}\text{Re}$, ^{123}I と ^{131}I 又は ^{211}At のような化学的性質が同じか, 又は類似した元素の放射性核種を用いることによって診断と治療のシームレスな展開が可能となると考え (radiotheranostics), 近年この方針に基づいた核医学治療薬の開発研究も展開した。すなわち, 『機能ユニット結合型多機能分子プローブ』の分子設計概念に基づいて, 「標的認識ユニット」に骨への高い親和性を有するビスホスホネートを選択し, この化合物の骨親和性に関与する部位とは独立した部分に $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{186/188}\text{Re}$ のキレート形成部位 (「シグナル放出ユニット」) を結合させた化合物を合成した結果, それぞれ骨腫瘍部位のイメージング, 骨腫瘍の体積縮小, 腫瘍による疼痛の有意な緩和効果を示すことを見出し, 今後, theranostics の概念による核医学治療薬 (内用放射線治療薬) の開発への分子イメージング研究成果の展開が可能であることを示した。

また, 熱応答凝集性ポリマーであるポリオキサゾリンに着目して, それに治療効果の高い β 線放出 RI を結合させた化合物を合成し, その腫瘍内投与

と温熱療法の併用により放射性化合物を腫瘍内で凝集させ, そこに選択的に集積させる方法を開発し, 新たな核医学治療法の開発にも成功した。

以上の研究は, 在籍していた京都大学大学院薬学研究科病態機能分析学講座 (旧放射性薬品化学教室) のスタッフとして研究を推進してくださった荒野泰先生 (千葉大学薬学研究院教授), 藤林靖久先生 (慶応大学医学部特任教授, 前放射線医学研究所分子イメージング研究センター長), 間賀田泰寛先生 (浜松医科大学教授), 久下裕司先生 (北海道大学アイソトープ総合センター長・教授), 小野正博先生 (京都大学薬学研究科教授), 飯田靖彦先生 (鈴鹿医療大学薬学部教授), 向高弘先生 (神戸薬科大学教授), 河嶋秀和先生 (京都薬科大学放射性同位元素研究センター准教授), 小川数馬先生 (金沢大学新学術創成研究機構准教授), 清野泰先生 (福井大学高エネルギー医学研究センター教授), 上田真史先生 (岡山大学薬学研究科教授), 木村寛之先生 (京都薬科大学准教授), 牧野顕先生 (福井大学准教授), 佐野紘平先生 (神戸薬科大学講師), 渡邊裕之先生 (京都大学薬学研究科講師), 志水陽一先生 (京都大学医学研究科助教), 有光健治先生 (京都薬科大学助教), また共同研究として研究を推進してくださった研究室出身の中山守男先生 (長崎大学薬学研究科教授), 大桃善朗先生 (大阪薬科大学教授), 川井恵一先生 (金沢大学医薬保健研究域教授), 秋澤宏行先生 (昭和薬科大学教授), 小川美香子先生 (北海道大学薬学研究院教授), 北村陽二先生 (金沢大学学際科学実験センター准教授), 萩森政頼先生 (長崎大学薬学研究科准教授), 上原和也先生 (千葉大学薬学研究院准教授), 花岡宏史先生 (群馬大学医学系研究科准教授), 平田雅彦先生 (大阪薬科大学講師), 近藤直哉先生 (大阪薬科大学助教) 等の方々, 更に臨床領域から研究のご指導や共同研究を推進して下さった鳥塚先生, 小西先生はじめ, 森田陸司先生 (滋賀医科大学名誉教授), 遠藤啓吾先生 (京都医療大学学長), 米倉義晴先生 (前放射性医学研究所長), 玉木長良先生 (北海道大学名誉教授), 平岡真寛先生 (京都大学名誉教授, 日本赤十字社和歌山医療センター院長), 富樫かおり先生 (京都大学医学研究科教授), 福山秀直先生 (京都大学名誉教授), 西澤貞彦先生 (浜松光医学財団浜松 PET 診断セン

ター院長), 阪原晴海先生 (浜松医科大学名誉教授), 近藤科江先生 (東京工業大学生命理工学研究科教授), 稲垣暢也先生 (京都大学医学研究科教授, 京都大学医学部付属病院長), 佐賀恒夫先生 (京都大学医学研究科特定教授), 中本裕士先生 (京都大学医学研究科准教授), 東 達也先生 (量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所部長) 等の京都大学医学研究科核医学・放射線科等の関係の先生方, また, 紙面の関係でお名前を挙げるができないが, 大学院生として研究してくださった方々, 他大学, 企業関係の方々からの多くのご支援により行うことができたものである。

7. 終わりに

RI 履歴ということで, 京都大学薬学部・薬学研

究科及び医学研究科で行った放射性医薬品関係の研究を中心にまとめた。核医学, そして分子イメージング領域が立ち上がり, 大きく発展し, 変化していく時期に, 優秀な研究者の方々と共に恵まれた環境の下で, この領域の研究に携わることができたことは大変幸せであった。ここに関係者の方々に改めてお礼を申し上げる次第である。

現在, 放射性医薬品の研究領域では, 分子生物学の著しい進歩を基盤にする「分子イメージング」, 更に radiotheranostics のための新しい核医学診断, 治療薬の開発に期待が寄せられている。これらの研究の今後の飛躍的な発展を期待したい。

(京都大学学術研究支援室, 京都大学名誉教授)