

PET と共に 40 年



米倉 義晴 Yonekura Yoshiharu

1. 背景:宇宙と物理学への興味

1973年に京都大学医学部を卒業し、進路として 放射線科を選択したことが、その後、放射性同位元 素(RI)や陽電子断層撮影(PET)の研究へと進む きっかけとなった。その背景には子供のころからの 宇宙や物理学への興味があったように思う。小学校 の高学年から中学時代には空想科学小説(SF)に はまりこんでいたのをよく覚えている。晩年になっ て古くなった実家を取り壊した時には、多くの SF 小説が山積みになって残されていた。毎月の小遣い の大半は、SFマガジンや SF 文庫本の購入に充てて いた。最初は宇宙への興味が中心だったが、高校時 代には物理学の初歩的な解説本を読むようになり. アインシュタインや湯川博士にあこがれて大学は物 理学に進むと決めていた。ところが、 高校 2 年の時 に医学への興味がわいてきて、医学部を目指すこと になった。

2. 学生時代:陽電子との出会い

もともと憶えることが苦手な筆者にとって、医学部の講義は大変だった。追試を受けながらも何とかこなして最終学年の臨床実習(ポリクリ)で放射線科を回っていたときに、放射線医学総合研究所(放医研)に行っておられた藪本栄三先生から「陽電子」の話を聞く機会があった。まだCTが登場する前のことである。「酸素や炭素等の同位体で陽電子を出す核種がある。陽電子は電子の反物質なので電子と衝突して消滅するが、その時に放射線を出すのでそれを検出すれば身体の中の代謝が見えるかもしれない。」といったお話を聞いたのを今でも鮮明に覚えている。「反物質の消滅」というキーワードは、瞬時に筆者を物理学の世界に引き戻した。この時点で

は卒業後の進路として循環器内科を考えていたが、 最終的に放射線科を選ぶことになったのは、放射線 科の教授に着任されたばかりの鳥塚莞爾先生の強い 勧誘によるところが大きい。研修医の期間中に内科 をローテートすることを条件にお願いして、放射線 科の研修を始めた。

研究生活の始まり:PET を学ぶ

1976年から京都大学大学院に進み、核医学の研 究を開始した。大学院時代に与えられた研究テーマ は心臓核医学であった。²⁰¹TIが使えるようになった ことから、運動負荷を加えた心筋血流検査の有効性 を示した筆者の最初の論文は RADIOISOTOPES に掲 載されり、それと共にアイソトープ協会の会員に なったのが学協会活動の出発点となった。指導して いただいた石井靖先生から、工学部の桑原道義先生 (オートメーション研究施設教授) のもとで勉強す ることを勧められ、毎週、1時間かけて京大病院か ら宇治キャンパスまで出かけることになった。この 時に研究のパートナーとして湊小太郎先生と出会う ことになり、その後、湊先生が京都大学医学部附属 病院医療情報部助教授、奈良先端科学技術大学大学 院教授と移られる中で、長年にわたって医工連携の 共同研究を続けることができた。

大学院在籍中,1978年9月に米国のワシントンDCで開かれた第2回世界核医学会に参加して発表する機会があった。その帰路に米国で始まっていたPET研究を行っていたブルックへイブン国立研究所(BNL)を見学することになった。鳥塚先生と共に、ワシントンDCからロングアイランドのアイスリップ空港まで小型のプロペラ機で1時間,更に空港まで迎えに来ていただいた松井謙吾先生の車で1時間かけてBNLに到着し、医学部門を中心とする研究

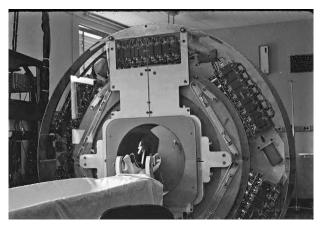


図 1 BNL に設置されていた PETT-III

施設を見せていただいた。その時に案内してくれた ハロルド・アトキンス博士に留学の希望を伝えてお いたことがその後の筆者の PET 研究への道を開く ことになる。

大学院生活を終えた 1980 年 4 月末に 1 通の国際 電報が自宅に届いた。それまで国際電報等見たこともなかったが、7 月から BNL に来るようにという連絡であることはすぐに理解できた。筆者が BNL に残してきた履歴書を、後任のランディ・ブリル博士が目にとめて国際電報を送ってこられたことが分かった。突然の話であり、すぐに動けるものではなく、結局 9 月末に家族を連れてニューヨーク州のロングアイランドに旅立った。

BNLでの私の仕事は、化学部門が中心になって 進めていた FDG による脳機能研究を医師として支 援する立場であった。ボランティアとして参加する 患者さんに簡単な問診をして同意の署名を得て、 FDG 検査を行う仕事であり、かなりの負担であっ た。FDG を投与する静脈ラインと、採血用の動脈 ラインを確保し、頻回の採血をすべて1人で行うの である。かなりのハードワークだが、若いからでき たのかもしれない。高齢の白人女性の柔らかい皮膚 と、若い黒人青年の堅い皮膚では、針を刺す時の感 覚が全く異なることから、最初の頃はうまく血管の ラインが取れないこともよくあった。ニューヨーク なまりの黒人の英語はいつまでたっても理解できな かった。

何よりも、開発当時のPET はいろんなトラブルに見舞われた。PET 装置、FDG 合成、そしてニューヨーク市からの患者の搬送という3つの要素がすべ



図2 ビデオカメラを利用したオートラジオグラムの解析装置

てそろわないと検査ができない。当時使っていたのは、PET 創始者のターポゴシアン博士が開発したPETT-III と呼ばれるシングルスライスの頭部用スキャナで、BNL で臨床研究に利用されていた(図1)。NaI の検出器が大きな音を立てながら横方向にスキャンし、その後回転して少し角度を変えてスキャンする装置で、中の検出器が外から見えるプロトタイプの装置であった。そのために、検査中のトラブルも多く、夕方検査が終了するとぐったりとなり、何もできなかった記憶がある。この時の貴重な経験は、帰国後、京都大学でPET 検査を立ち上げる時に大いに役立ったので、授業料だと思えば安いものだったかもしれない。

BNL 在籍中の業務は、この PET の臨床研究(週に2日)と、時々依頼がある核医学検査ぐらいなので、残りの時間は自分の発案で自由に基礎研究に費やすことができた。この時に、標識化合物をマウスやラットに投与して、その体内分布をフィルム上に露光させるオートラジオグラムの手法を学ぶことができた。そこで、これを定量化する仕組みを作りたいと考えて、ビデオカメラ(浜松テレビ製 C1000)でフィルムを撮像して濃度情報をデジタル化してコンピュータに取り込むシステムを構築した(図2)²。このシステムを利用して、高血圧モデルラットの肥大心筋におけるブドウ糖と脂肪酸の分布を定量化する研究³や、移植した腫瘍への FDG 分布を観察する等の実験成果につながった。

基礎研究を進める一方で、PETの臨床研究ができないかと考えていたが、すべて主任研究者が申請したグラントにより化学部門を中心に進められていて

簡単に手を出せるものではなかった。その中で、それまでオートラジオグラムで確認していた腫瘍へのFDG集積を実際の臨床例で確認するというアイデアが出てきた。それまでの基礎データから、肝臓にはFDGの集積が少ないことが分かっていたので、がん組織へのFDG集積とコントラストがつくことを期待して大腸癌の肝転移をターゲットとすることにした。ニューヨークのスローンケタリング記念がんセンターから3例の患者さんにBNLまで来てもらって検査した結果、3例すべてで転移がんへの集積を確認し、FDGによるがん診断の最初の論文として報告できた4。頭部用PET装置の狭いガントリーに、大柄な体格の患者さんの腹部を無理に押し込んでスキャンしたのも懐かしい思い出である。

2年間のBNLでの留学中に何度かジョンズホプキンス大学のヘンリー・N・ワグナー先生から電話をいただいた。BNLへの留学がそんなに簡単に進むとは思わなかったことから、ワグナー先生にも留学の可能性について打診していたのだが、私が米国に来ていることを知って電話をかけてこられたようである。BNLで仕事をすることを約束していることから、2年後にジョンズホプキンス大学に移ることにして、1982年9月末にボルチモアに移動した。ここでは研究生としての身分なので、それまでとは違ってかなり自由な気分で研究を行うことができた。残念ながら、結局半年で日本に戻らざるを得なくなり、研究結果は同僚に残して発表を頼んで、1983年4月に日本に帰国した。

4. 京都大学における PET の立ち上げ

京都大学では、鳥塚教授の指導のもとにサイクロトロンが導入され、既に PET の臨床研究が始まっていた。1982 年から 1983 年にかけて、頭部用ポジトロン CT 装置 (日立メディコ社製 PCT-H1) の臨床研究が行われていた。PET 薬剤の合成は、セントルイスのワシントン大学から一足早く京都大学に戻られた佐治英郎先生が担当しておられた。1983 年には、通産省工業技術院のプロジェクトとして、放医研、日立製作所、浜松ホトニクス(浜松テレビから社名変更)等との共同研究で開発された全身用 PET装置(Positologica-III)が設置され、本格的な PET研究がスタートした。

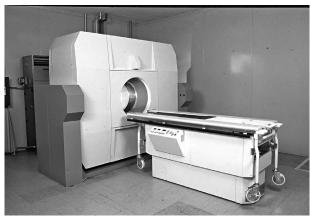


図3 Positologica-III

この PET 装置は、リング状に配列した検出器を 高速で連続回転することによって感度と解像力に優 れた PET 画像を狙っていた (図3)。この際にデー タサンプリングの不均一性が問題になるが、検出器 を不均等に配置するという放医研の田中栄一先生の ユニークなアイデアにより解決し、新しいコンセプ トに基づく PET 装置が完成した。BNL 時代に PET の臨床研究の困難さを実感していた私にとっては, 新しい装置が使用できることは1つのチャンスで あった。脳外科、神経内科、循環器内科等の先生方 との共同研究体制を構築すると共に、PET の基礎か ら学びデータを検証する場を設定した。ちょうど大 学院生として戻ってきた千田道雄先生を中心に発足 した勉強会では、山本和高先生(腫瘍)や玉木長良 先生(心臓)等の臨床メンバーが加わり、いつも活 発な議論が絶えなかった。

5. 神経生理学との出会い

1990年,基礎から臨床までの幅広い脳科学の領域を包括的に研究する新しい大学院の独立専攻が始まった。この脳統御医科学系に新しく設置された脳病態生理学講座に助教授として参画することになったが,筆者にとっては未知の領域への大きな挑戦であった。九州大学出身の柴崎浩教授は,国際的にも有名な電気生理学の第一人者であり,私が核医学講座から参加することによって,高次脳機能の解明に向けた新たな研究体制を構築しようとされていた。それまで脳機能のPET 研究に携わってはいたものの,そのような視点でのPET の利用はあまり考え

ていなかったこともあり、全く最初からのスタート であった。

脳の電気活動は脳波(脳電図)として記録できる。 刺激に応答するミリ秒単位の神経活動を測定できる 利点があるが、電気は伝導によって空間的に広がっ てしまうので、その位置を推定するには限界がある。 一方 PET で得られるのは測定時間内の積算値であ る。この両者を組み合わせることによって、脳機能 解析の新たな手法を生み出せないかという課題に挑 戦することになった。全く異質な情報を直接比較し て解析するのは困難だが、それぞれの測定法の特徴 を生かした解析には貢献できたように思うが。

6. 新しい PET センターの立ち上げ

1995年から福井医科大学(現福井大学)の高エ ネルギー医学研究センターに呼ばれて、新しくス タートした研究センターの運営を任されることに なった。サイクロトロンと PET に加えて、動物用 PET や基礎研究の設備を備えていて、基礎から臨床 までつながる研究が可能になった。

このセンターには、私の着任前から放射性医薬品 化学講座(寄付講座)の客員助教授として藤林靖久 先生が研究を始めておられた。定藤規弘先生に助教 授として加わっていただいて、センターの運営を開 始したが、学内の臨床各科から大学院生や若手医師 の方々に参加していただくことができた。その後. 海外の研究者が加わるようになったことから、毎週 の研究セミナーの英語化を進め、少なくとも発表は 英語で行うことにした。若手の研究者にはなかなか 大変だったと思うが、その効果は国際学会での発表 で役立ったのではないかと思う。

高エネルギー医学研究センターは、生態イメージ ング研究部門(臨床)と放射性医薬品化学研究部門 (寄付研究部門)の2部門でスタートした。センター の発展のためには第3の研究部門(基礎)を設置す ることが重要であると考え、大学を通して文部省へ の働きかけを行った結果、1999年に分子イメージ ング研究部門(基礎)を設置することができた。藤 林先生を教授に迎えてセンターの体制が整い、「分 子からヒトへ」のキャッチフレーズのもとに本格的 な分子イメージング研究を展開することができた。

研究が広がる中で、それを支える研究費の取得が

大きな課題であったが、幸いなことにいくつかの大 型研究費を獲得することができた。日本学術振興会 の未来開拓推進事業による「PETおよび機能的 MRIによるヒト高次脳機能の可塑性の解明」に始 まり、21世紀 COE プログラムに採択された「生体 画像医学の統合研究プログラム | 経済活性化のた めの研究開発プロジェクト(リーディングプロジェ クト)として実施した「光技術を融合した生体機能 計測技術の研究開発」等を利用して、成果を積み上 げることができた。

福井医科大学は、2003年に旧福井大学との大学 統合により新たな福井大学としてスタートし、高工 ネルギー医学研究センターは福井大学直轄の組織と して運営されることになった。この大学統合によっ て工学部との連携が強化され、学生や大学院生の積 極的な参加が得られたことは、センターの更なる活 性化につながったように思う。私にとって、福井に おける 11 年間の研究生活は最も充実していた時期 である。

7. 放医研時代

2006年になって放射線医学総合研究所(放医研) の理事長の役目を仰せつかった。せっかく立ち上げ て軌道に乗っていた研究を考えると、福井を離れる ことはとても心苦しいものがあったが、我が国にお ける PET 開発の中心的な役割を担ってきた放医研 への移動はこの分野の更なる発展に結びつけられる かもしれないとの期待もあってお引き受けすること にした。

放医研は、1956年の設立以来、放射線の医学利 用と放射線による障害という両面からの研究を実施 してきた研究所である。2001年に独立行政法人に 移行してからは、佐々木康人先生が初代の理事長を 務めてこられたが、ご縁があって私がその後任を引 き受けることになった。これまでの研究生活とは一 転して、もっぱら組織の運営が中心となり、研究の 一線からは遠ざかってしまうことになった。

PET や核医学の国際学会にも参加するのが難しく なる中で、2008年に日本核医学会の学術総会を幕 張で開催したのが数少ない思い出の1つである。こ の年から日本核医学技術学会との合同開催となり. 技術学会の三宮敏和大会長と相談していくつかの新 しい試みを行った。学会運営は年々経費の増加が問題になっていたので、できるだけ経費を削減すると共に、幅広い領域の方々に参加しやすくしたいと考えて、参加登録費を1万円に抑えつつ、その中で懇親会もまかなうという思いきった方針を取った。「協調と融合の夜明け一分子からヒトへ一」のキャッチフレーズのもとに、核医学に関わる様々な分野の方々が集まり、フランクに意見を交換することができたのではないかと思う。

PET や分子イメージングの研究からは離れることになったが、逆に放射線の影響や防護に関する国際機関等が開催する会議への出席が新たな業務となった。国際原子力機関(IAEA)、原子放射線の影響に関する国連科学委員会(UNSCEAR)、国際放射線防護委員会(ICRP)等の会議に出席するようになり、これまでとは違った放射線影響に関する分野の理解を深めることができた。ICRP 活動では、粒子線治療(Publication 127)。と核医学治療(Publication 140)の2つのICRP 出版物を主査として取りまとめることができた。2015年から2年間、UNSCEARの議長を務めることができたのは何にも得難い経験となった。

放医研で過ごした10年間における最大の出来事は、2011年3月11日の東日本大震災と原子力発電所の事故への対応である。この事故を予測していたわけではないが、放射線事故に対応する「緊急被ばく医療支援チーム(REMAT)」を2010年に所内に設置していた。専任の職員に加えて、緊急時に備えて所内の多くのスタッフに協力を求めて組織化し、

事故への対応を迅速に行える準備を整えた。海外へ の派遣を想定した訓練も行っていたが、皮肉にもそ の最初の出動が国内での事故への対応となってし まった。

8. 再び研究へ

10年間務めた放医研理事長を2016年に退任した後、再び核医学に少しでも貢献したいと考えて活動している。米国核医学会や欧州核医学会等の国際会議に積極的に参加している。とりわけ、最近注目されている核医学治療は、化学療法の効果が得られない転移がんに対する有効性が示されているが、一方で線量評価が課題となっている。これまでの経験をもとにして、最適な治療法の確立に少しでも貢献できれば幸いである。

参考文献

- 1) 米倉義晴, 他, RADIOISOTOPES, 26, 376-381 (1976)
- 2) Yonekura, Y., et al., J Nucl Med, 24, 321-327 (1983)
- 3) Yonekura, Y., et al., J Nucl Med, 23, 1133-1137 (1982)
- 4) Yonekura, Y., et al., Science, 227, 1494-1496 (1985)
- 5) Oohashi, T., et al., J Nuerophysiol, 83, 3548-3558 (2000)
- 6) Yonekura, Y., *et al.*, ICRP Publication 127, *Ann ICRP*, **43** (4), 5-113 (2014)
- 7) Yonekura, Y., *et al.*, ICRP Publication 140, *Ann ICRP*, **48** (1), 9-95 (2019)

(大阪大学 放射線科学基盤機構 特任教授)