

好奇心は満たされたか



菅野 巖
Kanno Iwao

1. はじめに

自分にはとても RI に関するまともな履歴書は書けそうもないので執筆を辞退した方が良かったのかもしれない。大学卒業時に秋田の脳卒中の研究センターに進んだのは、ただ脳を知りたいという好奇心に任せてただけであった。もし、そこで脳外科に配置されていれば、臨床工学士として今と全く別のスキルを身につけていたかもしれない。たまたま、放射線科に配置されそこで上司から RI 脳クリアランス曲線から脳血流量を計算するように言われ自分の研究方向が決まった。結局、脳血流量への好奇心から足が洗えない脳血流量バカになった。本稿では、脳血流量バカの半世紀を振り返ってみる。

2. “脳みそ” 研究所で門前の小僧経を読む

1970 年の工学部卒業時は高度成長期に向かっていく時代で工学部教授は学生を大企業に送り込むのに必死だった。しかし、私は企業への就職という企業の歯車になるような選択肢を忌み嫌いのらりくらりと逃げ回っていた。そのうちに 4 年生の夏休みになっていた。そんな時に「秋田に“脳みそ”研究所ができた」という噂を聞いた。それは面白いと、早速、夏休みに秋田に遊びに行きそのままそこに就職することにした。“脳みそ”研究所（正式名称「秋田県立脳血管研究センター（以下、秋田脳研）」は、当時脳卒中死亡率が日本一の秋田県を何とかしたいと、県知事が脳卒中の克服を目指して東北大学医学部に医師派遣を頼み 1968 年に創設したばかりの脳卒

中専門の研究病院だった。初代所長の英断でこれからの医療施設は医者以外の研究員が必須であると、当時の病院としては珍しく医師が十数人の小さな研究センターにも拘わらず医師以外の研究員を 3 名も採用した。工学部の自分の他に農学部と理学部から各 1 名が採用された。工学部の自分は放射線医学研究部に配置され山口昂一先生と上村和夫先生の双頭の指導を受けることになった。その当時両先生は 30 代前半であった。秋田に赴任した当初は、憧れの医学環境にわくわくしていたものの、毎日夕方 5 時になれば駅前のパチンコ屋に通ったり若い人たちと麻雀に興じたり学生気分の抜けきらない「5 時から男」であった。

若いときから脳には興味があった。脳の無限の可能性に魅かれたのだろうか。秋田脳研では毎朝症例カンファランスがあり、入院患者の症例報告や経過報告が行われた。系統的な医学教育を受けていなかった自分には毎朝の症例カンファランスが楽しみだった。飛び交う用語は難しかったが毎日が新鮮であった。時間があれば積極的にカンファランスに出

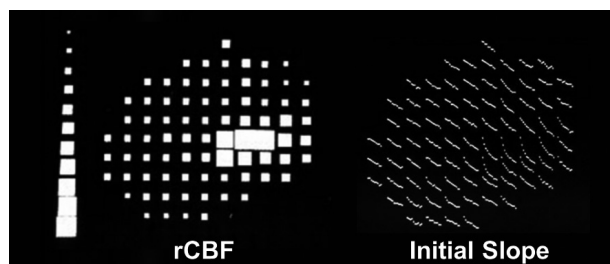


図 1 ^{133}Xe 脳クリアランス法をオートフルオロスコープ（結晶間隔 1 cm）で測定した右中大脳動脈閉塞再開通患者の脳血流量マップ（右）と脳クリアランス曲線初期の対数プロット（左）

席して大事な耳学問になった。分からない医学用語などあれば医学教科書を読むよりは手っ取り早くその場の医師たちに聞き漁った。気が付けば「門前の小僧経を読む」状態になっていた。その環境で脳卒中という脳血管障害の病態生理と脳神経病態を学ぶことができた。脳血管障害は末梢への局所脳血流量を維持できるか否かが、脳組織障害すなわち脳梗塞になるか否かの危機的なことを学んでいった。このように局所脳血流量の定量的測定と正確な解剖学的な分解能の必要性が身体に沁み込んでいった (図 1)。脳血流量が危機的な脳梗塞領域から回復するのも後遺症が残るのも末梢組織へ残存する局所脳血流量次第であり、脳血流量の定量測定的重要性が身に沁みつくことになった。

3. デジタル計算機で回転イス断層像撮影へ

秋田脳研には脳外科が脳波解析用に導入した日本電子製のデジタル計算機 JEC-7 があった。当時、アナログ計算機に対してデジタル計算機と呼んだ。それは 8 キロワードのコアメモリと 16 キロワードの磁気ドラムメモリという能力的には今の電卓よりも小さいにも拘わらず図体は机 5~6 人分の居室を占有するほどだった。ソフトはマシン言語しかなく 20 ビットの加算、減算、記憶装置、演算装置のやり取りを指令するコマンドしかなかった。この JEC-7 を使って ^{133}Xe 脳クリアランス曲線を解析するように上村先生から指示された。脳クリアランス曲線はハイトオーバーエリア法やイニシャルスロープ法で局所脳血流量を計算した。この過程で好奇心に任せて脳クリアランス曲線の解析上の計算誤差を数値的に評価するシミュレーションを行い論文にまとめ初めての英文論文を書くことができた。「5 時から男」を手なずけて論文までまとめさせた上司の上村先生は辛抱強かったと思う。その論文の英文化を手伝ってくれたのはデンマークからの留学生で、その上司が Lassen だった。その Lassen が秋田脳研を訪問する機会があった時、Lassen に脳クリアランス曲線のシミュレーション内容を必死に説明した。その後しばらくして、彼からコペンハーゲンへの招聘状がきた。

ところが、留学ビザ取得のために健康診断をしたら胸部に陰影が見つかり一転してデンマーク留学は

中止になった。結果的には肺結核だったが悪性腫瘍の可能性もあったため仙台の東北大学病院に入院させられた。呑気な本人は当時話題になってきた画像再構成法の論文を読み漁り始めた。きっかけは CT が X 線断層なら RI 断層も可能のはずという好奇心であった。X 線濃度の投影像から吸収率係数分布の断面が X 線 CT として再構成が可能なら、RI 断層分布も断層測定が可能であると RI 断層像への挑戦が始まった。入院期間はほぼ半年間だったが、生涯でこの期間ほど真面目に学術論文の読破に集中したことはなかった。お陰で一次元投影像から二次元平面分布像再構成原理が身体の隅までしみ込んだ。病院を退院してから画像再構成のプログラムを始めた。当時の JEC-7 は整数計算が基本であり小数点を扱うにはフローティング計算という特別な計算アルゴリズムを用いる必要があった。一次元投影像の二次元平面空間への逆投影では正弦余弦の三角関数の重みづけ後に 20 ビットメモリ空間でオーバーフローしない様に加算することで JEC-7 でも画像再構成が可能であることを確認した。

画像再構成のソフトウェアができると実験的に確認したくなった。ファントム作りから始めた。頭部を想定したタッパーウェアに水を満たし、その中に RI 溶液を入れた試験管を垂直に立ててファントムを作成した。当時あった検出器は前述のオートフルオロスコープという心機能測定用の高速収集ガンマカメラだった。ファントムをそのカメラの前で回転することにした。回転台の上にタッパーウェアを載せて一定角度ずつ回転させた。測定した各方向の投影像を等間隔の一次元投影像にまとめた。それらを二次元平面に逆投影させファントムの断面像を撮影できた。ファントム実験が成功すると次は人体測定である。人体を回転させるために部屋の片隅にあった耳鼻科用のイスを持ち出し、患者を座らせてそれを一定角度ずつ回転させた (図 2)。水平方向に補間測定するよう全体を平行移動させるテーブル台を用意した。その回転イスに RI を投与した患者に座ってもらい、1977 年に本邦初のヒト RI 断層像が測定できた。患者は髄膜腫で X 線 CT の造影部位への $^{99\text{m}}\text{Tc}$ パーテクネート集積が見事に撮影できた (図 3)。それを国際学会に持参して、Mark IV という断層装置を開発した David Kuhl に見せた時、彼から褒められて喜んだ記憶がある。



図2 患者が回転する断層装置

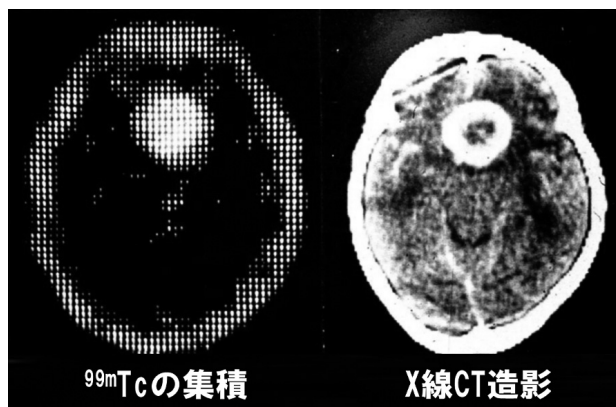


図3 本邦初の脳 RI 断層画像（髄膜腫の患者）

4. 盲蛇に怖じずハイブリッド装置の開発へ

当初の予定より3年遅れてデンマークへの留学が実現した。留学課題はRIクリアランスの断層像からの脳血流量の推定理論の開発だったが、その傍らでLassenらは数人のチームでSPECT装置の開発研究を行っていた。コペンハーゲンではSPECT装置の開発設計を数人だけのグループで進めていたのを見て彼らにできるなら秋田でも開発ができると、帰

国早々に上司の上村先生に直談判した。さらに、どうせ開発するならまだ世の中にないものを作りたいと、シングルフォトンもポジトロンも測定できるハイブリッド装置にしましょうと突拍子もないアイデアを提案した。いずれにしても本格的な臨床装置には協力してくれる機器メーカーが必要なので、当時の放射線機器メーカーの東芝、日立、島津、アロカなどに我々のアイデアを相談した。しかし、秋田の田舎の無名の病院の提案には東芝も日立も見向きもしてくれなかった。アロカの森さんは興味を示してくれたがCTのような大きなガントリーを組み立てるのは外注になるという難点が示された。そんな時、島津の工場長の服部さんが京都から夜行列車で秋田に乗り込んで来てハイブリッド装置に興味を示してくれた。共同開発のパートナーがその場で島津製作所に決まった。決まってからは早かった。SPECTとPETのハイブリッド装置の基本構想が具体化し、役割分担は島津側がリング型検出器とガントリーとベッドを作り、我々は検出器信号をDECのPDP-11 計算機へ入力するインターフェイスと画像再構成ソフトウェアを作ることになった。予算はPDP11 購入予算がドルショックで余剰になった1500万円だけだったと思う。完全な目的外使用だったが当時は許容された。それからは寝る時間も無くなった。秋田脳研では先生たちや技師さんにも基盤回路の配線なども手伝ってもらった。1年足らずで実際の画像測定までに至ることができた。まさに「盲蛇に怖じず」だった。島津側も良く我々に付き合ってくれたと感謝している。

ここに至るまで、プロジェクトは動き出したものの、インターフェイス設計はICや回路基盤の経験がなく五里霧中だった。先を進んでいる放医研の田中栄一先生を尋ね富谷先生たちに教えてもらった。インターフェイスはAND、OR、NOTの組み合わせロジックで構成できたが基盤配線などの細かいことは、電気工学の大学教育は全く役立たなかった。ただ、画像再構成のソフトウェアは回転イス装置のJEC-7での経験がありPDP-11ではFORTRANが使えるので工程の全容が見通せた。昼夜を問わないプロジェクトが始まって1年弱で1980年ハイブリッド装置ができた。装置の名称はハイブリッドエミッションアドバンスダイナミックトモグラムの頭文字からHeadtomeと名付けた。早速Headtomeによ

る初の断層脳血流量が測定された。それまでの平面脳血流量に比べ優れた深部脳病態を見ることができた。その年の秋の核医学会は賑やかだったことを覚えている。ほぼ同時期に放医研ではBGO結晶を用いたリング型PET装置のPositologicaを完成していた。核医学会では放医研のPositologicaの演題と秋田脳研のHeadtomeの演題だけで複数のセッションを埋め尽くした。お互いのノウハウを交換し合った。

5. サイクロトロン導入とPET施設の立上げ

上司の上村先生は脳虚血病態をさらに理解するためPETによる脳代謝測定を可能にするサイクロトロンの導入を決断し秋田県の本庁に掛け合ってくれた。貧乏県にも拘わらず、1983年の全面改築時に新生秋田脳研の目玉としてサイクロトロン導入が実現した。当然、サイクロトロン稼働のための研究員の定数増員も行われ、これが大きかった。ようやく人並みの研究環境が揃ってきた。振り返れば、それまでの秋田脳研は物もお金も恵まれず、欲しいものは工夫して手作りするしかなかった。ここで言えることは、新しくものごとを始めるとき必要なのはモノやお金ではなくアイデアと工夫とそして勢いである。しつこいがこれは新しい物事を進めるときに忘れてならない本質である。

サイクロトロン導入の決定後はPET施設の開設に向けた準備で大変だった。英国Hammersmith病院に半年間留学してPET検査を見学し秋田脳研の少ないマンパワーでもできるように動脈血採血時の血液計数処理の自動化システムを構築した。短半減期の ^{15}O 標識トレーサーを扱うため、採血時のタイミングを知らせる足踏みスイッチ、採血を全血と血漿への分注装置、採血試料の放射能濃度を計数するウェルカウンター、試料を計る電子天秤、試料毎のバーコードリーダーを揃え、これらをすべてパソコンに接続して時間減衰を補正し、単位重量当たりの放射能濃度を計算するソフトを作成した。さらに、 ^{15}O ガス定常吸入法では必須になるオンライン ^{15}O ガス濃度定常供給装置も開発した。サイクロトロンはこれまで経験したことのない気難しい装置であることも思い知らされた。サイクロトロン操作室の頭上には神棚を祭るようになっていた。みんなが結束してなんとか秋田脳研のPET施設が開設できた



図4 秋田脳研PET開設時メンバー

筆者は最後列の右から2人目。最前列左から2人目が上村先生

(図4)。私はHammersmithを引き上げるときボスのTerry Jonesに「秋田に帰ったら10年後にはHammersmithを追い越す」と勇ましい宣言をしたがそれは容易でなかった。その達成には放射薬剤の合成力と臨床応用する臨床力が必要で、これらは最後までHammersmithに敵わなかった。ただ、1990年にTer-Pogossianが秋田脳研を訪ねてきた時、 ^{15}O 短時間吸入法を臨床検査として稼働して脳血流代謝の定量性の高い臨床測定システムを構成していることを評価してくれた。1990年から2000年代にかけて測定の定量性と測定精度に関しては世界でも認められる脳卒中PETセンターになっていた。

6. 核医学会でPET定量性を強調して叱責

核医学の本質は撮影でなく測定である。きれいな画像を撮影するのでなく定量的生理学を測定することにある。定量測定や測定理論の当たり前のことを指摘して当時の重鎮に叱責を受けたことがあった。PETは定量性に意味があるので、学会などでは定量性が高い加減か曖昧なPET発表には遠慮なくしつこく質問していた。そんな時、核医学界の大御所から呼び出され「菅野先生、『定量性、定量性』とあまり強調してもらっては困るよ」。私が「え。それは?」と怪訝な顔をすると、「若い研究者が萎縮してしまうんだよ」と叱責されたことがあった。しかし、実際はこちらがより若かったように思う。ただ、確かに、上司の上村和夫先生が座長などで定量性の不十分な発表があれば大声で叱ることがあって、これは

私でも怖かった。上村先生や自分だけでなく、同僚の飯田秀博研究員も理論的におかしい発表には遠慮なくそれを指摘していた。彼も含めて秋田脳研が PET 測定 of 理論や定量性ばかり強調していること全体に苦言を言われたのだと思う。私達が定量的測定にこだわり続けたのは秋田脳研が脳卒中センターのためでもあった。脳血流代謝の測定値が脳卒中の治療方針に密着するのですべての医療スタッフが脳血管障害患者の PET 測定 of 数量を注目していた。いずれ、当時の核医学会では歯に衣着せない発言が自由に飛び交っていた。しかし、昨今の学会での発言は最初に発表を賛辞する挨拶的な言葉があって、それから本題に入るパターンである。これは時間の無駄である。最初からコメントや質問をストレートに述べた方が時間の節約になり効率的なはずである。

7. 素人集団からプロ集団への異動

秋田脳研は放医研の学会発表に対しても、もしその定量性に問題があれば容赦なく質問していた。放医研は核医学技術だけでなくその応用においてもトップであるべきと考えていたので発言はつつい厳しくなり外からは敵対的に見えていたと思う。そんな自分に晴天の霹靂が起こった。2006 年放医研に招聘され新規に開設される分子イメージング研究センターへ異動することになった。

放医研に異動して分かったのは驚くことばかりであった。放医研は秋田脳研と比べすべての桁が違っていた。予算は、分子イメージング研究センターだけで、病院として医療スタッフ 200 人を抱える秋田脳研に匹敵していた。PET については装置開発も放射薬剤の開発も行い、まさに、世界にも類を見ない一大 PET 施設であった。私の放医研に招聘された理由の一つは放医研の PET 装置開発の実践化にあったと聞いている。これは、田舎で経済的にもマンパワーにも恵まれないなかで PET 開発を行い、島津製作所というパートナーと優れた上司と部下に恵まれ、独自に開発したカスタム PET 装置の Headtome を臨床装置として実用化し、その臨床的な成果も世界的に認められる存在にしたことが評価されたのかもしれない。

秋田脳研で脳血流代謝が重要であることがさんざん身体に沁みついた自分には、放医研に異動してひ

どいカルチャーショックを受けた。放医研 PET グループのターゲットは神経伝達を司る脳の神経伝達機能であり、放医研の精神神経研究者にとって脳は神経伝達物質や蛋白質で生成する化学工場だった。これは、秋田脳研 PET グループのターゲットが脳血流量と脳代謝量であり脳は血管網で構成される臓器と考えていた世界観と全く異なっていた。その昔に、脳は脳神経細胞とそのネットワークで構成される臓器であるとする理研や電総研の脳科学者らと議論した時もカルチャーショックを受けたことがある。同じ脳という臓器をターゲットにしながら、秋田脳研の臨床研究者、理研や電総研の脳科学者、放医研の精神神経研究者では、脳の別々の機能的側面を見ていることになる。まるで「群盲象を撫でる」状態である。互いに、脳をターゲットにしながらお互いに異なる側面を知らないままに、あるいは、見落としたままに、独立に研究していることになる。しかし、生きている脳はすべてが連携して機能しているはずで、健全なままの脳なのか認知症に進行する脳なのかは、これらの独立な側面の連携に重要なキーが隠れているのかもしれない。

8. おわりに

若いときから身体の仕組みに興味があった。中でも脳の仕組みに尽きない興味があった。工学部に進んだものの高度成長期に差し掛かってその時流に乗るのに抵抗があり、そんなときに“脳みそ”研究所と聞いて躊躇なくそこに飛び込んだ。幸いできたばかりの“ほやほや”の研究センターで上司に恵まれた。その結果、病院という医療施設に工学部出身の異色の人間が混じり独特の化学反応が起ったと思う。ハイブリッド断層装置作成など好奇心に任せて猪突猛進する PET バカを許容してくれた。好奇心に任せていたら最近は初心に戻って脳血流量バカにシフトしている^(*)。生涯、好奇心が満たされることはないようだ。

*拙著：脳血流量は語る ―かくれた謎をひも解く― 中外医学社刊 2020 年

(量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部)