

私のRI 歴書

学際的放射線医学研究に携わって

福田 寛

Fukuda Hiroshi

(東北薬科大学放射線核医学教室)



私は1974年に東北大学医学部を卒業して、恩師 松澤大樹先生の主宰する同大学抗酸菌病研究所放射線医学研究部門に入局しました。以来、2013年に同大学を退職するまで39年間にわたって放射線医学の診療・研究に従事してきました。核医学の診療は入局とともに始めています。当時はシンチスキャナーの時代で、 ^{67}Ga シンチグラムでは、カタカタと紙にカラー出力していたことを思い出します。また、当時最新のガンマカメラであったPhoGamma Hpを使用して骨シンチグラムや肝シンチグラムを行っていました。画像出力はポラロイド写真で、アナログカメラの一発勝負の撮像であったために、3種類の露光条件のどれかが最適になるという方法でした。以来、この約40年間の核医学、特にPET核医学の進展はめざましいものがあります。最近10年は主としてPET検査を担当してきましたが、東北大学病院の年間PET検査件数は4,300件で、一般核医学の件数3,200件を超えています。

研究としては、ポジトロン標識化合物を用いるPET癌診断研究、癌のホウ素中性子捕捉治療 (boron neutron capture therapy-BNCT)、及び脳MRIを用いた脳の発達と加齢に関する画像研究を行ってきました。これらはいずれも多分野の結集が必要な学際的研究といえます。紙面との関係で最初の2つについて紹介いたします。

1. 癌のホウ素中性子捕捉治療

基礎研究の開始

1974年12月、松澤先生は私に京都大学原子炉実験所へ行って細胞照射実験をするよう命じられました。これが熱中性子を利用する癌の治療法であるBNCTの基礎研究の開始です。ホウ素-10 (^{10}B)は熱中性子を吸収して核分裂し、高LETの α 粒子と ^7Li 核を放出します。これらの粒子の飛程は $10\ \mu\text{m}$ 弱で、およそ細胞1個の直径に相当します。したがって、癌に特異的に集積するホウ素化合物があれば、癌細胞に選択的な放射線治療が可能です。原理的には優れているBNCTですが、これを臨床治療として実現するには解決すべき数多くの課題があります。BNCTは当初、悪性脳腫瘍の治療に用いられましたが、三嶋豊教授(当時 和歌山県立医科大学、後に神戸大学皮膚科教授)は、放射線抵抗性・化学療法抵抗性である悪性黒色腫のBNCTを目指していました。用いたホウ素化合物は ^{10}B -パラボロノフェニルアラニン(BPA)です。BNCTの実現には皮膚科学、放射線生物学、放射線腫瘍学、有機化学、薬理学、線量計測学、原子炉工学などの学際科学的アプローチが必要です。三嶋先生が必要な人材を集める過程で、放射線生物学の大家、松澤先生に白羽の矢が立ったのです。このプロジェクトは、なんと、まだ大学院1年生だった私に対応すること

になりました。集められた学際的研究グループは実に優秀、多彩でしたが、お互いの意志疎通がなかなか困難でした。三嶋先生は、班会議の中で「医学者は工学者に理解されるような話し方をしろ、専門用語はできるだけ使わない」などと、いつも強調されていました。これは工学者が医学者に向かって話をする時も同じことです。三嶋先生という卓越したリーダーが率いる学際的研究の場に放り込まれ、私は否応なしに学際的プロジェクトに対応するための色々な分野の知識を苦勞して身につけることができました。もちろん知識は深くはありませんが、BNCTに関する物理・工学的なこともある程度人に説明することができます。ちなみに私の学位論文のタイトルは「熱中性子の生物効果」です。私は現在核医学が専門ですが、放射線生物学者としてスタートしたことになります。

臨床治療の開始と展開

基礎研究及びブタの自然発生黒色腫のBNCTなど前臨床試験を積み重ねた後、梅垣洋一郎先生を委員長とする倫理委員会の承認を得て、1987年に悪性黒色腫のBNCT第一例目を武蔵工大原子炉において成功させました。その後も京都大学原子炉で症例を積み重ねて、合計22例の治療を行い、良好な局所コントロール¹⁾と5年生存率が得られています。しかし、この試行は第I/II相試験であり、BNCTの有効性を証明するための第III相試験は種々の制約のため実施できておらず、今後の課題です。この研究の中で私が誇れるのは、ヒト皮膚障害に対するBNCTのRBE（生物学的効果比）を決定したことです²⁾。国内はもとより、欧米においてBNCTを実施した全てのチームが私の決定した値を使用しています。もう一つは悪性黒色腫患者における¹⁰B-BPAの腫瘍、皮膚及び血液中の薬物動態を明らかにしたことです³⁾。この結果は患者の治療線量の最適化・決定に不可欠のものとなっています。さらに、PETによるイメージング導入の提案です。¹⁰B-BPAを用いるBNCTでは、照射前あるいは照射中に腫瘍及び

正常組織の¹⁰B-BPAの蓄積量を知ることができません。そこで私が提案したのが、¹⁸F-¹⁰B-BPAの合成によるPETイメージングです。井戸達雄教授（東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンター、CYRIC）に相談したところ、石渡喜一先生が合成に成功し（1991年）、今堀良雄先生（1994年、当時 京都府立医科大学）がその臨床応用を実現してくださいました。いまや、¹⁸F-¹⁰B-BPA-PETは適用の決定、線量評価の指標、治療効果の判定など、BNCTに不可欠な検査となっています。当時、私は既にPET癌診断研究の専門家となっていましたので、容易にPETの利用が発想できたわけです。残念なことに私は提案しただけなので、これらの論文の共著者とはなっておりません。

BNCTの現況と将来

BNCTでは研究用原子炉（出力1~5 MW）から得られる熱中性子あるいは熱外中性子を用いるのが一般的です。しかし原子炉を病院内に設置することは法規制上も国民の感情からも極めて困難です。しかも福島第一原発事故後の現在ではほとんど不可能といえます。加速器を用いるBNCTの提案は古くからなされてきましたが、20 mA程度の大電流を必要とし、熱的に頑強なターゲットシステム開発の壁は厚く、実際に作製された例はありませんでした。最近、比較的高エネルギーの陽子を加速してBeターゲットに当てて中性子を発生させ、これを効率よく減速するBNCT用サイクロトロン実機が完成し、京都大学原子炉に設置されました。現在、これを用いたBNCTの臨床治験が進行中で、その結果が待たれるところです。また、筑波大学、東京工業大学、国立がん研究センターのグループがBNCT用加速器の開発を行っており、最近急速に関心が高まっています。さらに、福島県の民間病院に京大原子炉と同型のBNCT用サイクロトロンが導入され、近い将来臨床治験を行うことになっています。

数年前までは私もBNCT治療の現場に参加していましたが、最近はおそらくNEDO（新

エネルギー・産業技術総合開発機構)のBNCTプロジェクト予算の審査委員, 評価委員等を務めるなどレフリーの側にまわっています。今後ともこれまで培ってきた学際的知識や経験を生かして, BNCTの展開に力を尽くしたいと思っています。

2. PETによる癌診断法の開発とその臨床応用

PET 癌研究前史

東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター(CYRIC)での学内共同利用に医学系として初めて参加したのは1980年です。これもPETの将来性を見通した松澤先生の命令です。しかし, 当時のCYRICは医学生物系の実験環境にはほど遠く, まず, 加速ビームの種類とエネルギー, 電流値, ビームサイズなどを加速器運転担当者に指示する必要がありました。また, ポジトロン核種を製造するターゲットホルダーを自分で設計して発注しました。このターゲットホルダーに蒸留水を充填して ^3He を照射すると水中に ^{18}F が生成します。これをウサギに静注して, 前述のガンマカメラにピンホールコリメータを装填してウサギ椎体の骨シンチグラムを撮像しました。なんとも初歩的な実験です。1981年に放医研から井戸達雄先生が着任しても当初は環境が整わず, ホウレン草を買ってきて光合成による ^{11}C -グルコースの合成を先生と一緒に試みました。ホウレン草に光を当てて $^{11}\text{CO}_2$ ガスを吹き込み, 葉を凍結乾燥した後に塩酸で多糖類を加水分解して ^{11}C -グルコースを得ました。

本格的PET 癌研究

合成環境が一気に整備されたのは放医研から岩田錬先生が着任してからです。CYRICでは ^{18}F -FDGをはじめ各種の ^{11}C -標識アミノ酸などが合成され, これらを用いた癌集積性に関する実験が精力的に行われました。私はラットの肝内に移植した癌が ^{18}F -FDGで陽性描出できることをオートラジオグラムで示し(図1)⁴⁾, その

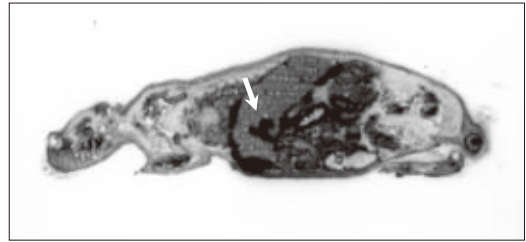


図1 ^{18}F -FDGによる担癌ラットの全身オートラジオグラム
肝内に移植した肝癌(矢印)が明瞭に陽性病画されている(文献4)

成果を1982年パリで開催された世界核医学会で発表しました。また, 窪田和雄先生は ^{11}C -メチオニンによる肺癌のイメージングを初めて報告しました⁵⁾。阿部由直先生は ^{18}F -FDGを用いて放射線治療の効果判定ができることを初めて示しました⁶⁾。

医局の総力を結集した研究が次々と展開され, これらの集大成として, 松澤先生は1985年に世界初のPET癌国際シンポジウムを仙台市で主催されました。その後も ^{18}F -フルオロデオキシガラクトースなど東北大学初の標識化合物の開発や ^{18}F -FDG PETの肺結核・悪性診断精度などPET癌研究は飛躍的に発展し, 東北大学はこの分野における世界のパイオニアとなりました。

学会賞受賞からフランス留学

これらの業績が認められたのか, 私は1984年に日本核医学会賞(マリクロット賞)をいただきました。米国核医学会(ロサンゼルス)でその成果を口演で発表しましたが, ヘンリー・ワグナー先生による学会ハイライトで, 私の発表した ^{18}F -FDGによる肝転移のPET画像が紹介されました。学会終了後, 副賞を提供していたマリクロット社で受賞講演を行うためにセントルイスを訪れました。お膳立ては全て第一ラジオアイソトープ研究所の小川弘さんがしてくださりました。私と同時に受賞の京都大学 遠藤敬吾先生とご一緒し, 同宿したホテルで初めて親しく懇談することができました。私

は英語がつたなく必死で用意した原稿を読みながら講演をしましたが、遠藤先生は原稿もなくスラスラと講演されたことが印象に残っています。英語はともかく、よく構成され、分かりやすい講演だったと小川さんからお褒めの言葉をいただきました。講演終了後にマリクロット社主催の昼食会、夜は小川さん主催の夕食会があり、ワインを飲みながら先方の重役・研究陣と親しく懇談することができました。私にとって、それまでにない輝かしい経験でした。写真はこの時のものです。

帰国してまもなく、パリ郊外にあるフレデリック・ジョリオ研究所への留学が決まりました。

40歳そこそこで所長になった André Syrota はグランゼコール (Grands Ecole) 出身の超エリートです。Syrota が指導者となりましたが、「忙しい」と言ってほとんど会ってくれません。どっさり文献を渡されて、「これを読んで自分で実験計画を立てろ」と命じられました。担当した仕事は膜電位差を反映する ^{11}C -TPMP (triphenyl methylphosphonium) で心臓の代謝活性を画像化するテーマです。今にして思えばこの化合物の取り込みは心筋血流製剤 MIBI と同様に、結果的に心筋血流を反映すると思います。 ^3H あるいは ^{14}C 標識の TPMP を用いてマ



写真 左から遠藤啓吾先生、筆者、マリクロット社のスタッフ、小川弘さん (1984年)

ウスとラットの体内分布を測定しましたが、使用した液シンがなんと旧式で、通常自動的に行われるクエンチングなどの補正を手動でしなければなりません。ところが取扱説明書がフランス語であったため、往生しました。指導者も共同研究者もなく、体内分布実験とマウスの全身オートラジオグラムを一人でやり抜きました。これに ^{11}C 化合物による犬の心筋のダイナミック PET データ (麻酔や採血など動物専門の技術者がいて大変効率的) を加えて何とか帰国前に投稿し、論文にすることができました。

PET の普及

時は流れて 2000 年に私は初めて日本核医学会の理事に就任しました。この時に担当したのが、「PET 核医学ワーキンググループ」です。ここでは「PET Q&A」を編集し、日本アイソトープ協会から発行しました。また理事会に「PET 核医学委員会」の設置を要望し、初代 (及び 3 代目) の委員長となりました。委員長として取り組んだのが ^{18}F -FDG PET の健康保険採用に向けた活動です。精力的にロビー活動を行っていた鳥塚完爾先生のお伴をして何度か厚生省を訪問しました。この過程ではきつした厚生省の意向は、「日本核医学会がガイドラインを作り、責任を持って指導體制を構築せよ」ということでした。そこで、私はガイドライン全体の構成及び臨床使用や被ばく線量に関する部分を担当し、佐治英郎先生 (京都大学) には ^{18}F -FDG の合成法・検定法・精度管理の部分、千田道雄先生 (先端医療センター)、菅野巖先生 (当時、秋田県立脳血管研究センター) には PET 装置と撮像に関する部分をお願いしました。こうしてでき上がったのが「院内製造の ^{18}F -FDG を用いる PET 検査のガイドライン」です。これを厚生省に持ち込み、チェックを受けた後、めでたく 2002 年に健保収載の運びとなりました。また、PET 診療についての知識の普及及びガイドラインの周知を目指して日本核医学会春季大会で PET 研修セミナーを企画しましたが、このセミナーは 2 年後に医療法施行

規則によって定められた「所定の研修」に格上げされることとなります。正規セミナーの立ち上げは2代目委員長であった伊藤健吾先生（国立長寿医療センター）が担当されました。

最後に

PET 癌診断研究は、当初注目する人は少なく、またマイナーな領域でした。現在、全国にPET センターは300か所以上あり、私が研究を開始した1980年当時の2か所（放医研とCYRIC）と比べると隔世の感があります。BNCTは最後までマイナーなままで終わると思っていたら、最近急速に注目を集めるようになり、これからの発展が期待されます。このようなオリジナルなテーマでその開発と発展の過程に立ち会えたことは大変幸運であり、幸せであったと感じています。

この39年間、色々な方向性・視点で研究を行ってきました。最初はバラバラに見えていたものが、結果的には有機的に結びついて広い視点で物事が見えるようになりました。BNCTで学んだ放射線生物学と癌の生物学はPET 癌診断研究の奥行きを深くしてくれました。また理工学的知識は、本稿では述べませんでした。後の医工学的な研究展開の基礎となっています。最近は学問の進歩により、1つの領域ですら極めるのは困難ですが、是非「視野の広さ」を意識して診療・研究に挑戦していただきたいと若い方に切望します。

【謝辞】

先見の明を持って私を導いてくださった恩師松澤大樹先生に深く感謝申し上げます。また、

BNCT 研究を通じて学際的研究の何たるかを教えてくださった三嶋豊先生に感謝申し上げます。さらに、名前は挙げませんが、東北大学、神戸大学、京都大学、川崎医科大学など多くの共同研究者の皆様に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Fukuda, H., Hiratsuka, J., Kobayashi, T., *et al.*, Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma with special reference to absorbed doses to the normal skin and tumor, *Australasian Phys. & Engineer. Sci. in Med.*, **26**, 78-84 (2003)
- 2) Fukuda, H., Hiratsuka, J., Honda, C., *et al.*, Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using ^{10}B -paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin, *Radiat. Res.*, **138**, 435-442 (1994)
- 3) Fukuda, H., Honda, C., Wadabayashi, N., *et al.*, Pharmacokinetics of ^{10}B -*p*-boronophenyl alanine in tumors, skin and blood of melanoma patients: a study of boron neutron capture therapy for malignant melanoma, *Melanoma Res.*, **9**, 75-83 (1999)
- 4) Fukuda, H., Matsuzawa, T., Abe, Y., *et al.*, Experimental study for cancer diagnosis with positron-labeled fluorinated glucose analogs [F-18]-2-fluoro-2-deoxy-D-mannose a new tracer for cancer detection, *Eur. J. Nucl. Med.*, **7**, 294-297 (1982)
- 5) Kubota, K., Ito, M., Fukuda, H., *et al.*, Cancer diagnosis with positron computed tomography and carbon-11 labeled L-methionine, *The Lancet*, **2**, 1192-1193 (1983)
- 6) Abe, Y., Matsuzawa, T., Fujiwara, T., *et al.*, Assessment of radiotherapeutic effects on experimental tumors using ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, 325-328 (1986)