8・2 基礎医学†

吉 川 春 寿

(社)日本アイソトープ協会

113 東京都文京区本駒込2-28-45

RI が日本における医学の基礎的研究に大きく貢献し、その成果が臨床面にさかんに応用されつつあることは周知のとおりである。臨床面への応用は一般報道にもはなばなしく載せられているが、基礎的研究への利用については、その全般にわたって知られるまでにはなっていない。われわれ基礎医学研究に携わる者自身にしても、具体的にどのように RI が利用されているか、その現状を把握するのは容易ではない。その最大の理由は、現在では RI の利用があまりにも日常的な研究手段として普及したため、膨大な基礎医学研究業績のなかから RI を用いたものを掘り出すことは、おそらく、コンピュータをもってしても容易でないだろう。その様相は一時代前の顕微鏡の利用と対比されると思う。

8・2・1 黎明期

わが国で RI がトレーサとして基礎医学的研究に用いられたのははじめは1937年にさかのぼる。Hevesy が³²P をトレーサとする動物実験の論文を *Nature* に発表したのは1935年であったが、Hevesy と旧知の間柄であった理研の故仁科芳雄博士は、当時、その研究室で電気関係の指導を受けつつあった森信胤氏(当時、帝国女子医専生理学教室在籍、後に日本大学医学部教授)にこれの追試を命じた。仁科研究室では、1937年に最初のサイクロトロンが完成して³²P が作れるようになったからである。この³²P をリン酸の形でネズミに与え、吸収、分布、排泄を観察した。つぎに仁科博士はそのころはまだ、²⁴Na をトレーサとする動物実験の報告が出ていないので、森氏にその実施を指示した。このときは人間についても実験がなされた。すなわち、²⁴NaCl を被検者に飲ませ、手から発する放射線を

GM 管に受けてパルスの音を出させる実験であった。間もなくカリフォルニア大学の Hamilton が同種の実験を行って報告を出したから、プライオリティーはそちらに譲ったが、わが国で独立にこれがなされたという事実は記憶すべきことである。

森氏はさらにカエルの腎臓の灌流実験で、²⁴Na が糸球体からのろ過のみでなく、細尿管へも分泌されることを示し、生理学に関する新しい知見を得た。

しかし、当時は放射線の生物学的影響について興味をもつ医学者は何人かあったが、RI をトレーサとして利用しようという人はほかにはなかったようである。Hevesy が始めた RI をトレーサとする研究はヨーロッパではあまり発展せず、アメリカで急速に発展普及していった。これは、アメリカでサイクロトロンが発明されて、これによって RI の生産が容易になったこと、また安定同位体(SI)もアメリカで濃縮ないし分離されていた、という好条件によるのであろう。一方、わが国の医学はおもにドイツなどヨーロッパに範をとっていたし、そのころ戦争前夜という事情もあってアメリカからの情報の流入が乏しかった、ということも RI の医学研究への利用があまり関心をもたれなかった理由であったであろう。

筆者は戦争勃発直前に公衆衛生学を学ぶため米国留学を命ぜられたが、RI のトレーサとしての将来性を察して、ロチェスター大学医学部の研究室でその実験技術を習得して帰国した。しかし、そのころは、戦時統制下でわが国では RI も SI も簡単には使えない状況にあった。理研において、いち早く芽生えた芽が成長することなく、大切な草創期が無為に過ぎて、基礎医学の発達においてははなはだしい遅れをとったことは大きな損失だったといわざるを得ない。

8・2・2 RI 利用の再開

かくて10年ばかりの暗黒時代が経過したが、終戦後になってもたらされた外国での RI 利用に関する情報

† Basic Medicine. Haruhisa YOSHIKAWA: Japan Radioisotope Association, 2-28-45, Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113.

は、戦前に使用経験をもつわれわれにいたずらに切歯扼腕の思いをさせるばかりであった。おそらく、その思いを最高に感ぜられたであろう仁科博士のたゆまない尽力によって、1950年になって米国から RI が輸入される運びになった。それより前、1948年に米国から科学使節団が来日し、そのなかの Cannan 教授は全国医学部生化学教授、助教授に RI 利用の実際についての講義を行った。 ^{131}I -ビブシル化によるアミノ酸分析が講義のおもな内容であったが、これによっていままでも無関心であった医学系生化学者も、RI の重要性に気付いたようであった。しかしそれでも、いよいよ輸入が始まったときに、現実これをを使って研究を始めたのは臨床医学の若手研究者が大部分で、基礎医学研究者はきわめて少数であった。

RI 輸入開始後、文部省により人工放射性同位元素総合研究班が作られ、そのなかに医学への利用の部門も設けられた。ここで遭遇した困難は、放射能測定を主とする取扱い法を使用者が十分心得ていないということであった。筆者は1951年に科学技術行政協議会(STAC)から米国へ派遣され、オークリッジでの講習を受け、のち各使用施設の見学をした。同じく米国に派遣された理研の山崎文男博士とともに、帰国後アイソトープ協会の第1回 RI 講習会を催した。これに参加した24名の実習生のうち半数の12名が医学者であり、だいたい講師以上の人たちであった。これが日本での医学研究への RI 利用の発展に大きく寄与したことは明らかである。

初めに用いられたトレーサは ^{32}P が多かった。安価に入手でき、半減期が2週間で適当であること、 β 線エネルギーが大きくて GM 管で効率よく測れること、それにリンは生体内で ATP その他の化合物として重要な役をすることなどから、 ^{32}P がとくによく用いられたのである。しかし、初期には外国での研究の追試もままならぬ状態にあった。これは RI 利用実験法そのものよりも、リン酸化合物の分画に旧来の分画沈殿法をそのまま使用したりした、というように戦時中の空白のため、いろいろの実験技術が遅れていたからであった。リン酸化合物の分画のごときも、その後、クロマトグラフィの導入によって著しく改善された。

^{32}P のほかには ^{45}Ca , ^{59}Fe , ^{36}Cl が医学研究に用いられたことが記録されている。

^{14}C が生化学の分野で、物質代謝の中間過程の研究に米国でさかんに用いられつつあり、つぎつぎに新知見を生んでいることは筆者も米国視察中各地で知った

のであったが、日本ではなかなか普及しなかった。米国ではすでに ^{14}C 標識化合物が市販され始めていたのだが、当時の日本の経済状態では、購入不可能なほど高価であった。原料となり得る $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ や Ba^{14}C_2 ならば購入できないことはないのであったが、これから比放射能の十分高い標識化合物を合成する技術に欠けていた。したがって $^{14}\text{CO}_2$ を炭酸同化作用の研究に利用する植物学研究者は別として、医学研究者はほとんど手が出せなかった。それでも、グリニャル反応で合成した酪酸を動物に与えてその代謝を調べた慶大医学部の丹羽正治氏の実験があり、最初の試みとして賞せらるべきであろう。それより後になるが、東大医学部で三浦義彰、野口照久両氏は $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ を用いて、4-アミノイミダゾール-5-カルボキサミド- ^{14}C を合成し、これを指標として細胞内核酸合成部位を検索したが、その全道程を傍らにあつて見ていた筆者は、当時のこの種の実験がいかに困難であったか、感慨深く思い起こされる。

8・2・3 研究の発展

RI を利用する基礎医学部門として最も重要なのは生化学である。生化学は、あらゆる生物を対象として生命現象を化学的に研究する学問であるから、基礎医学としての生化学はその一部にすぎない。しかし、基礎医学の一部門である生理学から分かれて独立したのがその主源流の一つであり、医学研究機関でなされる研究が多い。臨床医学者が研究室で行っている生化学的研究も、現在では昔の病理組織学や細菌学に代わって生化学がさかんになっている。こういう意味から、基礎医学で RI が使用される例は年々増大している。最近急速にさかんになった核医学は、いわばその応用面といってもよいであろうが、核医学における RI の使用量に比べては、医学的生化学での使用量は格段に少ないとはいえ、その反面、学問上の成果はきわめて大きい。現代の医学を支えている基礎の発達には RI の利用がなかったとしたら、とてもここまでは達成されなかったであろう。

前述のように、 ^{14}C 標識化合物は、以前はなかなか手に入れ難かったのであったが、外国で市販される種類が年々多くなり、簡単な化合物は国産のものも得られるようになった。そのうえ、わが国の経済成長によって相対的にこれらが安価に供給されるようになり、また昔と違って、必要なだけ微量を購入できるようになったことがその利用を促し、1960年以後、使用件数は急速に伸びた。生化学の研究に限っていうと、そ

の3割までは何らかの RI を使っており、そのなかの半分近くは ^{14}C 標識化合物である。

^3H は以前は、米国から輸出が止められていたので利用できなかったが、1960年ごろ解禁となつて、これも現在では ^{14}C と同程度の頻度で使用されている。

今日、基礎医学研究にさかんに RI が利用されてきたことについては、測定機械の進歩が大きく寄与している。1970年ごろには、液体シンチレーション計数装置が普及し、 ^3H のような超軟 β 放射体でも微量のサンプルを正確、簡易に測定できるようになり、あらゆ

る RI トレーサ実験がもはや日常的な、少しもめずらしくない研究手段となつたのである。

また最近、SI の利用が始められている。まだ、重水素を除き SI そのものも、その標識化合物も高価につくのと、SI の測定には質量分析計その他取扱いに容易でない機器を用いなければならないという制約があつて、広く用いられるまでに至っていないが、放射能の危険がないので、将来、人体を対象として基礎医学面にもだんだんに利用されるようになるであろう。

8・3 薬 学†

浦久保 五 郎

東邦大学薬学部

274 千葉県船橋市三山2-2-1

8・3・1 放射性医薬品

放射性医薬品の製剤が初めて製薬企業の手により出現したのは、1959年5月の ^{131}I -NaI カプセル（大日本製薬）である。たとえば ^{32}P -リン酸ナトリウムのような RI を含む化合物を医療用として用いることは以前から研究され、一部、実用もされてきていた。しかし、RI 製剤であっても、医薬品の一種であることに間違いのないという考え方がかたまり、従来の医薬品の製造供給のルートに乗って市販されるようになったものとしては、上記のものがその第一号とみられる。その後、年代順に ^{60}Co -シアノコバラミン、 ^{131}I -ローズベンガル、 ^{198}Au -金コロイド、 ^{131}I -ヨウ化ヒト血清アルブミン、 ^{131}I -ヨウ化ヒプル酸ナトリウムなどが1965年ごろまで引き続き開発され、市場に出てきた。

これらの医薬品の開発方法としては、もっぱらアメリカなど外国で開発されていた品目が紹介され、輸入されたのである。それでおもに輸入販売を目標として、外国との提携による新しい会社がつぎつぎと設立され、供給業務はこれらの会社によって行われてきて、国内製造もこれらの会社で行われるようになって

た。このような機運は現在までずっと続いている。

放射性医薬品の剤型としては、当初から、その本質である標識化合物の注射液、液、カプセルの形で開発されてきて、これは一般医薬品と同様であるが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の医薬品としての開発が進み、1965年に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ジェネレータおよび1967年 $^{113\text{m}}\text{In}$ -ジェネレータが市販されるようになった。とくに $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の優れた有用性により、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ジェネレータの需要は近年非常に（1974、75年に約50%ずつ）増大した。その使用量の最近の数を見ると、1977年度および1978年度にはそれぞれ、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ジェネレータ 989、1239 Ci、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -液 445、628 Ci、これ以外のおもな *in vivo* 用 RI 13種（多い順に ^{67}Ga 、 ^{133}Xe 、 ^{131}I 、 ^{198}Au 、 ^{201}Tl 、 ^{111}In 、 ^{75}Se 、 ^{51}Cr 、 ^{203}Hg 、 ^{197}Hg 、 ^{123}I 、 ^{47}Ca 、 ^{57}Co ）の合計 229、259 Ci という年間使用量が示されている。またジェネレータの出現以来、構造的な改良が何度も行われ、現在ではきわめて精巧で使用法の簡便、正確なものが提供されている。

また $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ジェネレータから溶出される $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を、リン酸類や DTPA のようなキレート剤に結合させてイメージングに用いることが十数年前から行われ始めたが、そのための中間製品のようなもので、これらの被標識物と標識に必要な還元剤などの混合物のみを製剤化したキット、すなわちコールドキットと呼ばれる製品が1970年ごろから開発され、1971年から発売され

† Pharmacy. Goro URAKUBO: School of Pharmaceutical Science, Tōhō University, 2-2-1, Miyama, Funabashi-shi, Chiba Pref. 274.