

パーカーさんの思い出と

放射性医薬品の揺籃期

(09・02・21)

小川

弘(昭25・理)

はじめに

二〇〇八年九月二五日の夜、テレビ朝日の報道ステーションで、

Parker-san “東京一九四七―一九五〇年” ―一生懸命に生きた庶民の暮らし

が放映され、その最後にパーカーさん夫妻と私達夫妻、及び両家と親しい馬場さん夫妻の六人が東京、中央区にある『小野』という天麩羅レストランで食事をしている場面が出て、最後に“三〇年来の友人―小川弘(八〇歳)”とありましたので、多くの友人から、パーカーさんはどういう人で、どういう関係なのだと尋ねられました。

パーカーさんとの出会い

パーカーさんとの出会いは、私が従事していた放射性医薬品に関するビジネスが縁でした。パーカーさん《Mr. William Parker》は戦後間もない頃、日本にやってきたアメリカ軍将校で、奥さんのベティーさん《Mrs. Betty Parker》と二人とも日本語が上手でした。パーカー夫妻は、日本が好きで、当時まだ日本になかったハミリのカラーフィルムで戦後間もない頃の日本人の暮らしなどを撮影しておりました。そのフィルムを全部見ると四〇数時間かかるという膨大な量で、その中には当時放映されなかった貴重なものがたくさんあるはずだから、見せて欲しいとテレビ朝日が頼んで見せてもらい、そのほんの一部が上記報道ステーションで放映されたのです。パーカーさん夫妻は日本語が上手だけでなく、日本文化にも造詣が深く、日本人の感覚でものを判断できる珍しい人達でした。

パーカーさんは、日本がますます好きになり、軍を退職してからビジネスマンとして東京に五〇数年間すんでおり、奥さんは東大医学部の医師が研究発表を英語でするときの英文のチェックを長年にわたってしておりました。パーカーさん夫妻と私達は、日本のあちこちを旅行して、色々なものを食べました。北は知床半島から南は野生の馬を見に宮崎県の都井岬に行き、東は、ノサップ岬から齒舞諸島や、野付半島から国後島を眺め、西は、

かくれキリシタンの跡を尋ねて長崎から五島列島を泊まり歩き、壱岐、対馬にも泊まりました。

札幌、京都は勿論、東北、北陸、中部山岳地帯と感心するくらいあちこち泊まり歩き、それぞれの特色ある文化や食べ物を楽しみました。夏は鰻、冬は河豚を食べることが予定のコースでした。そのパーカー夫妻も年を取って来て、どちらかが、介護を必要とするようになった時、アメリカのほうが便利だろうと云うことで、アメリカに戻るようになったのですが、日本が好きなので、子供や孫達のいるアメリカ本土ではなく、日本に近く、美味い日本食が楽しめるホノルルの高級老人ホームに移りました。日本を出る数日前に私たちと前述の『小野』でお別れ会をしている時にテレビ朝日が撮影に来たのです。

私とパーカーさんの出会いは、放射性医薬品が縁だといいましたが、その放射性医薬品について述べます。

三高卒業後

私は、三高卒業後、京大医学部薬学科を出て、第一製薬に入り、当時珍しかったラジオアイソトープとその標識化合物に関する研究に従事しました。我々が中学で教わったとき、

水素原子の重さは1で、炭素原子は12、酸素原子は16でした。しかし、実際は水素原子の場合、重さ1の物が大部分ですが、重さ2の物も3の物もあります。このように同じ元素で重さの違うものを、お互いに同位元素 (アイソトープ、Isotope) といいます。そして、重さ1と2の水素原子は安定ですが、重さ3の水素原子 (三重水素ともトリチウムとも言います) は不安定で放射線を出しながら壊れていつて別の原子になります。前者を安定同位元素 (Stable Isotope) と云い、後者を放射性同位元素 (Radio Isotope、以後R Iと略します) と云います。R Iが壊れながら放射する放射線には、 α 線、 β 線、 γ 線の三種類があります。

α 線の本体はヘリウム (He) の原子核で、透過力が弱くて、大体紙一枚で止まります。 β 線の本体は、電子で、多くの物は、マイナスの電荷を持った β^- (electron) ですが、プラスの電荷を持った β^+ (positron) もあります。 β^- 線は、エネルギーの大きさにもよりませんが、物質の透過力は弱く、大体ガラス一枚で止まります。

β^+ 線は、他の物質に当たると、瞬間的に消えて、一八〇度の方向に510Kev (キロエレクトロンボルト) の γ 線を同時に放射します。その性質を利用して、癌の診断などに応用します。

γ 線の本体は、電磁波で、物質の透過力は強く、エネルギーの大きさにも左右されます

RI	放射線	半減期
^3H (水素：トリチウム)	β^-	12年
^{11}C (炭素)	β^+	20分
^{14}C (炭素)	β^-	5700年
^{15}O (酸素)	β^+	2分
^{18}F (フッ素)	β^+	110分
^{131}I (ヨウ素)	β^-, γ	8日

が、体を透過するものが多いです。

RIには

RIには、半減期(Half Life)という言葉がありますが、これは、RIが今持っている放射能の量が半分になるまでに経過する時間を言います。各RIはそれぞれの固有の半減期を持っており、短い物では秒単位、長い物では万年単位のものがあります。

色々のRIの中で病気の診断や治療のために人体に投与する場合、半減期があまり長いRIは何時までも体内に放射能が残り不適当となります。また、 α 線を放射するRIは、そのRIが存在する場所に大部分のエネルギーを与えてしまい、近くの細胞にも被害を与えるので、特殊の治療目的以外には使われません。一般にRIを体

内に投与して、体外からその行動を測定して診断する場合は、 γ 線が利用されます。そう云う点からもっとも広く利用された R I に重さが 131 の沃素原子 (^{131}I) があります。 ^{131}I は半減期が 8 日で β 線と γ 線を放射するので β 線を治療に、 γ 線を診断に利用します。原子の重さは ^{131}I とも ^{131}I や ^{131}I とも書きます。

原子は重さの単位が 1 で、プラス 1 の電荷を持った陽子 (proton) と、重さが 1 で電荷を持たない中性子 (neutron) とからなる原子核と、その周囲をぐるぐる廻っているマインナスの電荷を持った電子 (electron) とから成り立っています。原子核は非常に強固でなかなか壊れませんが、原子炉やサイクロトロンを使って非常に強いエネルギーの粒子を当てると原子核反応を起こして別の原子になります。日本は戦前、戦中に東京の理化学研究所に 2 基、大阪大学に 1 基の計 3 基のサイクロトロンを所有しており、これは、当時アメリカに次ぐ世界 2 位の国でした。しかし、敗戦後アメリカ軍によって日本のサイクロトロンは全て破壊され投棄されました。その後、日本の科学者はサイクロトロンを使う研究や、サイクロトロンでつくった R I を利用する研究が一切出来なくなり、外国の科学者が R I を利用した素晴らしい研究を発表するのを見ているしかありませんでした。仁科芳雄博士その他の日米科学者の努力の結果、一九五〇年四月一〇日にアメリカのオークリッジ

国立研究所の原子炉で照射された、未精製照射体 ^{59}Fe （アンチモン）— $125\pm 6.2\text{g}$ （約0.4mCi : 1mCi=38MBq）が理化学研究所の仁科芳雄博士宛に送られてきました。このRIの到着を翌一日の朝日新聞は「原子力の平和的使徒」わが国学会待望の放射性同位元素（ラジオアクチブアイソトープ）第一陣が届いた」と大きく報じたといわれています。（日本アイソトープ協会五〇年史二八ページ）。その後、C（炭素）— 14g 、P（燐）— 32g 、S（硫黄）— 35g 、Fe（鉄）— 59g 、Co（コバルト）— 60g 、I（沃素）— 131 等のRIが米国から送られてきました。

RIの輸入は政府貿易方式で、スタートしましたが、米国側の意向で一九五一年九月の講和条約締結後は、民間貿易方式に切り替えられることになりました。

当時の日本

一方、敗戦によってサイクロトロンを失ってRIの利用が出来なくなっていた日本の科学者は猛烈な勢いでRIの利用を始めました。しかし、当時、一ドル≒三六〇円で、日本の科学者の給料ではなかなか購入しにくかったと思います。少しでも安く入手できる方法と、放射性物質の安全取り扱いと管理のために、各利用者が個々に購入するよりも一括購

入して、小分け配分して各利用者に渡すほうが好ましいので、一九五一年五月一日に、日本放射性同位元素協会（現在は、アイソトープ協会）が設立されました。それでもRIを利用する研究者が増え、研究が多岐に分かれると、色々な種類のRI標識化合物を安く供給してくれる会社が要望され、各学会や官庁が探しましたが事業として採算が取れないことが明らかなので、これを引き受ける会社はありませんでしたが、当時、第一製薬（株）の篠田淳三社長が、*“学問のためなら少しくらいの赤字は我慢しよう”*と決断して一九五二年にRI標識化合物の製造販売の事業を引き受けることになりましたが、この決断は、当時の各学会と官庁から高く評価されたと言われています。しかし、RI標識化合物は医薬品ではなくて研究用試薬なので、第一製薬（株）ではなく、その一〇〇%子会社で診断用試薬などの製造販売をしている第一化学薬品（株）が行うほうが良いとのことで後者がこれを行うことになりました。いろいろな準備の後、*○ーⅡ*標識化合物の合成を始めたのは一九五五年でした。しかし、*○ーⅡ*は、半減期が五七〇〇年と言う長寿命RIで且つ弱いβ線しか放射しないので臨床医学分野では殆ど利用されませんでした。

外国での利用状況

一方、アメリカを中心にP-32やI-131及びその標識化合物を用いて病気の診断や治療を行う核医学 (Nuclear Medicine) が急速に発展し、日本でも一九五一年の輸入直後からI-131を用いた甲状腺疾患の診断と治療が行われました。喉のそばに甲状腺と言う小さな臓器がありますが、これは食物のなかに含まれている沃素を利用して甲状腺ホルモンを作ります。甲状腺ホルモンは非常に重要な役目を持っていて、多すぎても少なすぎても色々な症状を呈します。甲状腺の働きが良すぎて血液の中に含まれる甲状腺ホルモンの量が正常値より多すぎる (甲状腺機能亢進症) か働きが悪くて正常値より少なすぎる (甲状腺機能低下症) か、そして、どれくらい異常なのかと云うことを測定し診断することがなかなか困難でしたが、I-131を使って簡単に甲状腺の機能診断する方法がアメリカで発明されました。それは、患者に一定量のI-131をヨウ化ナトリウム (NaI) の形で飲ませて、翌日その何%が甲状腺に摂取されたかを患者の喉に放射線測定器をあてて測定するのです。これは、I-131が放射する γ 線を利用しておりますが、甲状腺癌や甲状腺機能亢進症の治療にI-131を使用するときは、I-131が放射する β 線を利用しております。

従来は手術するしか仕方なかった甲状腺癌や機能亢進症の患者に診断のときよりも大量の $I-131$ を投与して、その β 線で癌細胞や甲状腺細胞を叩いて治療するものです。

アメリカを中心として核医学は世界各国に普及して広く使われるようになり、その発展に伴ってそこで使われる放射性医薬品も発展しました。日本でも、核医学を研究する医者が徐々に増え、一九五九年頃には肝機能診断薬としてのローズベンガル $I-131$ や血液のトレーサーとしての人血清アルブミン $I-131$ 等が利用され、さらに腎機能診断薬としてのヒップラン $I-131$ が広く用いられました。診断用放射性医薬品として $I-131$ が一番多く用いられました。当時 $I-131$ 標識化合物をつくれるのは第一化学薬品(株)しかありませんでしたので専ら私が共同研究の形をとりながらつくって供給しておりました。

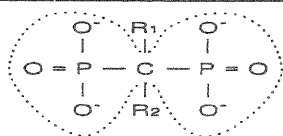
米国核医学会ナンバーワンの、ジョーンズホプキンス大学のWagner教授(Dr. Henry N. Wagner Jr.)の研究室で二年間勉強して一九六三年に帰国した故飯尾正宏東大医学部教授と第一化学薬品(株)の小川弘、新田一夫との共同研究で、一九六四年に、肺塞栓症などの肺血流異常の診断用放射性医薬品、MAA (Macro Aggregated Albumin) $I-131$ が開発されました。これは、広く利用され、現在も $I-131$ の代わりに $Tc-99m$ 標識になってMAA- $Tc-99m$ として使用されています。

一九七〇年代の初め頃、副腎皮質に集積する放射性医薬品として 19-ヨードコレステロール-I-131 が注目されていましたが、この化合物は時間とともに分解して不可解な動きをしますので、九州大学薬学部小嶋正治教授（現九大名誉教授）と前田稔助教授（現九大教授）はこの原因の究明と本当に副腎皮質に集積する放射性医薬品の開発に取り組んで一九七五年に 6β-iodomethyl-19-norcholesterol-5(10)-en 3β-ol-I-131 と云う新化合物の構造決定と合成に成功しました。この化合物は今でも副腎皮質シンチグラム用放射性医薬品として使用されていますが、一九七五年六月フィラデルフィアで開催された第二二年回米国核医学会で小嶋教授が発表して大きな反響を呼び起こしました。

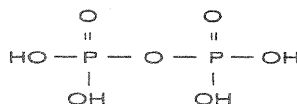
その後の進展

一九六八年頃にアメリカでは T-131 に代わる新しい診断用放射性医薬品としてテクテチウム 99m (Tc-99m) が登場してきました。これは天然には存在しない RI ですが原子炉を用いて重き 99 のモリブデン 99 (Mo-99) を造りますと半減期六六時間ぐ、Tc-99m になります。Tc-99m は半減期六時間ぐ γ 線を放射して Tc-99 になります。この Tc-99m が診断用放射性医薬品として広く用いられるようになった理由は、半減期六時間で γ 線の

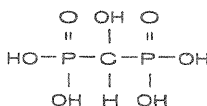
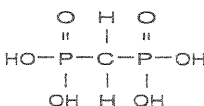
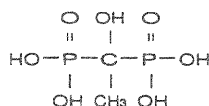
骨シンチグラフィに用いられる ジフォスホン酸の構造式



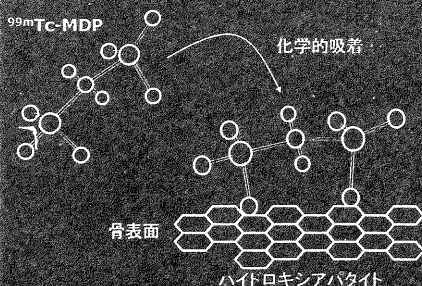
ビスフォスホン酸骨格



Pyrophosphate (PyP)

Hydroxymethylene
Diphosphonate
(HMDP)Methylene
Diphosphonate
(MDP)Hydroxyethylene
Diphosphonate
(MEDP)

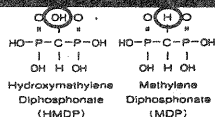
^{99m}Tc-MDP の集積機序

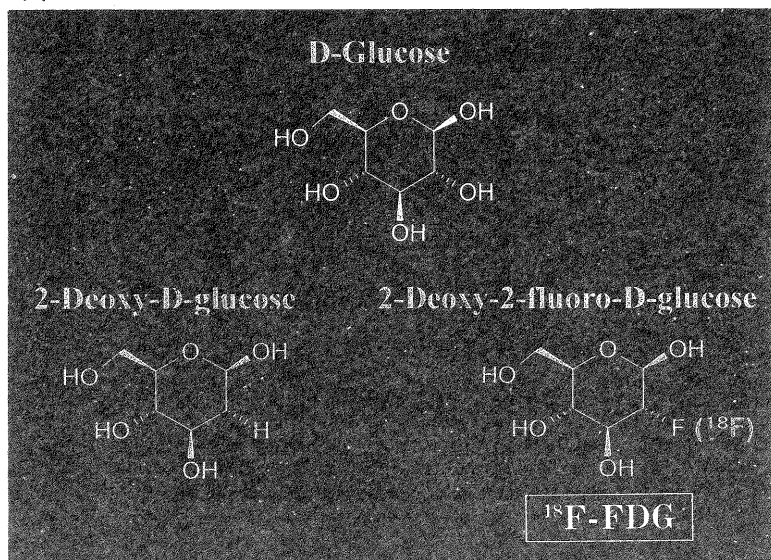


骨を形成するハイドロキシアパタイトへ
おもに化学吸着により集積する。

臨床的には静脈投与されたRIは
血流により骨に到達する。
正常骨では血流とRIの集積は
良く相関する。
骨疾患部位では、無機質の代謝
亢進があり、MDPはさらに強く
集積する。

MDPは骨ミネラルの主成分であるハイド
ロキシアパタイトに強い親和性を有する。
骨代謝の盛んな部分（骨病変部、骨形
成部等）では骨結晶表面積、血流量が増
加しており、MDPの取り込みも増加する。





みを放射して β 線を放射しないので患者の受ける放射線被爆量が少ないことと、放射する γ 線のエネルギーがこの目的に使う放射線測定器に適合している測定効率が良いことであります。日本でも、一九七〇年には $\text{Tc}-99\text{m}$ が診断用放射性医薬品として普及し始めました。しかし、 Tc には安定同位元素がなく、その化学的研究は困難で、色々な標識化合物を造るのは簡単ではありませんでした。当時、この研究に取り組んだ京都大学薬学部の中久教授（現京大名誉教授）と横山陽助教授（教授昇進後定年退官し、現京大名誉教授）は Bifunctional Chelating Agent のデザインを研究、検討して、

色々なTc-99m標識化合物の製造に成功しました。たとえば、脳血液関門通過キレートとして、glucosone-1, 2 dithiosemicarbazone-Te-99m及びdithiosemicarbazoneをキレート形成部位とする二官能性キレートの研究で、一九八三年にパリで開催された世界核医学会で国際アマシヤム賞を受賞しました。

現在、Tc-99mが色々の診断用放射性医薬品として用いられていますが、もっとも多く利用されている製品に、骨癌の診断用放射性医薬品があります。この化合物の構造式と骨癌への集積機序は図のごとくなります。

以上 β 線と γ 線について述べましたが、次に β^+ 線について述べます。

最初に書きましたように、 β^+ 線 (positron) は他の物質に当たると一八〇度の方向に510Kevの γ 線を放射して消えますので、これを利用して向かい合った方向に二つの放射線測定器を置いて、そこに同時に飛び込んでくる510Kevのエネルギーの γ 線だけを拾えばその発信源の位置がわかります。したがって癌に集まる物質を β^+ 線を放射するRIで標識すれば、癌の位置診断が出来ます。この装置をPET (Positron Emmission Tomography) と云って、現在日本にPETを持つてゐる施設は二〇〇箇所以上あります。そして、この目的に使われている放射性医薬品は、原子の重さが18のフッ素 ($F-18$) で、グルコ

ースを標識した2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG-F-18) です。この化合物は、一九七〇年代の前半に脳内のグルコース代謝を研究する目的で多くの研究者が合成を試みたのですが、最初に成功したのは当時科学技術庁放射線医学総合研究所からアメリカのブルックヘブン国立研究所に留学していた井戸達雄博士（帰国後東北大学サイクロトロブラジオアイソトープセンター前教授、東北大名誉教授）で、動物実験の後、一九七六年八月一日にフィラデルフィアにあるペンシルヴァニア大学で世界で始めて人間に投与しました。その後、この化合物は癌に多く集まるので診断用放射性医薬品として広く使われるようになりました。

次に、一時期世界各国で広く利用されたラジオイムノアッセイ (Radioimmunoassay, RIA) について述べます。一九五九年の *Nature* (有名な医学雑誌) に、Dr. Solomon A. Berson と Dr. Rosalyn S. Yalow がモルモットにヒトインスリンを注射してインスリン抗体をつくり、I-131 標識インスリンと既知量のインスリンを使って抗原抗体反応による標準曲線を作成し、これを用いて患者の血液中に含まれるインスリンの量を測定することに成功しました。この方法はその後発展してラジオイムノアッセイとして、それまで微量のため測定困難だった色々なホルモンや薬物の血中濃度測定が可能になり内分泌学の発展

に大きく貢献しました。この発明に対して一九七七年 Dr. Yalow がノーベル賞を受賞しました。(Dr. Berson は一九七一年に死にました。) Dr. Berson と Dr. Yalow は日本で内分泌学の研究に携わっていた人の間で有名ですが Dr. Berson は男、Dr. Yalow は女なので、バーサンが男でヤローが女だというおぼえかたをしておりました。

RIA は多くの製薬会社が色々なホルモンや薬物を簡単に測定出来るキットを開発して販売していますが、その後、RI の代わりに酵素やフルオレッセンを使う方法が開発され、非放射性イムノアッセイが普及してきました。癌になると、血液中に増える癌マーカーと言われている物質があります。この癌マーカーの測定は、イムノアッセイで行われることが多いですが、三高卒業生(老人)にとって関係深い癌マーカーとして、前立腺がんの PSA (Prostate Specific Antigen) と腸癌の CEA (Carcinoembryonic Antigen) があります。年に一回ぐらい病院で血液検査をして予防しておかれたらいいと思います。内分泌学の分野で日本を代表して活躍して国際内分泌学会の会長を一九九二年から一九九四年の間勤めた人に、一九九一年から一九九七年まで京都大学総長だった三高25年卒の井村裕夫君がおります。

おわりに

最後に、パーカーさんとの出会いに戻りますが、核医学と放射性医薬品はアメリカが特別進んでおりましたのでアメリカの最新情報と技術を導入する目的で一九六八年に第一製薬《株》がセントルイスに本社があるマリנקロット社 (Mallinckrodt Chemical Works) と放射性医薬品の研究、開発、製造、販売に関する合弁会社《株》第一ラジオアイソトープ研究所を設立して、私がその仕事を担当することになりました。パーカーさんは一時期マリנקロット社に籍を置いていたので、そこで知り合い親しくなりました。パーカーさんは二〇〇九年九月二五日にホノルルで急逝しました。

(元・《株》第一ラジオアイソトープ研究所 専務取締役)