

第6回
分子イメージング研究センターシンポジウム

近未来の画像診断



独立行政法人 放射線医学総合研究所



目次



開会の辞	米倉 義晴.....	2
放射線と生体：分子イメージングの基礎	藤林 靖久.....	4
分子イメージングでがんを診る：診断と治療への応用	佐賀 恒夫.....	12
分子イメージングでみたうつ病と認知症	須原 哲也.....	25
医療にもっと役立つ放射線：放医研がつくる未来の PET 装置	山谷 泰賀.....	36
身体の機能をイメージングする分子プローブ	福村 利光.....	46
放射線被ばくと医学利用	明石 真言.....	54
閉会の辞	明石 真言.....	68

開会の辞

独立行政法人 放射線医学総合研究所 理事長
米倉 義晴



本日は、第6回分子イメージング研究センターシンポジウムにお越しいただきまして、まことにありがとうございます。主催者を代表して、一言ご挨拶を申し上げます。

放射線医学総合研究所(以下放医研と記す)は、1957年の設立以来54年になります。この間、放射線にかかわる人々の健康を守るためのさまざまな活動を行ってまいりました。その中心となりますのが、一つは、今回の福島の事故のような、緊急時における放射線被ばくへの対応と放射線防護に関する活動がございまして、それとともに、放射線を積極的に医学の分野に応用して診断あるいは治療に役立てる、このいわば放射線の光と影に当たる両面からの研究を総合的に開発する研究機関として活動してまいりました。

今回の福島の事故におきましては、放医研の総合力を生かして、放射線に関わるさまざまな研究者が、現地あるいはこの千葉の地においてその対応に当たってきましたが、これはまさに放射線科学に関する総合力を生かした活動であると思っています。

その一方で、放射線を積極的に医学に利用して人々の健康に役立てるための研究も続けております。その中で、特に炭素イオン線を使ったがんの治療は、既に6000名を超える患者様にその治療を行って、すぐれた成果が得られています。

今回のシンポジウムの主催をしている分子イメージング研究センターは、治療ではなくて病気を早く見つける、そしてその情報を生かした治療に結びつけるような診断という新しい分野の開発研究を行っているセンターであります。分子イメージング研究センターは6年前、2005年に設立されました。それ以降、年に1回シンポジウムを開催して、内外の方々との議論を深めているところであります。今回は放医研の外に出まして、一般の方々と一緒に、この分野における最近の活動について知っていただくことを目的として、このシンポジウムを開催します。

6年前にできた新しいセンターといいましても、放医研におけるこの分子イメージング分野の研究開発は非常に古く、現在がんの診断によく使われているFDG-PETという検査法がありますが、このPET装置が日本で初めて開発されたのは1970年代の後半、この放医研の地においてです。それからその薬剤のフルオロデオキシグルコース(FDG)は放医研の研究者が米国の研究機関で開発したという事実もあります。それ以降、私どもとしては診断分野における放射線の利用にずっと力を注いでまいりました。

今日はそれぞれの分野の専門家から、できるだけ一般の方々にわかりやすい講演をとということでテーマを選ばせていただきました。現在この分野で放医研は世界のトップレベルを走っております。それぞれの分野におけるこの講演内容は、非常に密度の高いものですので、ぜひ皆さん方と一緒に議論を深めていきたいと思っております。

今日一日、長い講演になりますが、ぜひ最後までじっくりと聞いていただいて、今後の私どもの活動のためにもさまざまなご意見を賜れば幸いです。どうかよろしくお願いいたします。

放射線と生体：分子イメージングの基礎

独立行政法人 放射線医学総合研究所
分子イメージング研究センター センター長
藤林 靖久



分子イメージングとは何か、具体的には放射線を使って私たちの病気をみる、その基礎についてお話をさせていただきます。従来は専門家に集まっていたいて開催しておりましたシンポジウムですが、今回は一般の方にぜひ我々の活動を理解していただきたいということでプログラムを組ませていただきました。

分子イメージングという言葉が使われ出したのは、米国で約12～13年前、日本に分子イメージングという言葉が入ってきたのも11～12年前のことで、比較的新しい学問分野であると考えます。分子イメージングの「分子」は、分子生物学と呼ばれる学問分野で言う「分子」です。この「分子」は、具体的には遺伝子レベルでの情報という意味であり、遺伝子発現のレベルで考えた生物学が「分子生物学」と呼ばれています。イメージングは絵（画像）にしてみるという意味です。生体内で起きている遺伝子発現レベル、例えば遺伝子が翻訳されてタンパク質ができる、それがさまざまな機能を発する、そういったものを外から画像にして見る研究分野ということになります。

分子イメージングの話をする前にまず放射線や電波の話をしていきます。我々の体は原子からできていて、その真ん中に原子核というものがあります。原子核は、陽子と中性子という粒の固まりであり、陽子はプラスの電気を持っています。中性子は陽子と同じ重さで電気を持っていないもので、この二つの粒が世界をつくっている最も基本となるものです。陽子と中性子が一つの狭い空間に密集してくっついて（結合）原子核を作っています。原子核の中で陽子同士をくっつけるにはものすごい力が必要になります。これを地球上ですることはほとんどできません。それが起きているのは、太陽の真ん中であります。これを難しい言葉で言うと核融合と言っています。太陽の真ん中ぐらい熱くて力がぎゅうぎゅうに詰まっているようなところだと、プラスの粒とプラスの粒がくっついて新しい原子核が生まれるということが起きる、これが核融合です。それぐらい大きな力、エネルギーがないと陽子2個をくっつけることはできないのです。これを裏返して言うと、くっついていてということは何ものすごい力を持って引きとめているので、それを外すことができると膨大なエネルギーが出てきます。これが原子核反応と言われているものです。

原子核

- 陽子(プラスの電荷を持つ)
- 中性子(陽子と同じ質量、電荷を持たない)

- 密集してくっついている
 - 陽子(プラス)同士を密集させるにはすごいエネルギーが必要
 - 陽子2個をくっつける=太陽の中心ぐらいでしか起きない

- 原子核を壊すと、とんでもないエネルギーが出る
(でもほとんどの原子核は宇宙の終わりまで壊れずそのまま)

- 中性子で刺激を与えるとクス玉のように壊れる原子核もある
 - 核燃料(ウラン235(陽子と中性子が全部で235個)等)
 - 少しずつ : 原子炉
 - 一気に : 原子爆弾

宇宙のすべての原子核、私たちの体をつくっているもの、地球をつくっている元素は、すべて太陽のような星の中で生まれています。太陽では水素が核融合してヘリウムを作っており、さらに大きい星になりますと、ヘリウムがまた二つついてもっと大きな元素になります。我々の太陽は恒星の中では真ん中ぐらいと言われているらしいのですが、この大きな光る星の中で大きな力とエネルギーを使ってくっつけられた元素が宇宙をつくっています。ウランのようにくす玉のように割れて原子爆弾になるような原子核もあれば、私たちの体をつくっている未来永劫壊れないだろうと思われる原子核もすべて、内部にエネルギーを持っています。さて、陽子と中性子の数が近いとバランスがよいすなわち安定な原子核になります。一方、陽子と中性子の数が違うような元素も当然太陽の真ん中でつくられてできるわけで、そういったものはバランスが悪く、そのうっぷんをどこかに晴らそうとします。そのうっぷんを晴らすときにエネルギーが漏れていき、漏れ方として原子核の一部を粒として放出されたものがアルファ線やベータ線とよばれる粒子放射線になります。またエネルギーそのものを電磁波として放出するガンマ線もあります。このようにバランスが悪くてエネルギーが漏れ出すような原子核を放射性同位元素と呼んでいます。この放射線を出す能力のあるものを放射能と呼んでいます。

分子イメージングは実際の生命活動、体の中で起こっている出来事を、体を傷つけることなく体外から見たい、というものです。例えばこれはご存じのクリオネですが、北海道の流水の下で生きている生き物で、体長数ミリぐらいのものですが、体が透き通り、真ん中に心臓があり、これがとくとく動いているのが外から見えます。例えば人間の体がこのように見え、心臓がこのように動くというのが見えたら、あるいは人の脳は何をしているのかがわかったら、あるいは小さながん細胞が5個か10個ぐらいの状態でも見る事ができたら、これが昔からの人類の夢ではないかと思いますが、どのように私たちの体がこのように動くのか、あるいはしゃべれるのかというのを見ることができたらおもしろいだろうと単純に思います。単純におもしろいだけではなくて、その体の中の機能がおかしくなっていることがわかれば、

元素（原子核）の誕生



- 宇宙すべての原子核は恒星(太陽)の中で生まれた
 - 核分裂しない原子核もエネルギーを持っている
 - でもバランスが悪いと、エネルギーが外に漏れる
 - 陽子と中性子の数が近い : バランスが良い
 - 陽子と中性子の数が違う : バランスが悪い
- エネルギーの漏れ方
 - 原子核の一部を粒として放り出す
 - 粒子放射線: アルファ線、ベータ線
 - エネルギーそのものを電磁波として放り出す
 - 電磁波放射線: ガンマ線

生命を見るって?



- 体の中で起こっている出来事を
- 体を傷つけることなく体外から“見る”
 - 心臓ってこんなふうにも動くんだ.....
 - 人の脳はなにをしているのかな.....
 - 小さなガンが見えたら.....
- 生命の不思議さを知ることができる(生命科学)
- 病気を正しく診断できる(臨床医学)



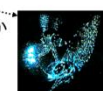
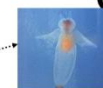
“見る”とは?



体から出てくる“光”を捉える

- “光”源は体の外にある場合、体の中にある場合がある

- その“光”にどんな情報が含まれているのか
- その“光”はどこから出てくるのか



が、わかること

“光”

- 目に見える“光”
- 目に見えない“光”: 電波、放射線

病気を診断でき、臨床にも役に立つわけです。

見るということは、物理的にいうと体から出てくる光をとらえることです。クリオネの場合ですと、体の外側にある光が体に当たって、それが通り抜けて見るわけです。光のもとが体の外にある場合、透き通って見えますね。こちらはクラゲが光っている写真ですが、体の中に光を出すようなものを持っていてそれが外に出てくるのが見えています。さて、そうして出てきた光にどんな情報が含まれているか。いろいろな意味があります。色の違いの情報もあります。光の強さの情報もあります。光の分布の情報もあるかと思えます。

私たちが普通、光と言いますと目で見えているものと考えますが、実は光には目に見える光と目に見えない光があることをご存じかと思えます。石油ストーブや赤外線ランプが温かい。これは目に見えない赤外線という光がそこから出てきているから体がぽかぽか温かい。ほかにも電波、それから今日の話題の中心である放射線、これも光の一種であり、目に見えない光の一種になります。

さて、光とは何でしょう。光は電磁波の一種です。電磁波には、電波、光、放射線があります。電磁波は、英語で言うと、Electromagnetic wave といいます。これを絵にかいてみようと思えます。海の波は水が上下に動き、波の進行方向と媒体の動きは直角になっており、縦波と呼びます。音波は、空気の濃密波です。私ののが振動して空気を押ししたり引いたりしているので濃密ができ、その濃密が隣に伝わり、耳に届

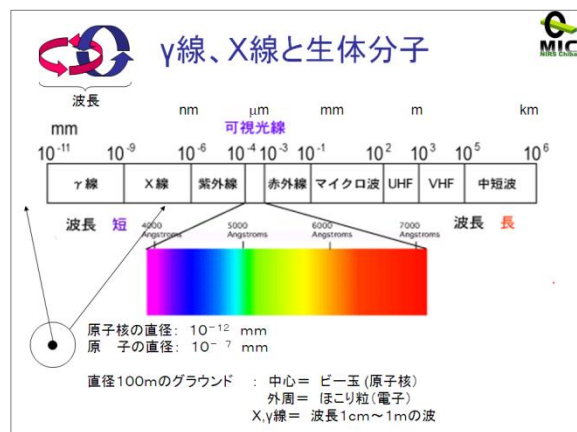
いて鼓膜を押ししています。それらはどちらも媒体がありますが、電磁波には媒体がありません。どんな絵をかいたら説明できるか考えてみました。まず空中に電線が1本（右下）あります。電線に一瞬だけ電流を流します。電気が一瞬流れると電線の周りに磁場（右下端の輪形青矢印）が生まれます。この磁場の左側の縦部分だけに注目してください。できた縦向きの磁場の周りに電流が（輪形赤矢印）流れます。赤矢印の左側を見ると今度は先ほどとは逆向きに流れました。電気が流れると、その周り直角方向にまた磁場ができます。これが繰り返されて、電場、磁場、電場、磁場と飛んでいきます。私の考えた電磁波を絵にかくと幼稚園の天井に飾ってある紙鎖のような感じになります。電磁波は秒速30万キロで飛んでいきますので、この輪ができていくスピードも毎秒30万キロです。もっといい説明があったらまた教えていただき、これをリバイスしたいと思えます。

この電場と磁場の輪がワンセットで一つの波、波長になります。さまざまな波の長さの電磁波があります。長いものはキロメートルから始ま

電磁波を絵に描くと...

- 空間に張った電線に一瞬“電”流を流す
- 電流の周りに“磁”場が生まれる
- 磁場の周りに“電”流が流れる
- 電流の周りに“磁”場が生まれる
- 幼稚園の天井に飾ってある紙くさりのような感じ

秒速30万Km ← 電線

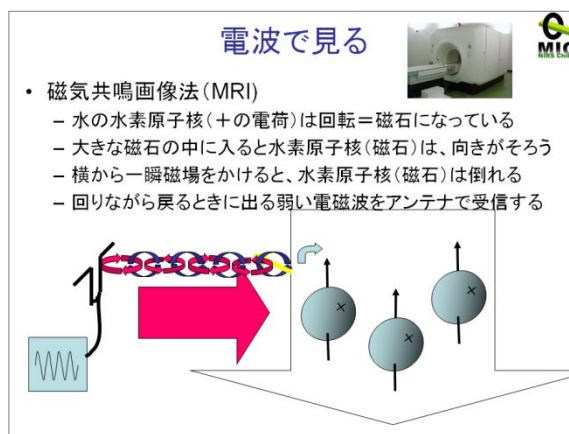
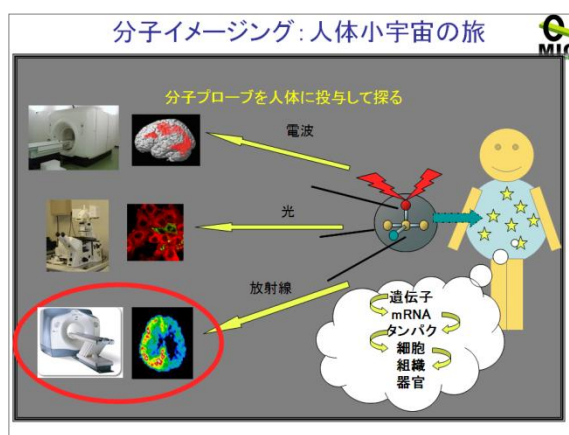


り、ここでナノメートル以下に及びます。ラジオの AM 放送は波長でいうと、キロメートルから 100 メートルぐらいのところにあります。VHF と UHF テレビ電波の周波数、数十メートルから数メートルの間になります。地デジは、UHF のあたりのところにあります。短くなってマイクロ波、ミリメートルのあたりに入ってくるミリ波と呼ばれ、携帯電話とか電子レンジがこのあたりの電波を使っています。さらに短くなると赤外線で、1 マイクロメートル、1000 ナノメートルあたりの波長になってきます。このあたりはもう私たちの目に見える長さではありません。その次の、長さでいうと 400 ナノメートルから 700 ナノメートルぐらいに目に見える光、紫色から始まって赤い光があります。さまざまな電磁波の中でほんのわずかの範囲だけが私たちの目に見える光であるわけです。

さらにそこから短くなると大体 200 ナノメートルよりも短いところに紫外線があります。これよりさらに短くなると、X 線やγ線と呼ばれる放射線と呼ばれる電磁波になります。X 線やγ線は波長が短いと言いましたが、一体どれぐらいなのか。原子核の漫画をかきました。黒丸が核で、その外側を電子が飛んでいます。真ん中はプラスの電気を持っている陽子と中性子で、外側にマイナスの電気を持っている電子が飛んでいます。ここで原子の直径は 10 のマイナス 7 乗ミリメートル、原子核の直径は 10 のマイナス 12 乗ミリメートルです。原子核をビー玉ぐらいと考えますと、大体原子は直径 100 メートルのグラウンドになります。そのグラウンドの一番外側の 100 メートル離れたところにビー玉の 1800 分の 1 の重さの電子が回っています。このグラウンドの中にガンマ線を入れると波の大きさは、波長 1 センチから 1 メートルになります。

私たちの体はしっかりしたものでできているように思いますが、ガンマ線レベルで見るとすき間だらけです。X 線やγ線はこのすき間の中を悠々と通り抜けていけます。だからこそ私たちの体を突き抜けるのです。一方、光は波長がそれに比べると十分に長いので、このすき間を突き抜けられずにぶち当たってはね返ります。X 線やγ線は、私たちの体をつくっている物質のすき間を考えると非常に小さい波なので、私たちの体の中を見ることができるわけです。


私たちは、光や電波や放射線という電磁波を使ってさまざまな知識を手に入れています。宇宙を例に考えましょう。宇宙から飛んでくる電波や光や放射線を、電波望遠鏡、望遠鏡、放射線検出器を使って検出し、宇宙の成り立ちを調べることができます。同じことが人体にも言えます。人体も電波や光や放射線を少しずつ出しています。例えば電波を使った装置として MRI (磁気共鳴画像法)、光では顕微鏡など、放射線



では、私たち（放医研）が主として使っているポジトロン CT（PET）があります。センサーを載せた分子プローブを体内に注射して、それが体の中をぐるぐる動き回って信号を発信してくるのを検出し病気を知ることができるようになっていきます。宇宙を知りたいということと同じような意味で、人体の中を知りたいというのは小宇宙の旅ではないかと考えているわけです。私たちの体の中（生命現象）を知ったからたちまちどうということはないけれども、知る技術をつくっていく過程で病気の発見やさまざまな治療法の開発ということにつながっていくということで、分子イメージングも宇宙開発と同様にさまざまな企業も含めて興味を持って活動しているわけです。


ここで、電波で人体をどうやって見るのか、つまり MRI（磁気共鳴画像法）の原理は一体どうなっているかということを少しお話しします。水（H₂O）は真ん中に O があって、H が 2 個くっついています。水の水素原子核は、プラスの電気を持っていて、ある軸を中心にコマのように回っています。プラスの電気がぐるぐる回っているということは、そこに磁石ができるということです。体中の水素原子核はすべて磁石になっています。体中の水素は全部磁石ですけど、普段はあっちこっち向いています。ここで人体を強力な磁石、磁場の中に入れてやると、水素の原子核はその磁場の向きにそろって並ぶことになります。そこへ一瞬だけ横から磁場をかけると、磁石はその磁場がかかった方向に向きが変わります。回って立っているコマを横からたたいて倒すようなイメージを考えてください。その後、コマは頭をぐるぐる回しながらもとへ戻っていきます。戻るときに磁場が変化しますので、そこに電場の変化が生まれ、最終的に電波が出てきます（スライド短冊状に描いた図）。この電波をアンテナで受信してやって画像化したのが MRI です。

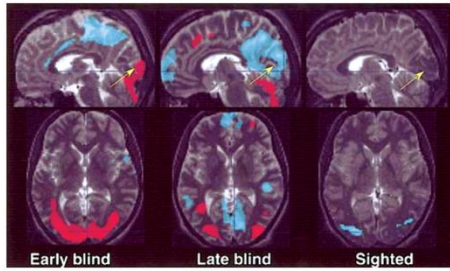
MRI を使って脳の血流の変化を検出することができます。脳血流の変化を追いかけることによってどこの脳が働いているかを調べられるわけです。それを機能的 MRI (functional MRI) といいます。このスライドでは視覚障害者の方が点字を読んでいるときに脳のどこが動いているか、赤は活発になったところ、青は逆に押さえ込まれて静かになったところ、を示しています。非常に若いときに目が見えなくなったあるいは生まれつき目が見えない方、大人になってから見えなくなった方、目が見える方、それぞれに点字を指で読んでいただいでどことが活動するかを見ます。目の見える方に点字を読んでもらうと、頭の後ろの目から来た信号を処理する視覚野の活動が低くなっています。ところが生まれつき、あるいは生まれてすぐに目が見えな




機能的MRI (fMRI)

• 視覚障害者の点字読における脳活動



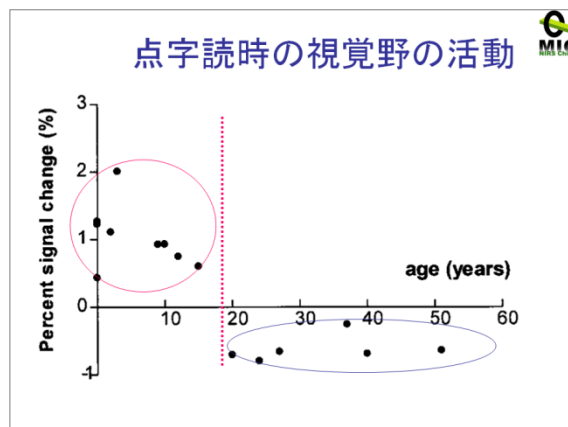


若い視覚野はフレキシブル



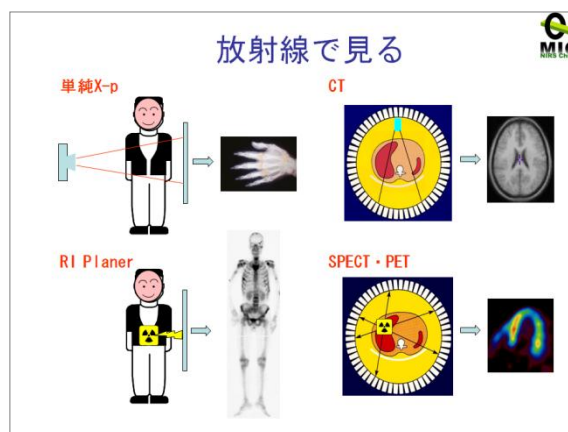
- 10歳台まではやわらか頭（学生の皆さん）
 - 見えているときは、目からの情報を処理していた。
 - 目から情報が来なくなると、指で点字を読むときに使っている。
- 20歳以降は石頭（保護者の皆さん）
 - 目からの情報を処理することしかできなくなる。
 - 指(触覚)に集中しているときには邪魔になるので抑制される。

くなくなった方は、目が活動していないにもかかわらず点字を読むと視覚野の部分が非常に活発に活動します。10代から20代までに目が見えなくなった方は点字を読むと視覚野の活動が活発になるのですが、20代を超えると抑制されています。10代までは頭がやわらかいので、指で点字を読むとき、指から来た信号を視覚野で処理して読んでいることを示しています。20歳以降に目が見えなくなった方では、視覚野は目からの情報を処理することしかできなくなっていて、



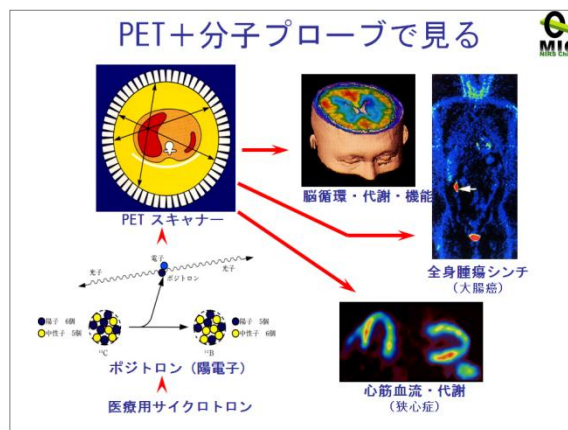
指に集中しているときには邪魔になるので抑制される、要するに石頭なのです。私たちの頭はもう既にこんなものだというふうに認識したほうがいいのかもかもしれません。

次に放射線で見える技術について説明します。レントゲンやCTは体の外に放射線源があって、体を突き抜けてくる放射線を検出することで体の中を画像化します。できたイメージは、体の中にある物質の密度で決まります。一方、我々が行っています分子プローブを使ったイメージングでは、体の中に放射性物質を入れて、そこから出てくる信号を拾うことで画像をつくります。この場合には骨に集まりやすい放射性医薬品で分子プローブを作り投与したのですが、



骨が見えています。心臓に集まりやすい薬を使うと心臓が見えています。骨の画像はレントゲンに近いですが、実はこの画は骨の各場所が非常に活発な代謝をしていて、その代謝をしている活性の強さに応じてたくさん集まったり集まらなかったりしているものを見えています。つまり体中の骨のカルシウム代謝を画像化していると考え、上（単純 X-p や CT）とは違うということがわかっていただけだと思います。

PET の説明を簡単にさせていただきます。PET スキャナーというのは、ポジトロンという放射線を出す薬をサイクロトロンで作りまして、それが出す放射線を検出する装置です。脳に集まりやすいお薬の例を示します。ボランティアの方の脳の活性を、体の表面を検出する装置と合わせて画像化すると、生きている人間の頭の中がこんなふうに動いているのだということを示すことができます。あるいは全身画像にしますと、がんがどこにあるかを見つけること



ができます。心臓の血流を見る、病気を見るということもできます。

先ほども少し紹介がありましたけれども、がんの PET に最もよく使われる分子プローブとして FDG があります。これは正常人の全身 FDG 画像です。どうでしょうか。先ほどのクリオネ程度に人間が見えたと感じていただけますでしょうか。

とても役に立ちそうな分子イメージングですが、実際の研究はなかなか大変です。お医者さんや患者さんは、例えば、がんがあるのか、どこにあるのか、どんながんか、どんな治療が効くか、を知りたいと思います。ではそれらを知るためにはどんな薬をつくるのかを考えると意外と難しいことがわかります。がんの何を検出するのかを考えないとお薬はつくれません。例えば細胞が増えることを見たいのか、どこかに転移しやすいかどうかを見たいのか、がんはどこまでなのかを見たいのか、これらを考えてデザインしないと上手くいきません。

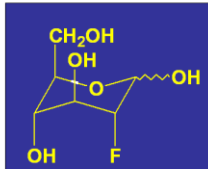
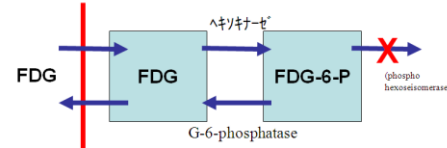
がんのさまざまな特性を考えてみましょう。活発な代謝、細胞増殖、転移性、あるいはがん特有の生理などなど。でもこれらの特性はがんに限ったわけではないことはちょっと考えればおわかりでしょう。増殖をするのはがんに限った現象ではありません。がん遺伝子は細胞増殖因子とも呼ばれ、正常細胞にも必要なものです。赤ちゃんは1個の細胞から十月十日たつと3キログラムに増えます。この増殖速度はがん以外の何物でもありません。でもがんではないので

すが、がん胎児性抗原と呼ばれるがんと胎児が共通して持っているタンパク質ががんの診断に使われたりしているなど、がんと胎児には多くの共通項があります。また転移しやすさを見たいとしても、転移メカニズムは実はいっぱいあります。もともとあったところからがん細胞が離れ、がん細胞が血管壁を乗り越えて血の中に入り、別の組織にある血管の壁にくっつき、その壁を乗り越えて細胞組織の中に入り、そしてそこで増える。転移しやすさといっても一体どのステップを見たいのですかと聞くと、実はわからないのです。がんの生理のひとつとして低酸素があります。増殖しても栄養供給が間に合わないから低酸素になるわけですが、低酸素は別にごん特有の現象とは限りません。脳虚血や心不全も低酸素の一種です。ということで、実はがんを見たい、

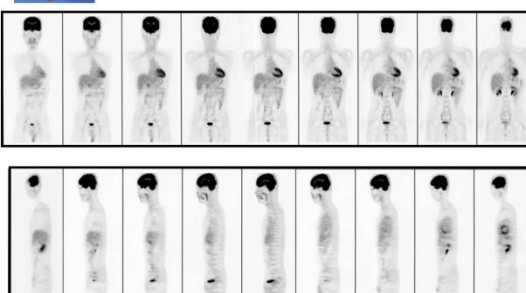
腫瘍PETに汎用される分子プローブ

¹⁸F (半減期 110分)

•ブドウ糖(glucose)類似体
•ヘキナーゼでFDG-6-Pに代謝されるが、それ以上のブドウ糖代謝は進まず、組織内に残る。

全身FDG-PETスキャン (正常像)



“がん”の特性から・・・

- 活発な代謝をみる
 - がんに限った現象ではない : FDGで実用化
- 増殖能をみる
 - がんに限った現象ではない
 - がん遺伝子=細胞増殖因子: 正常細胞にも必要
 - 胎児: 細胞1個 → (10ヶ月) → 3kg
 - “胎児”は“がん”か?
 - がん胎児性抗原(がん)と胎児が共通して持つタンパク
- 転移性(転移しやすさ)をみる
 - メカニズムが複雑
 - 原発部位から離れる
 - 血管壁を超えて血中に出る
 - 別の組織で血管壁にくっつき
 - 血管壁を超えて組織内に入る
 - 増殖する
- がんの生理をみる
 - 増殖するために栄養供給が間に合わない
 - 低酸素状態になる

診断したいという一言に応えるためを考えただけでも、このようにややこしいことを考えなければいけません。

これから私どもの研究センターの研究者が色々とお話しさせていただきます。今ここで述べましたように、「分子イメージングで生命を見る」のはおもしろいということを知っていただくだけではなく、どのような特性のある薬をどう使うとどのように役立つのかといったことが重要な研究テーマの一つにもなっていくということもご理解いただいて、これから先のお話を聞いていただければと思います。

最初に申しました、「電波、放射線で生命を見る」という言葉を説明しようと努力したのですが、わかっただけかもしれません。

分子イメージングでがんを診る：

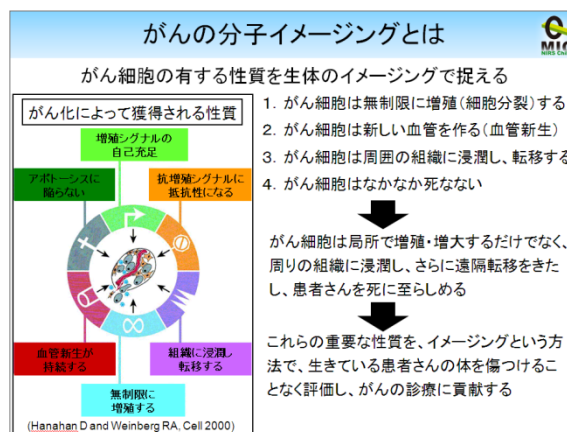
診断と治療への応用



独立行政法人 放射線医学総合研究所
分子イメージング研究センター
分子病態イメージング研究プログラム プログラムリーダー
佐賀 恒夫

私からは「分子イメージングでがんを診る」というタイトルで、主に PET を使ったがんのイメージング及び分子イメージング技術の治療への応用という形で、お話しさせていただきたいと思います。

「がんの分子イメージングとは」ということで、がんの何を診ていくかということですが、ここに書いてありますように、がん細胞が持っているさまざまな性質、そういったものを生体のイメージングというもので捉えていくということかと思えます。こちらは有名な海外の論文に載っていた図で、日本語に訳しておりますが、細胞ががん化する過程で獲得した性質の代表的なものが6個書いてあります。先ず、がん細胞



というのは無制限に増殖、細胞分裂を繰り返すということが大きな特徴です。どんどんがん細胞は増えていきます。さらに増え続けるためには当然、栄養、酸素、そういったものが不可欠ですから、その供給源としての新しい血管をつくるという能力が備わっており、これを血管新生と呼んでいます。さらにがん細胞は局所で増えるだけではなく、周囲の組織に浸潤、つまり入り込んでいって、さらに転移をするということが大きな特徴です。もう一つ、がん細胞はさまざまな環境下に置かれても、なかなか死なないということもあります。

こういった性質がありますので、がん細胞というものは局所で増殖して増大するだけではなく、その周囲の組織に浸潤していき、さらに遠隔の臓器に転移を起し、最終的に患者さんを死に至らしめることとなります。これらのがん細胞が持っている重要な性質をイメージングという方法で、生きている患者さんの体を傷つけることなく評価出来る事が重要です。体にメスを入れてがんをとってきて調べれば、その性質はわかるのですが、患者さんに痛い思いをさせずに、イメージングという非侵襲的な方法で評価をし、それによってがんの診療に貢献していくというのが、がんの分子イメージングの役割であろうかと思っております。

がんのイメージングにはさまざまな機器が使われています。ここに代表的なものを四つ示しました。PET、SPECT というのが核医学の機器であり、MRI、さらに CT があります。それぞれの性質をまとめてみましたが、どれだけ小さいものがあるか、いわゆる分解能ですが、これはやはり MRI、CT が非常にすぐれており、非常に細かいところまでわかります。核医学の機器も最近どんどん進歩していますが、やはり現状ではまだ 1~2 ミリのものしかわからない

	分解能	感度	定量性	価格	被ばく
PET	1~2mm	++++	+++	\$\$\$\$	+
SPECT	1~2mm	+++	++	\$\$\$	+
MRI	25~100 μ m	++	++	\$\$\$\$	-
CT	50~200 μ m	+	-	\$\$	++

というのが大きな限界だと思います。次に、どれだけ量の少ないものが分かるか、いわゆる感度ですが、これは核医学の機器が非常に優れており、特に PET、それに次いで SPECT が良いと言われています。さらに、どれだけ量がそこにあるかという定量性も、核医学機器が優れており、特に PET の定量性が一番良いです。また価格ですが、PET や MRI は非常に高価で、最も普及している CT が比較的安価であるということになります。もう一つ、やはり気になるのが被ばくです。PET、SPECT の撮像の場合には体の中に放射性医薬品を入れる、CT の場合は外から放射線を当てるということで、この三つに関しては被ばくが伴います。ところが MRI は磁場を使った検査法ですので、被ばくはないというのが一つの大きな特徴です。

本日は主に私どものほうで研究しております PET、あるいは PET-CT を使いましたががんのイメージングについての話になります。まず PET による分子イメージングということで、PET の原理は先ほどお話がありましたので省略しまして、PET の利点についてお話しします。PET は陽電子（ポジトロン）を放出する放射性核種で標識した医薬品、これを PET 分子プローブと呼んでおりますが、その体内動態を非常に高感度にかつ定量評価できるというのが特徴です。さらに、投与されたプローブは体じゅうを回っていきますので、プローブを一回投与することによって全身を評価することができるというのが大きなメリットかと思えます。さらに、投与されたプローブが例えばがんの場所に集まる性質を持っていると、がんのところに集まってきますので、そこは陽性に見えます。俗に“光って”見えると言いますが、光りますので非常に異常がわかりやすいというのも大きな利点かと思えます。こちらが現在最も広く使われている FDG-PET の画像です。食道がんの患者さんですが、胸の真ん中に黒く光った病変があるのがおわかりいただけるかと思えます。さらに全身が診られるということで、よくよく見ますと、口の周りに大小二つ黒く光っている部分があります。これは何かということでその後検査をしますと、大きい方が歯肉がん、歯茎のがんですね。さらに小さい方がリンパ節転移であるというようなこ

PETによる分子イメージング

リンパ節転移 → 歯肉がん

食道がん

右腎 → 左腎

尿管 → 膀胱

食道がん症例のFDG-PET
重複がん(歯肉がん・リンパ節転移)が見えられた

利点

- 陽電子(ポジトロン)放出核種で標識した医薬品(PET分子プローブ)の体内動態を高感度に定量評価できる
- 一度に全身の評価ができる
- 病変が陽性描画される(光って見える)ので、異常を認識しやすい

欠点

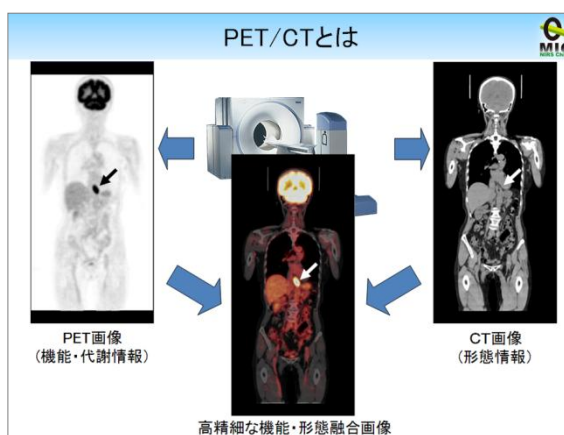
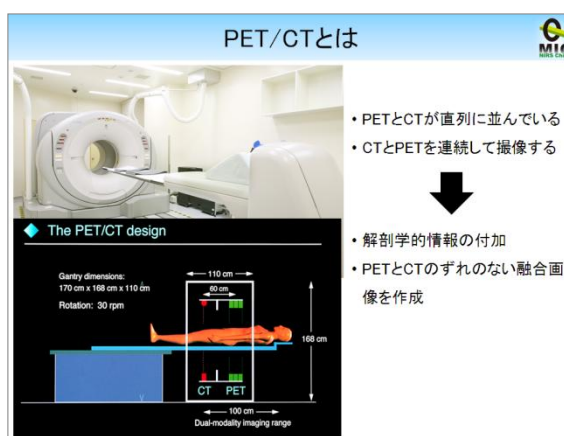
- 解剖学的情報に欠ける
- がんだけに集まるプローブは少ない
- がん以外(炎症・正常組織)の集積
- 小さい病変は苦手

とで、全身が診られますので、重複がんも発見できるというメリットもあります。

一方、もちろん欠点もあります。PET の画像は、体の輪郭やどこが頭でという程度であれば大体わかりますが、CT や MRI で見られるような細かな解剖学的な情報というのはわかりません。もう一つ、先ほどお話もありましたが、真にがんだけに集まるプローブというのはなかなかありません。そういうことで、プローブを投与しましてもがん以外、例えば炎症であるとか正常な組織、そういったものにも集まってきます。さらに、先ほど申しましたように PET は解像度に限界がありますので、小さい病変は苦手です。実際この画像を見ましても、がんと同じぐらい黒く光っているところがたくさんあります。それらは全部がんかというとは決してそうではなく、すべて正常組織への集積です。ですから、FDG を投与しますとこういったところにも集まるといふ予備知識を持って診断しないと、診断を間違ってしまうということになります。

現在はがんの診断にはPETではなくPET-CTが主に使われております。これは現在、放医研に入っておりますPET-CTの機械です。その名前のおりPETとCTが直列に並んでいる機械です。この写真でいいますと、手前にある丸いドーナツの部分にCTです。その奥にちょっと見えているのがPETです。患者さんにベッドに寝てもらって、CTとPETを連続して撮ります。何が良いかという、当然PETの画像と同時にCTの画像も撮れます。先ほどPETは解剖学的な情報がないと申しましたが、CT画像が同時に出てくることによって解剖学的情報を加えた診断ができます。さらに患者さんが1回寝た状態で両方撮ることができるため、患者さんが途中で移動するということがありませんので、PETの画像とCTの画像、その両者のずれのない融合画像、いわゆるフュージョン画像をつくることも大きなメリットです。

一例をお示ししますが、スライド左側がPETの全身の冠状断像です。どなたが見られてもここ（黒い矢印部）に異常集積があることがわかれると思います。同じ方の全身のCTの画像がこちら（スライド右側）です。こちらは細かい解剖学的な情報が得られます。よくよく見ますと、胸部と腹部の境界あたり、ちょうど食道の一番下のところですが、この壁が少し分厚いようにも見えます。この両者を融合すると、融合画像（スライド中央）になりますが、まさに高集積はこの分厚い壁のところ集まっているということで、この患者さんは下部食道のがんであるという診断ができます。

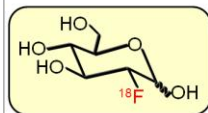


現在がんの診断に最もよく用いられているのがこのフルオロデオキシグルコース（ ^{18}F -FDG）と呼ばれるプローブです。名前のおおりにブドウ糖（グルコース）の類似体を、ポジトロンを放出する放射性核種のフッ素 18 で標識したものです。これを投与しますと、糖代謝の活発な組織に集まります。その糖代謝の活発な組織の代表ががんということになります。現在、がんの PET 診断薬として保険適応が認可され、がんの患者さんの診断には欠かせない診断法となっています。一言で言いますと、FDG はがん細胞における活発な糖代謝を見る PET プローブということになります。

ところが注意しないといけないのは、先ほどもお話ししましたように、糖代謝が活発なのはがん細胞だけではないということです。脳の組織、心臓の筋肉、心筋、活動中の骨格筋、あるいは活動性の炎症、肉芽腫、さまざまなものに取り込まれることが知られております。さらに逆に、がんだからといって必ず FDG が集まるものではありません。がんの中には FDG の集まりが悪いものもあり、決して FDG ですべてのがんがわかるということではありません。FDG は万能ながん診断薬ではないということに注意して診断していかないとはいけません。

幾つか症例をお示しします。このスライドは全身検索が便利であるという例で、直腸がんの患者さんの手術前に FDG-PET 検査を行っています。このように肝臓や腎臓が非常に黒く光っていますが、ちょうどお尻のあたりに高い集積があります。この部位の CT を見ますと直腸の壁が少し分厚くなっており、そこに FDG が集まっているということで、これが直腸がんの原発巣になります。さらに、よくよく見ますと右の胸部の後ろ寄りのところに点状の黒い集積があります（青矢印）。この部分の CT と PET を並べて出していますが、肺野に 1 センチ弱ぐらいの結節があり、そこに FDG が集まっているということで、この患者さんは FDG-PET によって肺転移が同時に発見されました。当然、治療法としては原発巣の手術に加えて肺の手術も行われますので、FDG-PET の結果によって治療法が変更になるということです。こういった全身を一度に診ることによって、予期せぬ病変、こ

FDGを用いた糖代謝のPETイメージング



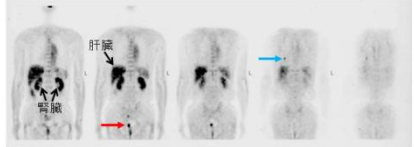
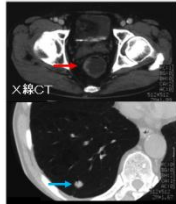
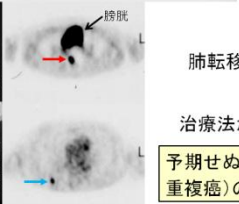
- ブドウ糖（グルコース）の類似体をポジトロン放出核種であるフッ素-18で標識したもの
- 糖代謝の活発な組織に集まる
- がんのPET診断薬として保険適応

がん細胞における活発な糖代謝を診るPETイメージング剤
 但し、糖代謝が活発なのはがん細胞だけではない！
 脳組織、心筋、活動中の筋肉、活動性炎症、肉芽腫、など
 がんの中にも、FDGの集まりが悪いものもある

➡ FDGは万能のがん診断薬ではない

FDG-PETによるがん診断:全身検索の利点

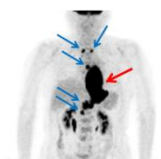

直腸癌の手術前にFDG-PET検査を施行

肺転移が発見された
 ↓
 治療法が変更になった
 予期せぬ病変（遠隔転移、重複癌）の発見！！

FDG-PETによる癌診断:治療効果判定

進行食道癌に対する術前化学療法

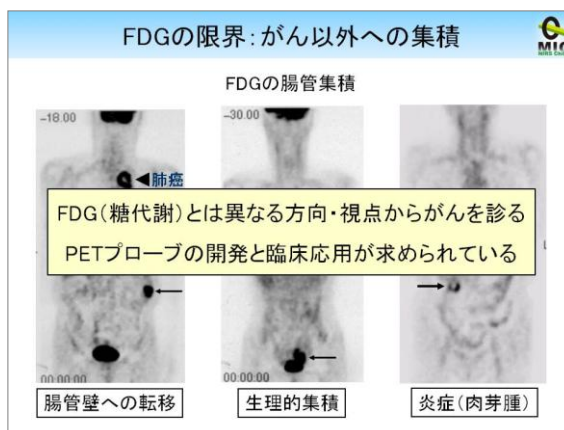



抗がん剤

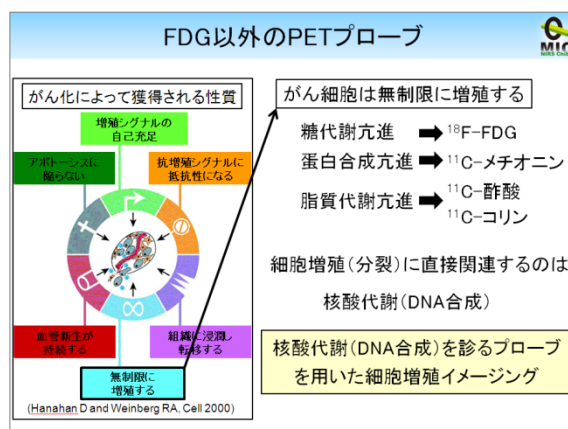
↓
手術

ういった遠隔転移や重複がん、そうしたものが発見されてくるということは大きなメリットかと思えます。こちらは **FDG-PET** を使って治療効果の判定を行った症例です。これは進行した食道がんの患者さんです。これから術前化学療法を行うというときに、まず治療の開始前に **FDG-PET** 検査を行っています。ごらんのように食道の非常に大きな腫瘍に **FDG** が強く集積しております。その上下に点状集積がたくさんあり、これらはリンパ節転移です。この患者さんにまず抗がん剤治療を行い、その後でもう一回、**FDG-PET** を行いますと、抗がん剤が非常によく効いて、わずかに点状の集積が残存する程度になっています（スライド右）。その後、残存する病変を手術で摘出されております。

ただ、やはり限界も存在し、一番の問題は先ほども申しましたが、がん以外への集積がしばしば見られるということです。これは **FDG** が腸管に集まった 3 症例で、示しているのはすべて原因が違います。まず一番左側の症例ですが、肺がんがここにありますが、腹部にも高集積が診られ、この腹部の病変も手術されました。その結果、最終的な診断は腸管の壁に肺がんが転移していたということで、これは悪性の集積です。中央の症例は、膀胱の上側に非常に強い集積がありますが、内視鏡をしても **CT** をしても何もない。これは生理的集積、正常の集積です。正常でもこのぐらい光ることがあるということです。一番右の症例は、右の腹部にドーナツ状の集積が見えています。こちらを手術しますと肉芽腫、いわゆる炎症です。同じ腸管の集積でも正常なものから炎症、そしてがんまでさまざまなものがあり、これが現在の **FDG** の限界です。従いまして、糖代謝を診る **FDG** とは異なる方向、視点からがんを診るような **PET** プローブの開発と臨床応用が今後の課題であると思えます。



これは最初にお示した図ですが、無制限の細胞増殖、細胞分裂というのはがん細胞の非常に重要な性質です。増殖が盛んであるということは当然それに必要なエネルギー代謝が活発であるということで、この糖代謝の亢進を診るために **FDG** がよく使われているということは今お話ししたとおりです。さらに細胞がどんどん分裂するということは、そういった細胞の材料を作らないといけません。そのために、多くのがん細胞ではタンパク質合成も亢進しており、それを診るプローブとしてアミノ酸の一種であるメチオニンをポジトロン核種の炭素 11 (**C-11**) で標識したものが使われております。さらに細胞膜の成分は脂質が主体ですが、活発な脂質代謝を見るプローブとして酢酸あるいはコリン、こういったものを炭素 11 で標識したのも使われております。




ただ、何よりも興味がありますのは、細胞増殖、細胞分裂に直接関連すると思われる核酸代謝、DNA合成というものを直接に評価したいということかと思えます。この目的で、既に核酸代謝、DNA合成を見るようなプローブが開発されており、それを使った細胞増殖イメージングが世界で盛んに行われています。

無制限な細胞増殖、細胞分裂というものはがん細胞の基本的な性質で、あるがん細胞がどれだけの増殖能を持っているかという情報は、一つには腫瘍の悪性度になり、増殖の盛んな腫瘍ほど悪性度が高いというふうに考えられます。さらにそのような腫瘍は当然、早期に転移をしたりして予後が悪いということになります。また、治療を行うことによってその増殖能が最初に変化すると思われまますので、治療効果の早期判定の判断材料にもなるのではないかと考えられます。このようにがんの増殖能の情報はがん患者さんの治療方針の決定、あるいは治療方針の変更等に貢献できると考えられます。さらに最近では、新しいがんの治療法、特に抗がん剤、分子標的治療薬、そういったものの開発の際にCT等で見えるサイズの変化ではなくて、こういった増殖能の変化を見ることによって、それを薬の効果の評価指標にできないかということも期待されております。

現在、細胞増殖イメージング用のPETプローブとして世界で最もよく使われているのが、フッ素18で標識したフルオロチミジン（略してFLT）と呼ばれるものです。こちらはその構造式で、これは、DNAの合成の原料であるチミジンというものがありますが、その誘導体をポジトロン核種のフッ素18で標識したものです。このプローブを投与しますと、増殖している細胞に取り込まれて細胞内にたまってくると言われています。この薬が現在、細胞増殖を見るPETプローブとしてその有用性が検討されています。これまでに、FLTの腫瘍への集積性はがん細胞の増殖能を反映していること、FLT集積の高いがんのほうが予後が悪いこと、さらに治療を行うことによってFLTの集積が腫瘍のサイズに比べてより早期に変化する、ということが言われており、FLT-PETによって悪性度の予測、予後の予測、治療効果の予測ができるのではないかと期待されています。

放医研におきましても、このプローブを使った臨床研究を行ってまいりました。こちらは左肺の上葉にがんのある患者さんです。ここ（矢印）にがんがあり、黒く集まっています。それ以外にも、黒く強く集まっているところがたくさん見られますが、それらはすべて正常、生理的な集積です。その代表的なものが骨髄です。脊椎や骨盤骨、肋骨など骨の中にある骨髄です。ここに

細胞増殖のPETイメージング



無制限な細胞増殖(分裂)は、がん細胞の基本的な性質

がん細胞の増殖能の情報は、


- ✓ 腫瘍の悪性度
- ✓ 予後
- ✓ 治療効果

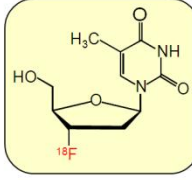
などの判断材料になる

➡️ がん患者さんの治療方針決定・変更に貢献できる

新しいがん治療法・治療薬の開発の際に、治療効果の評価指標になり得る

¹⁸F-フルオロチミジン (¹⁸F-FLT)





- ✓ DNA合成の原料であるチミジンの誘導体をポジトロン核種のF-18で標識
- ✓ 増殖細胞に取り込まれ、細胞内に蓄積する
- ✓ 細胞増殖を診るPETプローブとして、世界中で注目・検討されている

- ✓ FLTの腫瘍への集積は、がんの増殖能を反映
- ✓ FLT集積の高い腫瘍は予後が悪い
- ✓ 治療によりFLT集積は早期に低下する

➡️

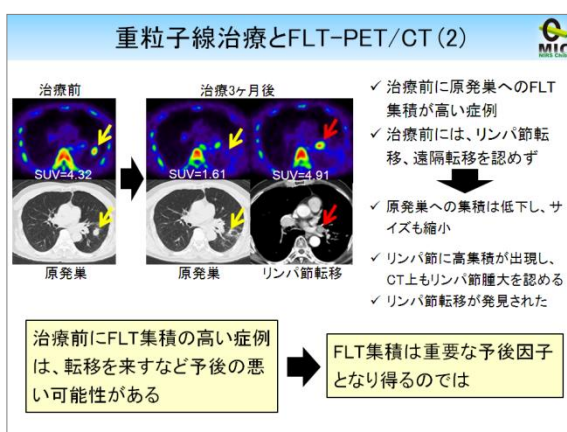
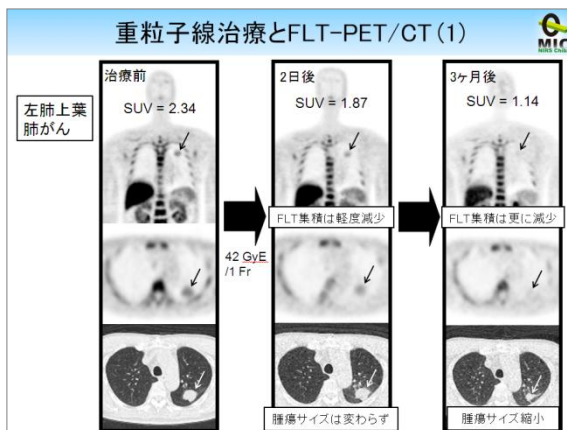
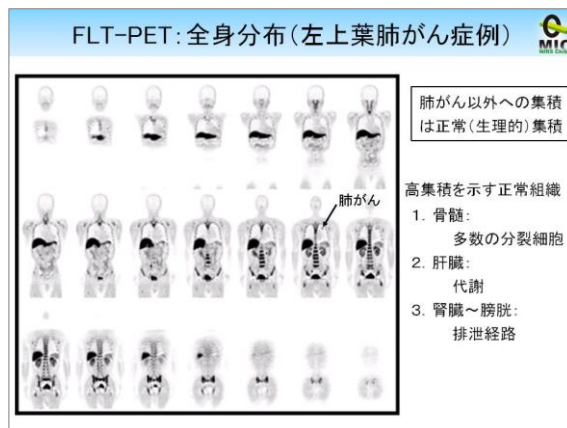
悪性度予測
予後予測
治療効果予測

は血液細胞をつくるためのたくさんの分裂細胞が存在しますから、当然このプローブは集積します。さらにヒトの場合、投与した FLT は肝臓で代謝を受けますので、肝臓にたまってきます。もう一つ、この FLT は腎臓から尿中に排泄されますから、腎臓から尿管、膀胱と、そういう排泄経路が強く描出されます。こういった正常の高集積を示す部位以外のものに何か集積があれば、異常ということになります。

こちらは肺がんに対する重粒子線治療、放医研で行っております炭素イオン線治療の経過を追った例です。左上葉の肺がんですが、治療前には左の肺の結節に FLT が集まっています。この SUV というのは集積の定量値で、この数字が高いほどたくさん集積しているということになります。この患者さんは重粒子線治療、1 回照射という 1 日で終わる非常に簡単な治療ですが、それを受けられた 2 日後にもう一回検査を行っています。CT で見ますと腫瘍のサイズは変わっていませんが、FLT の集積自体は既に 2 割ぐらい低下しています。さらに 3 カ月たちますと、サイズも小さくなっており、集積もさらに低下しているということで、非常に経過が良好な症例でした。このように、治療による増殖能の変化はサイズの変化に先立って起こるということで、早期に治療効果が予測できる可能性が示唆されました。

こちらの症例も左の肺に腫瘍があり、SUV の数字が先ほどの症例の倍ぐらいで、かなり強い FLT の集積です。重粒子線治療を行って 3 カ月後にもう一回検査しますと、肺がん自体は非常によく効いており、CT 上で腫瘍のサイズもとても小さくなり、FLT 集積も著明に低下しています。ただ、残念なことにこの時点で近くのリンパ節に高い FLT 集積が見られ、CT を見てもリンパ節がはれているということで、組織をとりますと転移が見つかりました。このように、治療前に FLT 集積が高い症例では、その後転移を来すなど、予後の悪い可能性があるということです。治療前の FLT の腫瘍への集積性は、重要な予後因子の一つとなり得るのではないかと考えております。

ここまで細胞増殖のイメージングについて話してきましたが、もう一つ現在注目されているの

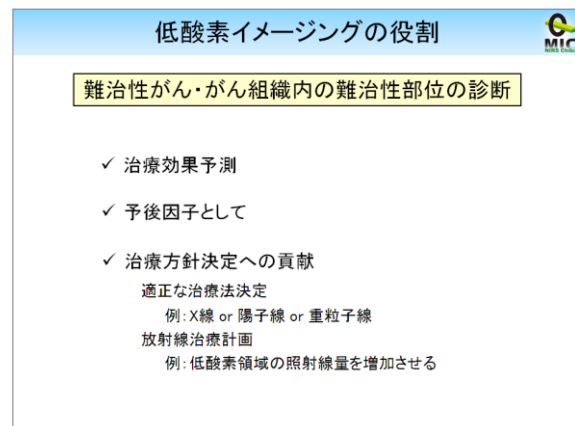
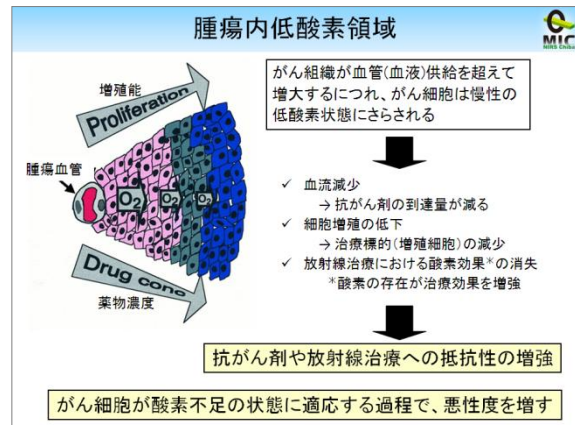


が、腫瘍内の低酸素を見るプローブです。がんはどんどん細胞分裂して大きくなっていきますが、栄養、酸素の供給源である血管の形成が追いつかなくなると、がん細胞は慢性的低酸素状態（酸素不足状態）になるということは昔から言われております。こちらにシエマを示しておりますが、ここに血管があり、この周りにたくさんがん細胞があります。分裂するにしたがってだんだんこちら（右矢印方向）に広がり、

血管からの距離がどんどん遠くなります。そうすると血管から供給される酸素がどんどん減ってきます。例えば抗がん剤を投与しますと、当然、到達する抗がん剤、薬物の濃度も血管からの距離が離れるに従って低下してきます。こういった栄養、酸素の足りない領域の細胞というのはあまり細胞分裂をしなくなり、増殖細胞数も減ってきます。このような状態で治療を行った場合に、低酸素領域では抗がん剤の到達量が減っています。さらに多くの抗がん剤は増殖している細胞に効きますので、増殖している細胞数の少ない低酸素領域では抗がん剤の効きが悪くなります。また、放射線治療の場合、酸素があったほうが治療効果は増強されるということが知られていますから、酸素が少ない領域ではそういった酸素効果も期待できなくなるということになります。このように、低酸素の領域というのは、抗がん剤や放射線治療に対する抵抗性が増強しているということが、以前から言われておりました。さらに最近の研究により、そのようながん細胞が酸素不足の状態に適応するわけですが、その過程で厳しい環境の中でも死ななくなるというだけでなく、より悪性度を増すということも分かっています。

このようにがんの治療抵抗性や悪性度と関連する低酸素イメージングの役割は非常に大きいと考えられます。イメージングにより難治性のがん、あるいはがんの組織の中に存在する難治性の部位を診断することは非常に大事なことだと思います。当然、治療効果と関連してきますし、予後もそういったものはよくないということになります。さらに治療を行うに当たって、どういう治療が適しているかという、いわゆる治療方針の決定にも重要な情報になります。

例えば放射線治療を行うときに、一般的に行われている X 線を使った放射線治療でいいのか、あるいは陽子線治療がいいのか、さらにより細胞障害性（治療効果）の強い重粒子線治療をしないといけないのか、そのどれがいいかという判断材料になります。さらに、放射線治療を行うに当たって、腫瘍にどのぐらいの線量を当てるかということを計画する訳ですが、その際に低酸素のある領域の照射線量を増加させることにより治療効果を向上できないかといったことが考えられております。



現在、低酸素を捉える PET プローブとして使われているものが大きく 2 種類あります。一つが、ニトロイミダゾール誘導体と呼ばれるもので、その代表がフッ素 18 で標識したフルオロミソニダゾール (FMISO) です。これが一番古くから検討されており、最近その改良版として FAZA と呼ばれるものも使われるようになってきました。さらにこれとは別の種類のプローブとして銅で標識した ATSM (Cu-ATSM) と呼ばれるプローブがあります。前二者はともにフッ素 18 で標識されていますが、こちらはポジトロンを放出する銅のアイソトープで標識します。

現在使われているポジトロンを放出する銅のアイソトープは銅 (Cu) 60、61、62、64 の 4 種類です。現在、日本では主に銅 62 を使っており、海外では銅 60 というのを使っていますが、放医研のほうでも FAZA と Cu-ATSM、この 2 種類のプローブを使った臨床研究を進めております。

これは最も古くから使われております FMISO に関しての海外からの報告です。こちらは腫瘍に実際に電極を刺して酸素濃度を測定しており、腫瘍の低酸素状態と、低酸素を診る FMISO、それから糖代謝を診る FDG の集積との関係を比較しています。上段の症例はあまり低酸素が強くない腫瘍です。これを見てみると、FDG は SUV が 15 と非常に強く集まっていますが、FMISO はほとんど周りと変わらない集積です。ですから、FMISO の貯留はあまり高くないということです。一方、下段の症例は非常に低酸素の強い腫瘍です。こちらの場合には FDG も集積が高いし、FMISO の貯留も非常に高いということで、やはり FMISO の腫瘍へのたまり方は腫瘍の低酸素の程度を反映していることを示唆する結果です。

一方、こちらは Cu-ATSM に関しての海外からの報告です。左の症例では、ここ (赤丸印) に腫瘍があり、FDG の集積は強く、糖代謝は非常に盛んだと考えられます。一方、Cu-ATSM の集積はあまり高くないということで、あまり低酸素でない腫瘍だと思われます。実際に治療を行いますと、このように非常によく効いています。一方、こちら右の症例ではここに肺がんがありますが、この腫瘍には FDG も Cu-ATSM も非常に強く集まっており、非常に低酸素の強い

低酸素を捉えるPETプローブ

1. ニトロイミダゾール誘導体

^{18}F -フルオロミソニダゾール (^{18}F -FMISO)

^{18}F -FAZA

2. Cu-ATSM

ポジトロンを放出する銅のアイソトープ
 ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu

低酸素PET: 海外での成果 (^{18}F -FMISO)

腫瘍内低酸素状態と ^{18}F -FMISO、 ^{18}F -FDG集積との関係
(Zimny M, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33:1426-31)

低酸素が強くない腫瘍

TM_{max}=1.2 SUV_{max}=15 hypoxic fraction: 17%

FDG集積は高い
FMISO貯留性は低い

低酸素が強い腫瘍

TM_{max}=1.7 SUV_{max}=9 hypoxic fraction: 64%

FDG集積は高い
FMISO貯留性も高い

FMISOの腫瘍への貯留は、腫瘍の低酸素の程度を反映する

低酸素PET: 海外での成果 (^{60}Cu -ATSM)

(Dehdashti F, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:844-50)

あまり低酸素でない

治療前FDG-PET 治療前CT 治療前FDG-PET 治療前CT

治療前Cu-ATSM-PET 治療後CT 治療前Cu-ATSM-PET 治療後CT

反応良好

非常に強い低酸素

治療前FDG-PET 治療前CT 治療前FDG-PET 治療前CT

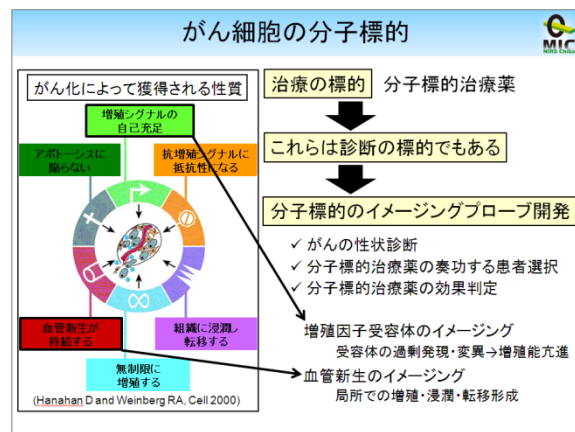
治療前Cu-ATSM-PET 治療後CT 治療前Cu-ATSM-PET 治療後CT

反応不良

Cu-ATSM集積の強い(低酸素の)腫瘍は、治療抵抗性である

腫瘍だと考えられます。実際に治療を行いますと、腫瘍のサイズがほとんど小さくならない、あまり効かないということです。つまりCu-ATSM の集積の強い、つまり低酸素の強い腫瘍というのは治療抵抗性であるということを示唆するデータだと思えます。

次に、今後どういうプローブの開発が必要かということについてお話しします。また先ほどの図に戻りますが、ここに示されているようながん細胞の性質というのは、この文献では重要な治療の標的であるという形で紹介されていました。



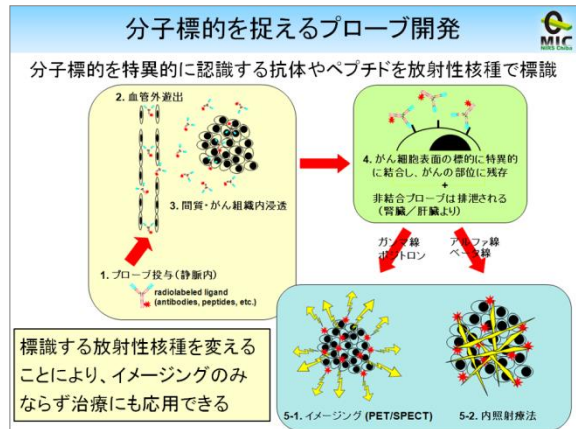
従って、こういった分子を標的とした治療薬、いわゆる分子標的治療薬が現在多く開発され、臨床で使われるようになってきています。ただ、これらの標的というのは診断の標的としても重要だと考えられますので、今後はこういった分子標的をイメージングするプローブ開発が非常に重要であろうと思えます。

分子標的のイメージングがどのように役立つかについてですが、当然、がん細胞における分子標的の発現を見ることで、個々のがんの性状を調べることができます。さらに、分子標的治療薬というのは非常に高価な薬ですが、当然、その分子標的を発現しているがんには有効ですが、もしがんはその標的が発現していなければ、治療効果は期待できず、副作用しか出現しないということになりますので、こういった分子標的治療薬が役に立つ、奏功する患者さんの選択に分子標的イメージングが使えるであろうということも重要な点です。さらに、治療を行うことによって分子標的の発現状態が変わってきます。そういった治療に伴う変化を見ることで、治療効果判定にも使えると考えられます。

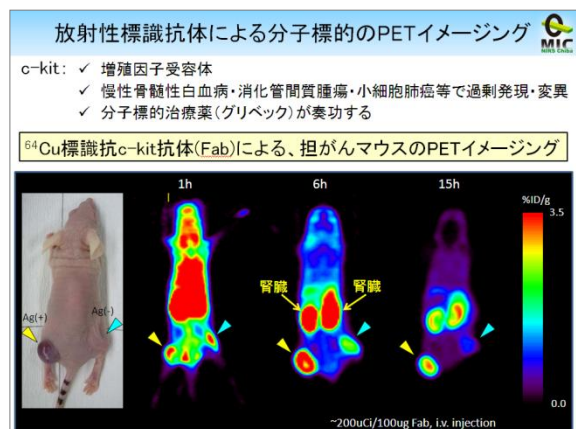
様々な分子標的がイメージングの対象になり得ますが、例えば細胞増殖シグナルのイメージングも重要です。多くの細胞には、こういった増殖シグナルを受ける受容体というのがありまして、普通はシグナルが出たときだけ細胞分裂が起こるのですが、がん細胞の場合にはこういった受容体発現が非常に過剰になる、あるいは突然変異が起こるということで、常に増殖のスイッチがオンの状態になってしまってどんどん増殖していくということが起こっています。そこでこういった受容体の状態をイメージングで見てやるということが非常に重要になります。

もう一つ、血管新生も重要な標的ですが、血管新生はがんが局所で増殖するためにも重要ですが、それのみではなく、先ほどもお話ししましたが、がん細胞が血管の中に入って、それが血流に乗って遠隔の臓器に到達し、そこで転移をつくるということから考えると、血管新生はがんの局所での増殖だけではなく、がんの浸潤・転移にも関与しており、こういった血管新生の状態を見てやるということは非常に重要です。

このような分子標的を捉えるプローブ開発の目的でよく使われるのが抗体やペプチドといった、これまでお話ししてきた PET プローブに比べてかなり大きな分子です。分子標的を特異的に認識して結合するような抗体やペプチドを放射性標識して患者さんに投与すると、体内を回ります。その中で、がんの場所に到達したプローブは、そこに存在する標的と結合して留まります。もう少し詳しく言いますと、放射性標識したプローブを静脈内に投与します。すると血管の中を巡っていきます。がんの血管は非常に未熟な血管で、すき間が多いためとされていますので、抗体のような少し大きな分子でもどんどん血管外に漏れ出て行き、さらに腫瘍組織の中に浸透していき、例えば腫瘍細胞の表面に受容体があれば、そこを認識して結合してそこに残ります。結合しなかったプローブは、時間とともに腎臓から排泄されたり、肝臓で代謝されたりして体から消えていきます。その後で、腫瘍の場所に残ったプローブから出るガンマ線、これは体の中を通過して外に出てきますから、それを検出器で検出することによって PET や SPECT でのイメージングができます。逆に標識する核種を、今度は飛程（飛ぶ距離）が短いアルファ線やベータ線という細胞障害性の核種で標識することにより、そのがんの組織にとどまったプローブから出るアルファ線、ベータ線でそのがんの組織を内部から照射する、内部から行う放射線治療ということで内照射療法と呼ばれていますが、そういったことも可能になります。標識する放射性核種を変えることによって、イメージングだけではなく治療にも直接応用できるというのが大きな特徴です。



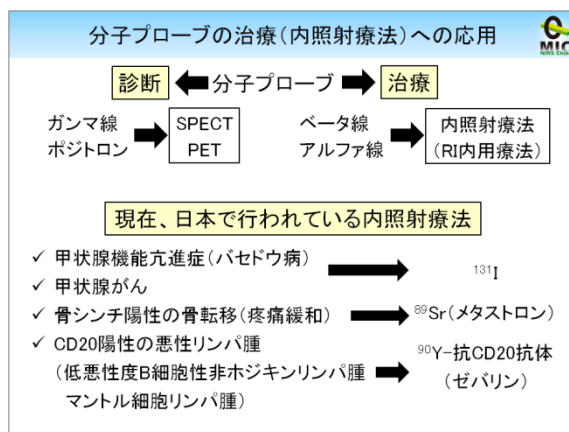
放射性標識抗体を使った分子標的 PET イメージングの一例をお示しします。動物での実験の結果ですが、標的は c-kit と呼ばれるものです。これも一種の増殖因子受容体で、慢性骨髄性白血病や消化管間質腫瘍、肺がんの一種の小細胞肺癌などで発現量が増加したり、変異を来したりしていることが知られています。この分子を標的とする薬剤として現在、グリベックと呼ばれる分子標的治療薬が開発されて、非常に良い治療効果が報告されています。c-kit のイメージングのために、c-kit に特異的に結合する抗体の Fab 分画（抗体を分解して標的との結合に大事な部分だけを取り出した小型抗体）をポジトロン核種である銅 64 (Cu-64) で標識して、がんを移植したマウスの PET イメージングを行っています。マウスの左側に c-kit を発現している腫瘍、右側に c-kit を発現していない腫瘍があります。このマウスに銅 64 で標識した Fab 抗体を投与します。1 時間後では、血液、血流の中の Fab を主に見ているので、どちらの腫瘍も同じ



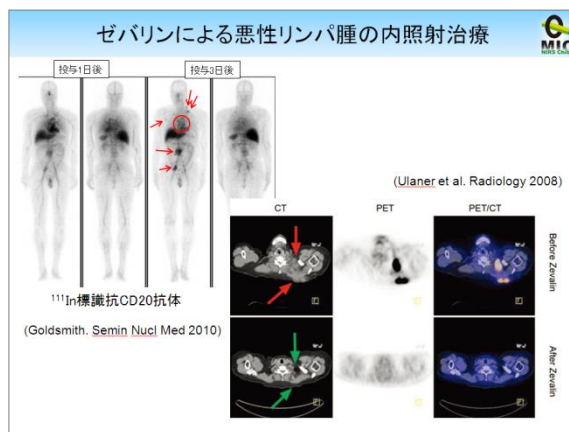
ように見えています。ところが6時間、15時間と時間がたつにつれて、血液中のFabが少なくなり、c-kitを発現している腫瘍にだけにFab抗体が残存し、それ以外からは抜けていきます。ただ、腎臓に非常に強く集まるということがFabの欠点ですが、それ以外は腫瘍がきれいに描出されています。

次に、治療への応用ということについてお話しします。先ほど申しましたように、分子プローブをガンマ線やポジトロン核種で標識すればSPECTやPETによってイメージングできますし、ベータ線やアルファ線といった細胞障害性のRIで標識すれば、内部からの放射線治療である内照射療法、あるいはRI内用療法とも呼ばれておりますが、こういったものに応用できるということです。このような治療法は決して新しいものではなく、既に国内でもさまざまな目的で使われています。代表的なのがベータ線を出す放射性ヨード、ヨード131を使った甲状腺機能亢進症（バセドウ病）及び甲状腺がんの治療です。

今、福島原発の問題でご存じの方も多いかと思いますが、放射線ヨードというのは体の中に入りますと甲状腺に集まるという性質があります。それを逆に利用してこういった病気を内側から放射線治療しようということは、かなり古くから行われております。さらに最近は骨に集まる性質があるストロンチウム89、これもベータ線を出す核種ですが、それを使った骨転移の疼痛緩和療法、あるいは悪性リンパ腫の分子標的であるCD20という標的を認識する抗体をやはりベータ線核種であるイットリウム90という核種で標識して治療を行う方法（ゼバリン）も最近、保険認可されて国内でも行われています。ゼバリンについて海外の文献をご紹介します。こちらはヒトのSPECTのイメージです。ゼバリンに使われているCD20に対する抗体を、



ガンマ線を放出するインジウム111という核種で標識し、患者さんに投与して1日後と3日後にイメージングしています。IgGという大きな分子ですので、非常に動態が遅く、1日後では、見えるのは血管とか心臓とか、いわゆる血液中の放射能が主体です。ところが3日たつとじわじわと血管から外に出てきて、全身に分布している悪性リンパ腫の病変(矢印)に集まっているのがわかるかと思えます。実際の治療では、イットリウム90で標識した抗体を投与しています。こちらはゼバリン治療前後のFDG-PETの画像です。治療前にはちょうど肩のところに2カ所、非常にFDGの強く集まるリンパ腫の病変がありますが、このイットリウム90で標識した抗体を1回投与することによってきれいにこの集積がなくなって、病変が治癒していることがわかります。国内でも現在、非常によい治療成績が



得られていると聞いております。内照射療法用の抗体として現在使われているのはリンパ腫に対するものですが、これらをリンパ腫以外の種々のがんに使っていきたいということで、私もいろんながんを対象とした研究を現在行っております。

まとめになります。がんのPET分子イメージングを行うことによって、がん細胞というものが持っているさまざまな性質を非侵襲的な方法で見ることができます。現在、FDGを使った糖代謝イメージングが主流ですが、それに加えて細胞増殖イメージングは、がんの悪性度診断、予後予測、早期の治療効果予測に役に立つと、さらに、低酸素イメージングは、がんの難治性、どれだけ効きにくいかということの評価に貢献できるのではないかと期待されて、現在も世界中で研究されています。さらにはがん細胞の有するさまざまな分子標的を捉える分子プローブを開発して、それを診断のみならず治療へ応用していくということも非常に重要だと考えています。

まとめ



がんのPET分子イメージングにより、がん細胞の有する様々な性質を診ることができる

FDGを用いた糖代謝イメージングに加え、

- ✓細胞増殖イメージングは、がんの悪性度診断、予後予測、早期の治療効果予測に有用な情報を提供できると、
- ✓低酸素イメージングは、がんの難治性の評価に貢献できると、期待される

がん細胞の有する分子標的を捉える分子プローブの開発と診断・治療への応用を目指した研究が進んでいる

分子イメージングでみたうつ病と認知症



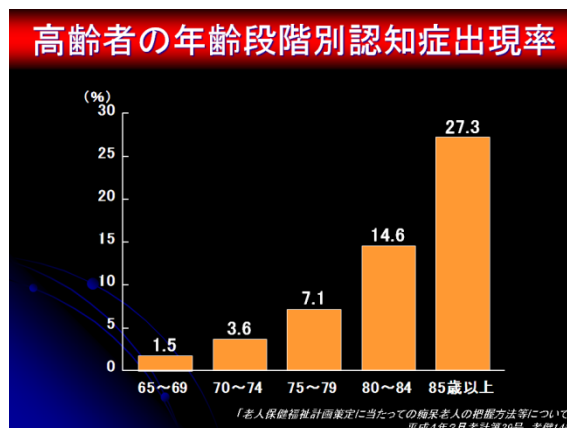
独立行政法人 放射線医学総合研究所
分子イメージング研究センター
分子神経イメージング研究プログラム プログラムリーダー
須原 哲也

「分子イメージングでみたうつ病と認知症」ということで、お話をさせていただきます。

厚生労働省が今までの4大疾病にさらに精神疾患を加えて、5大疾病とする方針を決めたということが新聞に載っていたのは、記憶に新しいかと思います。今まで定義されていた4大疾病は、がん、脳卒中、心臓病、糖尿病という非常になじみの多い病気で、それに精神疾患が新たに加わったということです。

精神疾患はどういうものかという、今日のテーマとして取り上げるうつ病、認知症、さらに統合失調症といった病気で、このグラフを見ておわかりのように、それらの病気というのは今までの4大疾病に比べてどんどん患者さんの数がふえているというのが日本の現状です。その大きな理由として、認知症の増加があります。認知症の母集団がふえてきたことには大きな理由がありますが、それは日本の社会が高齢化しているということによっています。65歳から69歳までは認知症になる患者さんは1.5%しかいなのですが、85歳以上になると3分の1の患者さんが大体認知症の症状を示してくるということで、どんどん高齢化が進めば、このような認知症の患者さんは必然的に増えてしまうということです。

さらに、うつ病が最近よく議論になっています。社会的負担はどういうことかという、がんの場合はある程度進行すれば死に至る病ということで、確かに非常に重篤な病気ですけれども、あるところで負担というものは止まります。認知症やうつ病というのは、この病そのものが直接死に至る病ではありません。しかし、例えば認知症であれば介護の問題、あるいはうつ病であれば仕事ができないということで、長期休職ということが非常に問題になってきます。また、うつ病は自殺の非常に大きな要因となっていますので、自殺者の増加にもつながっている



病気による社会的損失

- 社会負担
1位 脳血管疾患(6.8%)、2位 認知症(5.4%)、3位 うつ病(5.0%)
(精神神経疾患全体で、がん全体よりも、大きな国民負担の原因)
- 日本におけるDALY, WHO World Health Report 2004, published 2009
- 経済損失(うつ病関連医療費推定)
2兆1千億円
- 臨床精神医学 34, 2005年
- 長期休職の最大の要因
精神疾患による1か月以上の休業47万人、
逸失利益だけでも9500億円
- 島根 厚労科研費総合研究報告書 H14~16
- 自殺者3万人の主な要因
(家族を自殺で失った人300万人)
- 精神神経学雑誌96巻, 1994年
- 患者調査で気分障害104万人(未受診者は数倍?)
- 平成20年厚生労働省患者調査

調査年度	患者数 (千人)
H8	433
H11	441
H14	711
H17	924
H20	1041

ということで、このような疾患で社会的なコストが非常に増加するとされています。

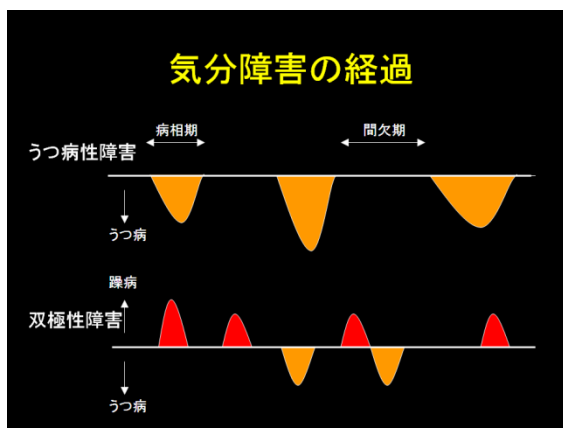
さて、最近ふえているうつ病というものに対し、皆さんどのようにお考えでしょうか。一般的に気分がすぐれなくても日常生活はそれほど障害されることはありませんが、うつ病になるとどういふところが違うかという、しばしばこの日常生活が障害されます。ふだんやっていたら気が紛れるようなことも、すべてが嫌になってしまう。このようなことがよく言われています。

	うつ病	日常のうつ気分
強さ	強い(しばしば妄想的)	弱い(現実からずれない)
自殺	しばしば自殺する	比較的まれ
日常生活	大きく阻害される	それほど阻害されない
状況変化の影響	よいことがあってもよくなる	慰めると少しよくなる
対人接触	人に接するのをいやがる	人に頼りたがる
仕事・趣味	まったくやりたがらない	やっていたほうが気が紛れる
きっかけ	はっきりしたものはない	はっきりしている
周囲の了解	理解できないことが多い	十分理解できる
持続	長く続く(数ヶ月)	時間経過とともに忘れる
抗うつ薬	よく効く	効かない

(野村総一郎「もううつにはなりたくない」1994より)

日常の気分がすぐれないだけで自殺をする人は少ないのですけれども、うつ病になるとしばしば自殺が伴いますし、周りの人にこの状況がよく理解できないということがしばしば起こります。うつ病というものは現在どのようにして診断されているかという、精神科では、「気分の落ち込みはないでしょうか」などという問診がなされます。今の精神科の診断基準では、うつ病の診断というのは症状、抑うつ気分、興味、喜びの喪失が中心になるのですが、そのほかに、身体的な合併症を非常に多く伴います。非常に多いのが不眠です。うつ病はよく眠れないというところから、始まります。また、食欲がなくなる、体重が減少してくるということがしばしば見られます。思考力が減退する。特に会社勤めなどをされている方は、頭の働きが悪くなったということをお訴えられます。このような症状がそろって初めて、精神科医はうつ病と診断するわけです。

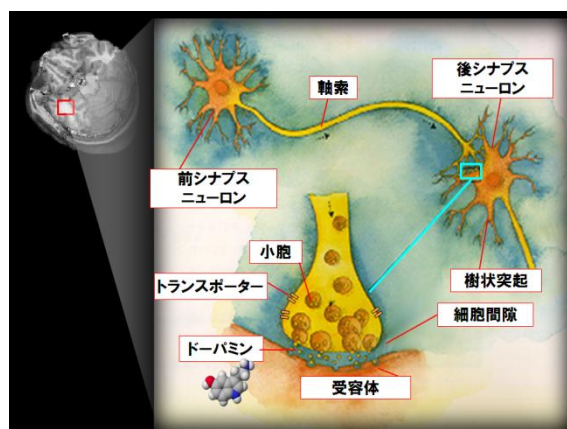
そういう精神科医が診断するうつ病の中には、大きく分けて二つのタイプがあります。一つはうつだけを繰り返す人、それともう一つはうつと躁という二つの状態を繰り返す、この二つのタイプがあります。この二つのタイプは一見似ていますけれども、色々な生物学的な背景が違うというふうにも言われています。うつだけを繰り返す、このうつ病の気分の障害というのは1回では終わりません。こういううつ病性の気分の障害は定期的に気分が落ち込むということが



しばしば見られます。この周期が比較的早い人、あるいは比較的長い人、それぞれ色々な方がいらっしゃいますが、結構多くの方が周期的に、例えば春だったら春に気分が落ち込むということをおっしゃいます。もう一つ、躁うつ病とよく言われるのは、落ち込むときと気分が非常に上向くときがあります。うつ病のときの症状は大体同じで、気分が落ち込んで眠れなくなり、それで仕事ができなくなりますが、躁病のときは全く逆で、頭が非常に冴えたようになり活動的になる。うつ病のときは、どちらかという自分には貧乏になってしまったとか、お金がなくなってしまうという貧困妄想のようなものが出てきますが、躁病のときは金遣いが荒くなり、お金を借りても色々なものを買ってしまうということが起こります。ふだん見なれている人がそのような

ると、あの人はもともとそうだったのか、あるいはあの人はどうかしてしまったのではないかと色々な勘ぐられ方をしますが、それは純粹に人間の脳の中のあるメカニズムが変化することによって気分が変わっているということが最近分かってきています。

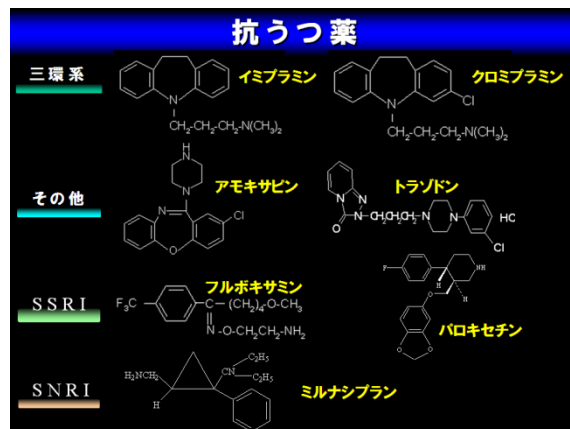
人間の頭の中では、どのようなメカニズムが働いて神経の信号を伝達しているか、どのようなメカニズムが働いて神経の信号を伝達しているか、あるいは気分や考えというものが形成されているかということについて考えてみます。この図は非常に簡単に描いた人間の脳細胞です。脳細胞があって、細胞が手を伸ばしています(軸索)。細胞と細胞の間はこの伸ばされた手によってつながっているように見えますが、その手の先を見ると、必ずすき間(細胞間隙)があいて



います。直接、細胞と細胞が接合しているわけではなく、ここのすき間に神経伝達物質という化学物質で情報を伝達することによって、人間は感情とか思考というものを形成していると言われています。重要なのは、神経細胞そのものと、そして神経細胞の情報をどのようにして隣の神経細胞に伝えているかということなのです。つまり、神経細胞がどんなに興奮しても、信号の受け手の分子を全部ふさいでしまったら興奮は隣の神経細胞に伝わらないわけです。ところが、細胞間隙での神経細胞の伝達の効率を変えてやれば、細胞の興奮が、1だったものが10になったり、10だったものが1になったり、情報のやりとりを変えることができることがわかっているので、神経と神経の接合部(細胞間隙)は非常に重要な役割を果たしているということが言えるわけです。

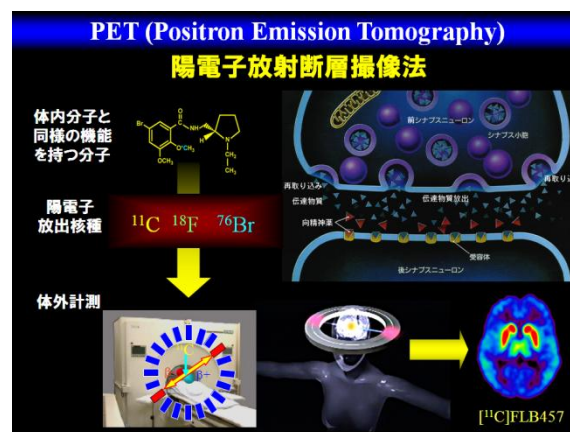
そのために使われるのが神経伝達物質、例えばドーパミンとかセロトニンとかノルアドレナリンといった物質です。それらが脳の中では情報を伝達するという役割を担って、小さな小胞と言われるところから分泌されます。細胞間隙を挟んだ神経細胞に神経伝達物質を受け入れる受容体を発現させて信号の伝達をやりとりしています。こういう信号の伝達をやりとりする分子として、有名なものにはドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリン、さらにアセチルコリンが知られています。例えばドーパミンは意欲とか注意力に深く関係しています。なぜドーパミンが意欲や注意力に関係していることが知られているかというと、これは覚せい剤を打つと脳の中で非常に増えてくる物質だからです。覚せい剤による精神病というのは幻覚や妄想ですが、それにはドーパミンという脳の中の物質が深く関わっています。次にアセチルコリン、これは認知症のところでも少しお話ししますが、人間の記憶と密接に結びついています。人間の記憶が悪くなったとき、あるいは記憶をよくするため、このアセチルコリンという伝達物質を色々変化させることができ、現在色々な治療で行われています。セロトニンというのがうつ病でよく話題になる伝達物質で、これは人間の気分を変えている物質です。脳の中で気分が上がり下がりするのは、このセロトニンの神経が動いているからだと言われています。ノルアドレナリンは、やはり同様に気分と関係していると言われています。

この神経伝達物質がなぜ重要なのかというと、神経伝達物質を介した伝達を調節するのが、いわゆる精神科で使う薬で、例えば抗うつ薬というものがあります。抗うつ薬には、色々な種類があり、昔の薬は三環系と呼ばれ、最近の薬はSSRIとかSNRIという呼ばれ方をします。これはどういうことを意味しているかというと、選択的なセロトニンの取り込み阻害薬、すなわちセロトニンの神経伝達を選択的に変えるもので、これが抗うつ薬として使われています。SNRIというのは、セロトニンのノルアドレナリンの取り込みを阻害するというので、やはり先ほど話したような二つの神経伝達物質をターゲットにして、その神経の伝達物質の伝達効率を変化させます。



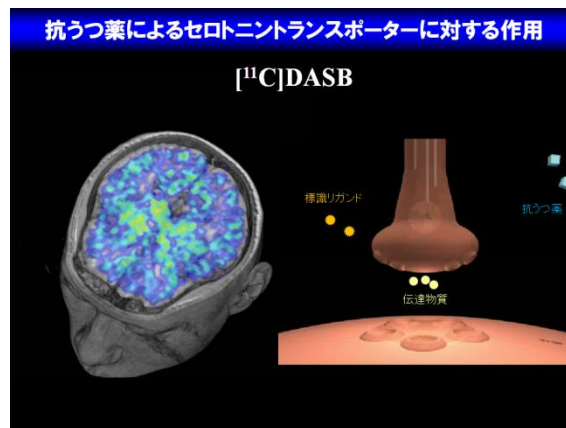
薬の作用機序の話ですが、実際に臨床の現場では、気分がすぐれないため診察を受けに来た患者さんに対して、「とりあえずこの薬を飲んで様子を見てみましょう」と、薬を大体2週間ぐらい処方します。薬を飲んで2週間ぐらいすると、少しずつ気分が上向いてくる。それでは、もう2週間処方しましょうという形で、精神科治療が進んでいきます。人間の脳というのは大脳と小脳、脳幹から成りますが、脳幹の部分、非常に首の深いところから神経細胞を出して、脳の全体に神経細胞の網を張っているのが、このセロトニン神経系という神経です。気分の上がり下がりというものは、この幅広い神経のネットワークの網の中で行われているというのが今の考え方で

その神経のネットワークを体の外から見る事ができるのが、ポジトロン・エミッション・トモグラフィー (PET) という手法です。このPETという手法は、基本的に色々な化合物を放射性同位元素というもので標識することによって、その化合物そのものが体の中でどういう動きをするかということを見ることができる、非常に有効な方法です。がんであればがんのところに集まる化合物を標識するのですが、脳の場合はどこを標的とするかということ、神経と神経をつなぐ間隙であるシナプスというところに発現しているタンパク質、あるいは酵素が、標的として非常によく選ばれます。



例えば、うつ病などではセロトニンの再取り込み部位を標識したり、あるいは神経伝達物質が放出されてきた先の受容体を標識したり、あるいは分解する酵素、合成する酵素を標識したりすることによって、この神経の終末における働きを見ていくことができます。こういうところに特異的に結合する化合物を、陽電子放出核 (ポジトロン核種)、炭素 11 やフッ素 18 といった短半減期の核種で標識して、それを体の中に注射することによって、脳の中でどの領域にどのくらい受容体が発現しているかということ、体の外から見る事が可能になります。

セロトニントランスポーターはセロトニンの再取り込み部位で、脳の中の脳幹部から広がって、大脳皮質に広く分布しています。このセロトニントランスポーターは、抗うつ薬が結合する場所です。抗うつ薬がここに結合すると、放出されたセロトニンが取り込まれなくなってしまいます。そうすることによって神経終末におけるセロトニンの量が増加するということが、抗うつ薬の一つの作用として知られています。

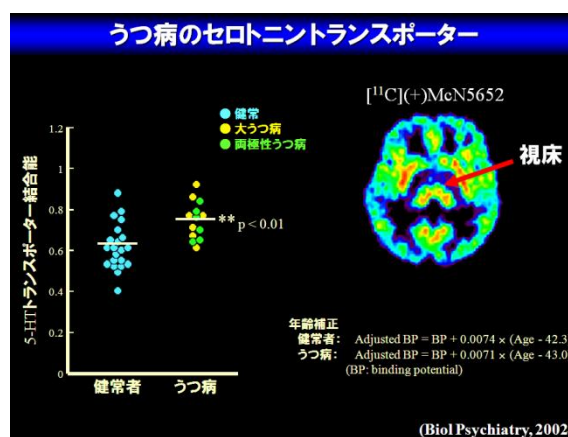


このトランスポーターを、炭素 11 で標識した DASB という標識リガンドを使って体の外から見ようというのが PET によるトランスポーターの測定です。DASB はトランスポーターに結合します。標識リガンドが結合したところで、結合の多かったところはより赤く、結合の少なかったところは緑色、あるいは黄色になって示されます。それによって脳の中の、例えば視床という脳の中の深い部位にセロトニントランスポーターがたくさん発現しているということを、PET で知ることができます。

PET の非常に重要な点は、この化合物がセロトニントランスポーターに直接結合している点です。抗うつ薬もまた、このセロトニントランスポーターに結合する性質を持っています。セロトニントランスポーターに結合して、そこをふさぐことによってセロトニンの再取り込みをブロックするのが抗うつ薬です。同じところに付く標識化合物とお薬を一緒に投与したらどうなるか。あるいは、抗うつ薬を飲んでいるときにこの標識化合物を投与したらどうなるかということ、結合部位が抗うつ薬でふさがれてしまいますので、結合が低下して見えてきます。これによって薬を飲んでいるから結合がブロックされているのだということが一目瞭然でわかります。これは、単に抗うつ薬を飲んでいるか、飲んでいないかを見るだけではなく、実際に視床というところでどのくらいのセロトニントランスポーターが発現しているかということも定量することもできます。

これは前述の DASB と同じような性質を持った別の化合物ですが、やはりセロトニントランスポーターに結合する McN5652 という化合物がどの程度結合しているかということ、結合能という指標で見ることができます。この結合能という指標は、密度、セロトニントランスポーターがある範囲の中にどのくらい発現しているかを測ることができます。そうすると、うつ病の人では正常の人に比べてセロトニントランスポーターの量が多いということが、我々の研究でわかってきました。

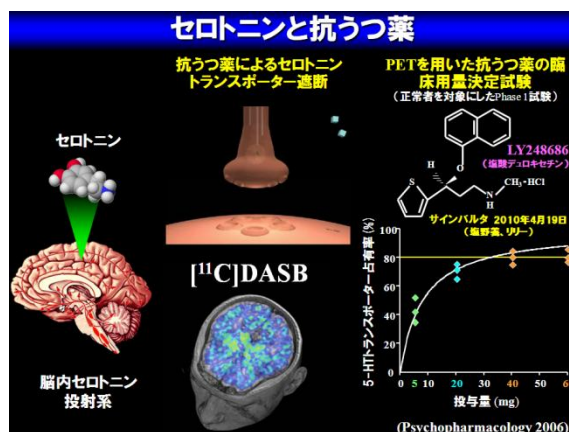
セロトニントランスポーターは、セロトニンをどんどん取り込んで神経の終末で分解してい



く、分解するための入り口を形成しています。セロトニンをどんどん取り込むということは、神経伝達に必要なセロトニンの量を調整しているわけで、これが仮に多くなるとどうことが起こるかという、セロトニンがどんどん余計に取り込まれていく、それにしただって神経伝達に必要な情報量が減っていくということが考えられるわけです。それに対して、抗うつ薬を使って入り口をふさいでやる。そうすると取り込みが少なくなることによって神経伝達に必要な情報量が回復する。このようなことがうつ病の患者さんの脳内で起こっていることの一つであり、抗うつ薬の作用機序であると考えられています。

このように、現在の PET を使った研究から、うつ病の人の脳の中でどうことが起こっているかということが少しずつわかってきています。それと同時に、セロトニントランスポーターは抗うつ薬が結合するのと同じ場所ですので、抗うつ薬をどの程度の量飲んでいるかということを実験的に測ることができます。

これはデュロキセチン®という抗うつ薬で、サインバルタという名前では今は一般の臨床でも使われていますが、開発された当時は 20 ミリグラムで薬の効果が色々調べられました。その結果、小麦粉を飲んだ場合とあまり差がなかったということで、これは抗うつ薬としては適さないのではないかと評価を下されました。ところがその後、薬の量をふやしたらもっと効くのではないかと考え、どうも効くようだとなってきました。ですが、薬の量をふやすのには



何か根拠が必要だということで、製薬会社から我々のところに、「薬の量をふやしたときに脳の中のセロトニントランスポーターがどの程度ブロック、遮断されているかを測ることができますか」という話がありました。我々は PET を使って投与量を変えて、どのくらいのセロトニントランスポーターが薬でブロックされているかということを実験してみました。色々な研究から、セロトニントランスポーターは 80% ブロックしなければ抗うつ薬としてはあまり効かないということがわかっており、この 80% のところに線を引くと、20 ミリグラムでは少し少ないということがわかりました。最低どのくらい要るかという、40 ミリグラムは要るだろうということが、このグラフからわかるわけです。そこで、市販されたときには、このデータをもとに 40 ミリグラムから開始して、60 ミリグラムまで投与してよいとされました。PET を使うことによって、今まで精神科医がまさにさじ加減で行っていた用量の設定が、初めて目に見える形で設定出来たのです。

さて、次に認知症についてふれてみます。いわゆるアルツハイマー病を含む認知症というのはどのように定義されているかという、一旦正常に発達した、つまり正常な社会人などが獲得した知的機能が持続的に低下して、社会生活に支障を来すようになった状態です。特に記憶障害、ものを覚えられなくなってしまうというのが障害の中心になっています。それ以外に見当識障害、よく道に迷うとか、方角がわからなくなったり、物の左右がうまく理解できなくなったり、あと

は判断力が低下してしまう。このような症状が合併して出てくるものが、いわゆるアルツハイマー型の認知症です。

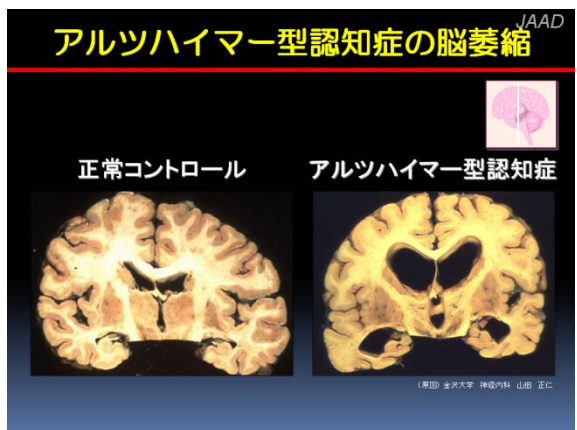
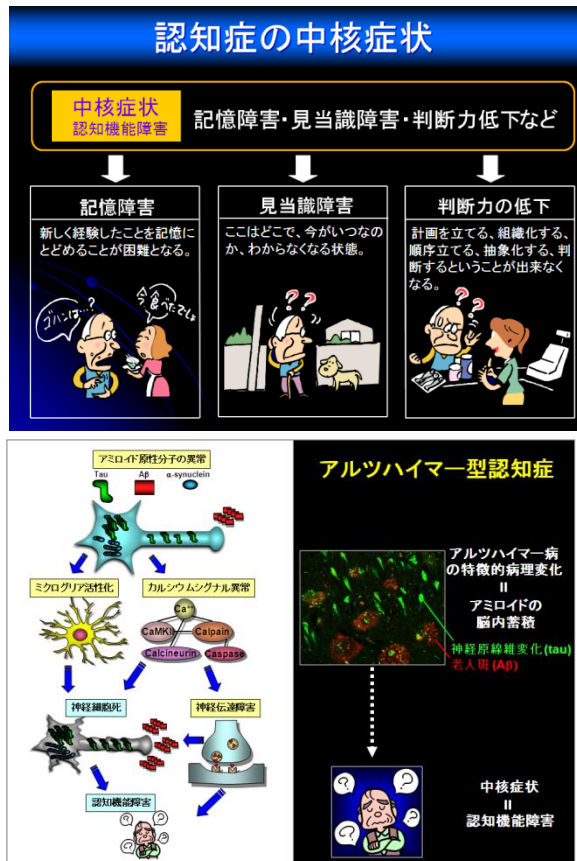
認知症の場合、記憶障害だけではあまり問題にならないのですが、問題は行動や精神の障害と一緒に伴っている場合です。そうすると、意欲、自発性が低下して、行動の異常が生じます。非常に乱暴になったり、夜中に起きて大声を出したり、色々なことを起こして家族が手に負えなくなってくる。そのようなことが起こってきてはじめて、精神科の外来に来て、何とかしてくださいということになります。

このアルツハイマー病というのが今どのように考えられているかというと、まず脳の中に異常な分子がたまります。それがもとになって神経が死んでしまう。それと同じように、神経伝達、要するに信号の伝達に障害が起こる。細胞が死んで、神経の伝達に障害が起こる、こういふことで不可逆的な認知機能障害が起こってくるわけです。これがアルツハイマー病の脳の中にたまるアミロイドというものと神経原線維変化、このような異常な分子がたまってくるといふところが、精神病とは違うところです。

神経細胞が死んでしまうとどうなるか。神経細胞は、死んでしまうと回復はなかなか難しいわけです。図の左は正常な人の死後脳ですが、それに対して神経細胞が死んでしまうと、図の右のように脳の中の脳室というところが非常に拡大してきます。もっと症状が進んでくると、大脳皮質のあたりが非常に薄くなり、そのような状態がアルツハイマー病といわれています。

一般的な病院に行くと、アルツハイマー病の診断は、まずMRIを撮ります。脳室、特に海馬といわれるところが拡大してすき間がたくさんあるということがわかると、どうもこれは認知症、特にアルツハイマー病ではないかと疑います。

そういうアルツハイマー病では、神経伝達が一体どうなっているのか。記憶には脳内のアセチルコリン神経が重要なのですか、アセチルコリン神経も、やはり神経核から出発して、脳の中に非常に大きなネットワークをつくっています。このアセチルコリンの神経系が実際に認知症ではどうなっているのか。これもまたPETで見ることができます。PETで見ることができるのは、

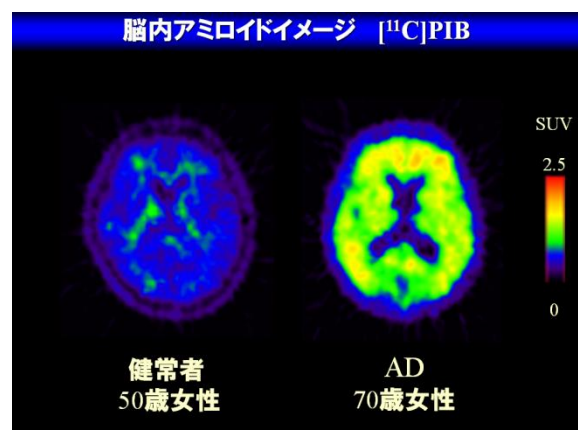
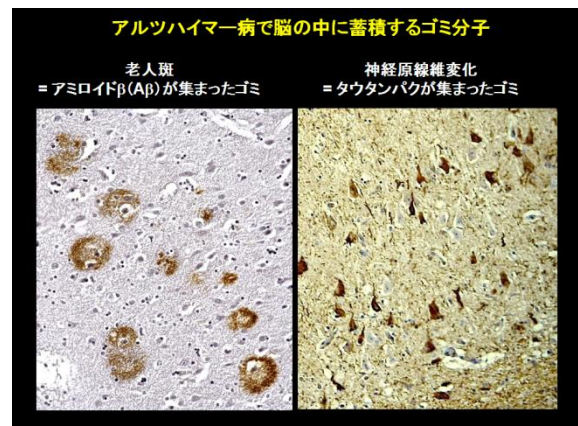
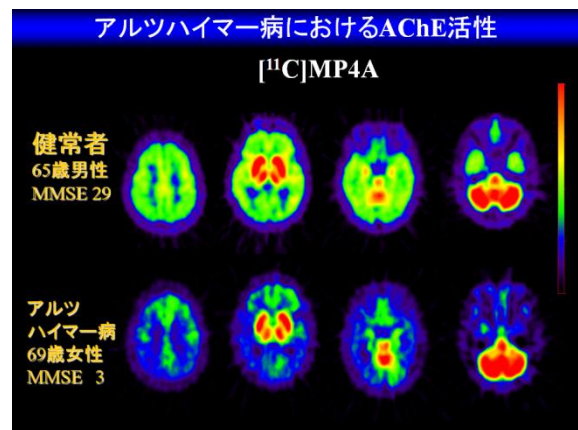


受容体やアセチルコリンの分解酵素を指標にした検査です。これは分解酵素を中心にしたイメージング例ですが、簡単に言うとアセチルコリン神経全体の存在量だと思ってください。そうすると、アルツハイマー病では、このようにアセチルコリン神経の活性が著明に落ちているということがわかります。それに対して現在、補充療法というものがなされています。

アセチルコリンだけではなく、アルツハイマー病では脳内にたまる異常タンパク質があって、これをアミロイドとかタウ、老人斑とか神経原線維変化と呼んでいます。こういうものが存在するから神経が死んでしまう。そこでこういう悪いものを除去してしまえば何とかなるのではないかという考えが出てきました。

また精神疾患は亡くなった後でもなかなか最終診断ができませんが、アルツハイマー病はこういう悪いタンパク質がたまるということが最終診断となります。つまり、亡くなった方の脳にこのような悪いタンパク質がたまっているかどうかを調べて、たまっていたらアルツハイマー病と言うことができるわけです。しかし、亡くなってからわかってもしかたないというのが多くの人の感想だと思います。それを生きているうちに見られないか。こういう老人斑と言われるような異常タンパク質はどのように調べられていたかという、亡くなった方の脳を、染色剤で染めてみるわけです。染めると、脳の中にシミとして現れてくる。そこで、このような染色剤を体の中に入れてみたら、染まるのではないかと考え染色剤にポジロン核種を入れて見たのが、このアミロイドイメージングというものです。そうすると、アミロイドにもともと結合する染色剤を標識したわけですから、体の中で脳に入れば、アミロイドがあれば染まるわけです。実際に、アミロイドのあるアルツハイマー病の患者さんでは染まっています。

これはどういうことを意味するかというと、亡くなった後で初めてできた最終判断が、生きているうちにできるようになってきたというのが、最近の分子イメージングの進歩なのです。図は健常者の方とアルツハイマー病の患者さんのPET画像です。顕微鏡のように分解能はよくないですが、アミロイドという異常タンパク質がたまっているか、たまっていないかは一

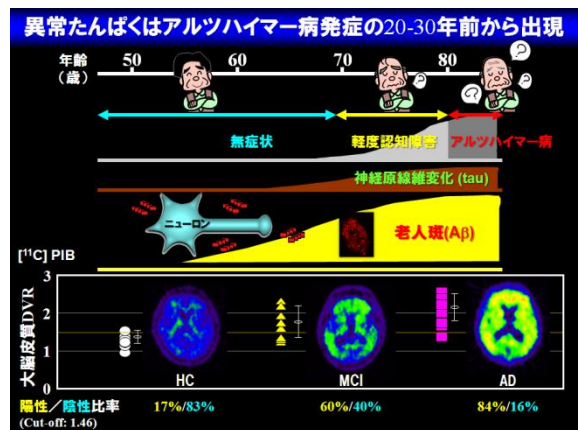
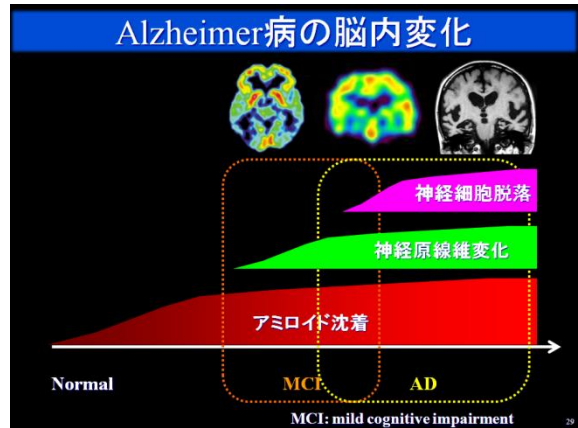


目瞭然でわかります。このように、生きているうちに異常タンパク質が見えてくることによって、こういう病気がどういふふうにして進んでいくのかということ、現在色々な人たちが研究を進めています。

今までの知見から、アミロイドという異常タンパク質はアルツハイマー病発症の非常に早いころからたまっていくのではないかとわれ、その次に神経原線維変化という別のタンパク質がたまっていく。そして、最後になって神経が耐えられなくなり死んでしまい脳が萎縮するといふことが言われてきました。

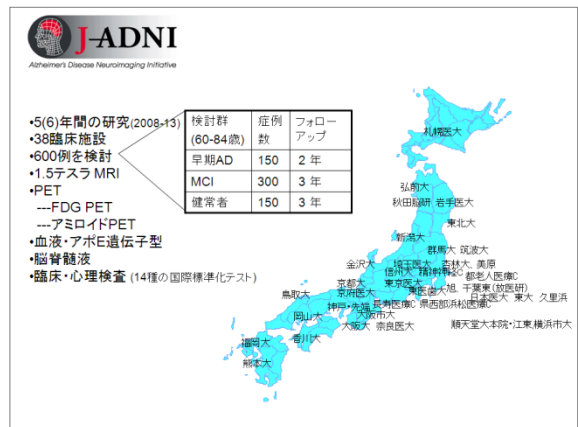
実際に、我々がアミロイドイメージングを使って、正常な方、軽度認知障害の方、それとアルツハイマー病の方を調べてみたところ、何と2割の健常者の方でアミロイドイメージング陽性という方が出てきました。軽度認知症の陽性率が半々なのは予想できますがアルツハイマー病と診断された方でも、2割が陰性でした。これはなぜかといふと認知症も色々なタイプがあつて、恐らく2割の方の診断名はアルツハイマー病ではないもっと別のタイプの認知症であると考えられます。また、正常者でもアミロイドタンパク質が見られたのはどういふことか。PIBが陰性であれば、少なくともアルツハイマー病ではないといふことは確実に言えます。ところが陽性に出てしまったら、これは実は近い将来アルツハイマー病が発症する可能性が高いといふことを、強く示唆するような所見であると考えられています。

そのため、現在、ADNIといわれる日本全国を巻き込んだ研究が進んでいます。ADNIはアルツハイマー病のニューロイメージング・イニシアティブ(Alzheimer's disease neuroimaging initiative)の略をとっています。こういうイメージングでアルツハイマー病をどういふふうにして評価して、どの段階でどのような変化が出てく



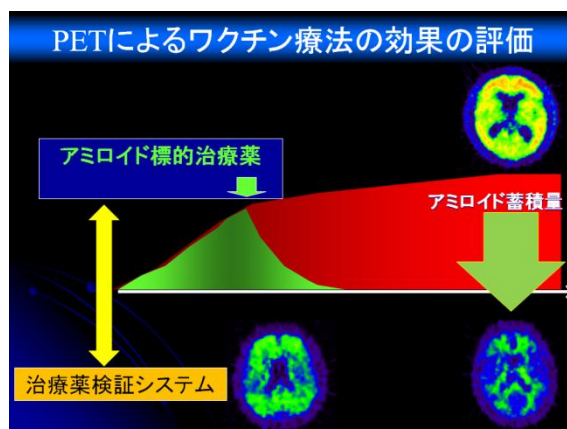
PIB PETの意義

	PIB陰性	PIB陽性
健常被験者	近い将来、ADになる可能性はない	将来、ADになる可能性がある
軽度認知障害(MCI)	近い将来、ADになる可能性はない	近い将来、ADになる可能性が高い
アルツハイマー病(AD)	AD以外の認知症(AGDなど)である(可能性が極めて高い)	ADである可能性がかなり高い



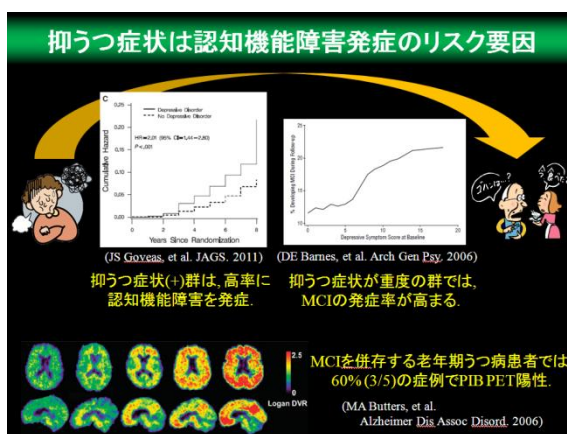
るか、診断指標としてどのような精度があるかを見ようというのが、日本全国で進められているADNIという大規模研究です。この研究は日本だけではなく、アメリカを初めとして世界中で行われています。アルツハイマー病の診断というのは、どちらかという症状で分類して診断していたのですが、いま世界では客観的な診断指標で診断できるのではないかといいところまで来ています。さらに今、提案されているのは症状が発現する前のアルツハイマー病の診断です。これは健常者でありアミロイドイメージングが陽性になったとき、発現前アルツハイマー病と診断しようというものです。

なぜこのような診断が出てきたかという、現在、アルツハイマー病の異常タンパク質を除去する方向の治療薬の開発が進んでいて、アミロイドのワクチン療法という形で、世界中で治験が進んでいます。もし異常なタンパク質を除去することができれば、神経細胞死を予防できるのではないかと。そういう考えに立つと、アルツハイマー病ではもう脳の萎縮が進んでおり、脳の萎縮というのは神経細胞が死んでいますから、神経細胞死が起こってから処置してもしょうがないのではないかと考えます。だからこそ、起こる前にこういうアミロイドの治療薬を処方すると、アミロイドのたまるのが抑えられて神経細胞死が抑えられるだろうという考え方があるわけです。



以上の考えに基づいて、発症前のアルツハイマー病という概念が出てきました。できるだけ早く治療を開始すれば症状の発症を防げるのではないかと考えられています。アミロイドイメージングという分子イメージングは、その非常に重要な検証システムです。つまり、ワクチンを投与した後、人間の脳を取り出してくるわけにいかないため、実際にワクチンでアミロイドが除去されたかどうかは、アミロイドイメージングでしか検証できません。だからこそ、分子イメージングは今後のアルツハイマー病を中心とした薬の開発において、欠かすことのできない一つのツールということが言えるわけです。

では、うつ病とアルツハイマー病は確かに重要な病気だけれども、両者に関係はあるのでしょうか。実はうつ病は、認知機能障害、つまりアルツハイマー病の非常に大きなリスクではないかと言われています。軽度認知障害でうつ症状がある場合は、60%の症例でアミロイドがたまっていました。これはどちらが先でどちらが後かというところは色々議論がありますが、気分の障害とアルツハイマー病の発症というのは、実は非常に大きな関係性を持っていると言われて



います。

日本では現在、文部科学省が脳科学研究戦略推進プログラムというものを走らせており、その中の課題F「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」に、うつ病、認知症が取り入れられています。放医研のグループはうつ病の研究グループの中に入っており、このような研究を進めることによって、うつ病だけではなく認知症も含めた精神疾患の深い理解、そして近い将来、克服ができるのではないかとの期待のもとに研究が進行しています。

医療にもっと役立つ放射線

放医研がつくる未来の PET 装置



独立行政法人 放射線医学総合研究所
分子イメージング研究センター
先端生体計測研究プログラム チームリーダー
山谷 泰賀

「医療にもっと役立つ放射線 放医研がつくる未来の PET 装置」という題目でお話をしたいと思います。

さて、まず放射線と医療のかかわりについて少し整理をしたいと思います。放射線は発生させる方法が幾つかありますが、一つは放射性同位元素が崩壊をしてそのときに放射線が発生したり、あるいは電子など粒子を加速させたものをほかのものに当てると、そこから放射線が発生します。ポイントは、放射線の種類、強さによって、性質が大きく異なることです。

医療へのかかわりは大きく二つあります。一つ目は治療です。特にがんの治療に使われていますが、これは放射線が DNA を破壊する力というものを応用したものです。つまり、がん細胞にだけ強く放射線を絞って当てることがポイントになります。もう一つのかかわりは診断です。これは放射線が物を透過しやすいという性質を利用しています。つまり、体を透過する微弱な放射線を検出することで、体の中の病気を診断しようということです。今日は、この診断についてお話ししたいと思います。

医療現場で活躍する画像診断装置には色々あります。大きく分けると、放射線を使うものと放射線を使わないものがあります。ご存じだと思いますが、例えば放射線を使わないものとしては、超音波、MRI などがあります。では、放射線を使うものはどんなのがあるのでしょうか？皆さんに一番なじみがあるのが、いわゆるレントゲン撮影です。エックス線の単純撮影ともいいます。それから次に皆さんがよくご存じだと思うのは、エックス線 CT でしょう。レントゲンとエックス線 CT はエックス線を使いますが、もう一つガンマ線を使う画像診断法があります。それが SPECT、ガンマカメラ（シンチグラフィ）、そして今

医療に役立つ放射線

- 放射線
 - 放射性同位元素が分裂して発生
 - あるいは粒子を加速させて発生
 - 種類や強さによって性質が異なる

治療
放射線のDNAを破壊する力を利用
強い放射線をがん細胞に絞って照射

診断
放射線の透過する性質を利用
体を透過する弱い放射線を検出

NIRS 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター G-MIC

医療現場で活躍する画像診断装置

放射線を使うもの

電波 赤外線 可視光 紫外線 電磁放射線 (X線, γ線)

波長 [mm] 10⁴ 10² 1 10⁻² 10⁻⁴ 10⁻⁶ 10⁻⁸ 10⁻¹⁰ 10⁻¹²

放射線を使わないもの

超音波 MRI

レントゲン X線CT SPECT PET

NIRS 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター G-MIC

日、私の話の中心になる PET です。

さて今日のお話の前半は「PET とは」です。ご存じの方にとっては改めて知識を確認していただき、あまり PET について聞きなれない方には、ぜひこの場で PET について知っていただけたらと思います。後半は、私たちがやっております未来の PET を目指した研究を紹介したいと思います。

わかりやすいので、CT と比較しながら PET の話を掘り下げていきます。まず CT の原理は、体の外にエックス線源があって、体を通過したエックス線の影を撮ります。そうすると、体の中の組織の、エックス線に対する吸収の違いが、輪切りの画像となってあらわれるわけです。エックス線 CT によって、形や構造などを画像化することができるわけです。ところが、ご存じのように体の中は血液が流れたり、エネルギーの代謝が行われたり、神経伝達物質などのさまざまな物質のやりとりがあります。ただ、これら多くのものはエックス線では画像化することができません。そこで登場するのが PET になります。

PET の原理は、特殊な薬にごく微量な放射性物質を付けて、それを注射します。放射線はしばらく出続けます。つまり体の外に出てきた放射線を検出することによって、体の中での薬の分布がわかることになります。その結果、当然、血流も画像化することができますし、あるいは代謝、神経伝達物質などの分布も画像化することができます。

つまり CT が形や形状を画像化するのに特化しているのに対して、PET は機能を画像化できるという特徴があるわけです。そこで、がんの早期診断、全身の転移の診断、あるいは脳の機能の診断などに使われております。

PET は何がすごいのかというのをまとめてみました。PET で一番よく使う放射性同位元素はフッ素の同位体です。それから次によく使われるのが炭素の同位体です。放射性同位元素は、半減期という性質があります。これは、量が半分になるまでにかかる時間です。フッ素の同位体は半減期が約 2 時間です。炭素の同位体の半減期は約 20 分です。さて、これが意味することは何かということ、二つ重要なお話を紹介します。

まず、1 ピコグラムの放射性同位元素がもつ放射能について考えてみたいと思います。1 ピコグラムという重さは実感できないと思います。1 ピコグラムというのは、1 円玉を 1000 個に割って、さらにそれをまた 1000 に割って、また 1000 に割って、さらに 1000 に割る。つまり、1 グラムを 4 回 1000 個に割った重さです。

そのときの放射能は、フッ素の同位体の場合は 300 万ベクレル。簡単に言いますと、1 秒間に

PETで何が分かるの？

X線CTなど
形や構造
の画像化

PET
機能的情報
の画像化

検出器

放射線を出す
特殊な薬剤

がんの早期発見
がんの転移の診断
脳や臓器の動きの解明

検出器

NIRS 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

PETは何がすごいのか？

	半減期	1ピコ(1兆分の1)グラムの放射能	24時間後の放射能(物理的半減期)
フッ素の同位体	約2時間	三百万ベクレル	1/4000に
炭素の同位体	約20分	三千万ベクレル	1兆分の1の10億分の1に

ごく微量な物質でも検出できる

無駄な被ばくを減らせる

NIRS 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

300 万個の放射線が出てくるような強さになるわけです。では炭素の同位体のほうはどうかというと、一桁上がって 3000 万ベクレルになります。つまり、診断における放射線は信号そのものですから、ごく微量な物質から多くの信号を引き出せるということになります。それこそ脳内神経伝達物質のようなごく微量なものでも、高い精度で画像化することができるのです。

このような話をすると、被ばくが心配になるかと思います。そこで、検査から 1 日後の放射能はどうなっているだろうか。まず物理的な半減期を見てみましょう。フッ素の同位体の場合は、1 日経つと 4000 分の 1 になります。さらに 1 日経つと、その 4000 分の 1 になります。炭素の同位体のほうは半減期がもっと短いので、もっと急速に量が減って、24 時間後の放射能は 1 兆分の 1 の、さらにそれを 10 億分の 1 にした量になります。

実際には、体の中のはたらきによって同位体はどんどん体外へ排出されますから、物理的な半減期で考えた量よりさらに少なくなります。これが意味することは、必要不可欠な被ばくを検査のときにだけに集中することができる、つまり、無駄な被ばくを減らすことができるということになります。

これは胸部のエックス線 CT の画像です。私は医学教育を受けた人間でないので、最初にこの画像を見たときは、どこにがんがあるのか全くわかりませんでした。もうひとつは、同じ患者さんの同じ場所を PET で撮ったものです。これは FDG-PET と言われ、糖代謝を画像化することでがんの有無を画像化する方法です。つまり、スライド右の青矢印の糖代謝が強いので、がんの疑いが強いということが分かります。この場合、PET の画像と見比べれば、CT 画像上でもなんとなく腫瘍を確認することができますね。この例が示すように、エックス線 CT では見逃してしまうようなごく小さな病変でも、PET では画像化することができるのです。



さて、そもそも PET とは何でしょう。P・E・T・それぞれは、Positron・Emission・Tomography で、日本語に訳すと、Positron は陽電子、Emission は放射、Tomography は断層撮影法です。この三つのキーワードに従って、もう少し詳しく説明していきます。まず Positron (陽電子) です。電子はマイナスの電気を持っていますが、世の中の物質には必ず反粒子という反対の性質をもつものがありまして、陽電子はプラスの電荷を持つ電子です。PET で使う放射性同位元素は、崩壊すると陽電子を出すものを使います。

先ほど、フッ素の同位体と炭素の同位体を使うという話をしました。酸素の同位体を使うことがあります。先ほどご説明したとおり半減期が短いので被ばく量も抑えられますし、さらに微量なものからたくさんの信号を得ることができる。それに加えて、炭素とか酸素とかフッ素は、もともと体を構成する元素です。そのため、注射する薬も、その化学的特性を変えることなく作ることができるという特徴もあるわけです。

計測の原理を少し説明していきたいと思imas。放射性同位元素が崩壊すると陽電子が出ます。そうすると、非常に短い距離でとまります。なぜとまるかという、体の中には自由電子が多くありますから、プラスの電子とマイナスの電子が結合と電氣的に消滅するわけですね。そのときにエネルギーが保存されなければいけないので、その結果、放射線がほぼ 180 度反対方向に出ます。これを同時計数という方法で測定します。同じ時刻に、二つの検出器で放射線が検出されたとき、二つの検出器を結ぶ線分上のどこかに線源があった、つまりがん検査でいうと、がんがあったということがわかるわけです。

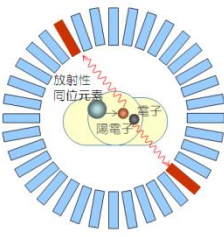
同時計数は、おもしろい原理です。この(スライド中 A で示された)検出器で放射線が検出されたとしましょう。しかし、これだけだと、どこから放射線が入ってきたかは全くわからないわけですね。ところが二つの検出器で同時にとれば、放射線が入ってきた方向もわかります。実際は、たくさん放射線が出ますから、こういう計測を繰り返していくと、がんの場所がどんどん特定されていきます。

次は Emission (放射) です。Emission の反対の言葉は Transmission (透過) です。PET は、微量な放射性同位元素を結合させた薬を注射しますので、線源が体の中にあるということになります。そこから放射される放射線を外部で測るということで、Emission 型と言われています。それに対して、Transmission 型の代表格がエックス線 CT です。エックス線 CT の場合は、線源は体の中ではありません。外にエックス線の線源があって、体を透過させたものを検出するということになります。つまり線源が外部にあるので、Transmission 型といえます。

最後の Tomography (断層撮影法) です。ここに、レントゲン画像とエックス線 CT 画像を二つ並べています。この画像の違いはわかるでしょうか? レントゲンでは、例えば、前の肋骨と後ろの肋骨が重なって見えてしまっています。画像と垂直な方向の情報が重なってしまっていて区別できません。それに対して CT は、色々なスライス、輪切りで体の中を見られるわけです。つまり、レントゲンは 2 次元の画像しか得られませんが CT は 3 次元の画像が得られるという、ここが根本的な違いになります。ではなぜ、このような輪切りの画像がわかるのだろうか? その

Positron: 陽電子

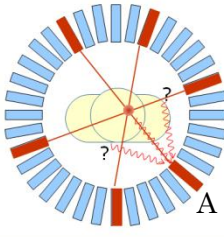
- 陽電子: +の電気をもつ電子 (電子の反粒子)
- 陽電子を放出する物質 (炭素, 酸素, フッ素などの同位体) を使う
 - 生体構成物質の可視化
 - 短寿命 (低被ばく, 微量イメージング)
- 必ず同時に正反対方向に2つの放射線が発生
 - 同時計数による放射線計測



NIRS 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

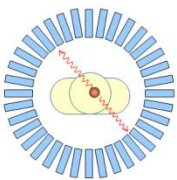
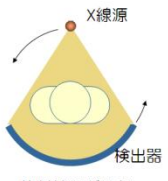
Positron: 陽電子

- 陽電子: +の電気をもつ電子 (電子の反粒子)
- 陽電子を放出する物質 (炭素, 酸素, フッ素などの同位体) を使う
 - 生体構成物質の可視化
 - 短寿命 (低被ばく, 微量イメージング)
- 必ず同時に正反対方向に2つの放射線が発生
 - 同時計数による放射線計測



NIRS 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

Emission: 放射

Emission (放射) 型	Transmission (透過) 型
	
放射線源が体内	放射線源が外部
PET	X線CT

NIRS 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

原理を簡単に説明します。ここでは問題を簡略化して、円筒形の亚克力を体だとしましょう。その中に 2 本の黒い筒が入っています。当然、体を切って中を見るわけにはいきませんから上にふたがしてあって、上から見たときに亚克力の円柱の中に何が入っているかはわからない、という問題設定です。

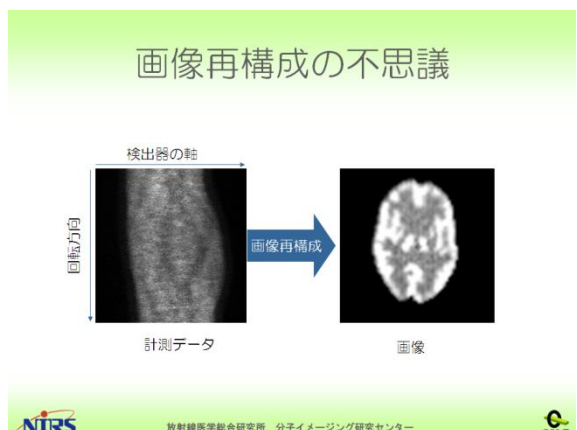
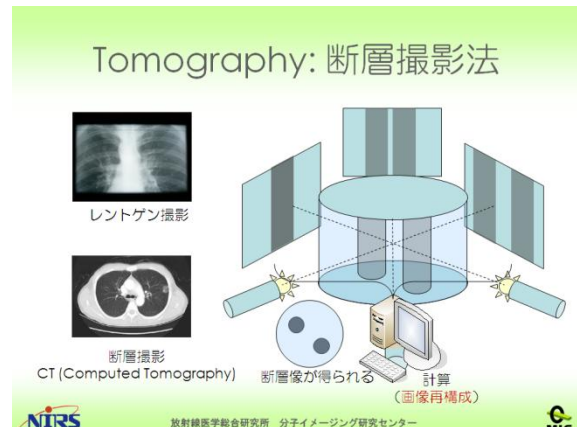
次に、X線を光で例えます。光を当てると影ができます。ちょうど二つの円柱が重なる方向から光を当てた場合、影が重なってしまい、何か柱みたいなのが 1 本あるなという情報しかわかりません。ポイントは、いろんな方向から同じことをやることです。次は左の方向から光を当てると、「あれ、1 本かと思った線が二つになった。あ、やっぱり 2 本なのだ」と。非常に大雑把な説明ですが、このようにして断層像をつくります。実際には、画像再構成という複雑なアルゴリズムを使って、大規模な連立一次方程式をコンピューターに解かせます。それで断層像として画像化できます。

私がこの研究分野に入ったのは、実は画像再構成法がきっかけです。もともと画像処理などの研究を行っていたのですが、最初に画像再構成を知ったとき、これはおもしろいなと思いました。ここに、二つの画像があります。右側は何となくわかるでしょうか？これは頭の断面です。それでは、左は何でしょうか？実は、左右の画像は、情報量的には同じものです。では左側のものは何かというと、実際に PET で得られる計測データです。左の画像だけでは、全く診断できませんよね。しかし画像再構成をすると、ちゃんと診断できるような断層画像になります。

ここまでをまとめます。Positron Emission Tomography は、陽電子を放出する特殊な薬を体の中に入れて、体の中の集まったところから放射される放射線を検出することで、脳や臓器の機能を画像にする断層撮影法です。

後半の話に入ります。「医療にもっと役立つ放射線」ということで、私たちが進めている未来の PET を目指した研究を三つ紹介します。

一つ目は脳をより細かく診断できる高分解能 PET、二つ目はより安心な低被ばく PET、三つ目が放射線がん治療をガイドするオープン PET (OpenPET) の話です。最初の高分解能 PET の



医療にもっと役立つ放射線 未来のPETをつくる研究

- ① 脳をより細かく診断できる**高分解能PET**
- ② より安心な**低被ばくPET**
- ③ 放射線がん治療をガイドする**オープンPET**

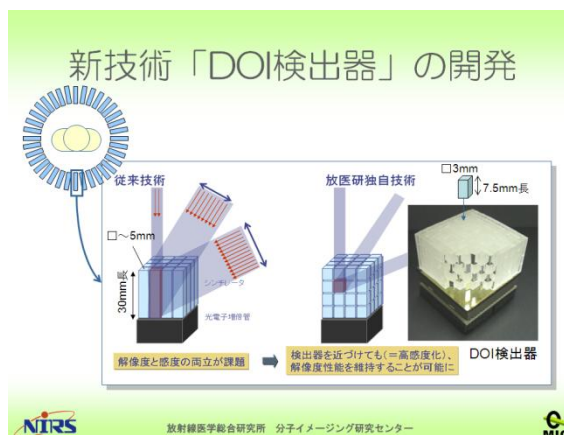
NIRS 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

話に行きます。脳はすごく細かい構造を持っているにもかかわらず、現状の PET 装置の分解能はそれを満たすレベルにまだ到達していません。

そこで私達は、高分解能化に向けた研究を行ってきましたが、ポイントは、やはり放射線を検出する検出器にあります。ということで、DOI 検出器という新型の検出器の開発に成功しました。PET は、患者さんを囲むように検出器が並んでいます。そのうちの一つを抜き出した模式図をお見せしています。先ほどお話ししたとおり、放射線は体を透過しやすいのですが、逆に、透過しやすいものを検出するというのは難しいです。ということで、2段階の方式で検出します。まず、シンチレーターと呼ばれる透明の無機結晶です。そこに蛍光体が入っており、放射線が入ると微弱な光に変換されます。次に光電子増倍管という特殊な真空管を使って、その光を電気信号に変換します。つまり、放射線を光に変換して、光から電子に変換します。ポイントはシンチレーターです。分解能を上げたいのですから、市販の装置はシンチレーターが約 5 ミリ角になっています。それに対して深さは、3 センチもあります。実は、このぐらい厚くしないと放射線が通過してしまい検出できないわけですが、この厚みが問題です。つまり真っすぐ放射線が入ってきたときは 5 ミリの分解能で検出できますが、これが斜めになってくるほど厚みによって分解能が劣化してしまいます。これが PET の分解能を上げられない原因の一つでありました。そこで私たちが開発した検出器では、多段化するようにしています。シンチレーターが多段化され、2 次元だけではなく、深さ方向にもどこで放射線がとまったかというのがわかる検出器の開発に成功しました。このときに、検出器としての分解能は細かく分かれたシンチレーターの大きさで決まります。この時点で我々は、2次元方向では 3 ミリの分解能、深さ方向には 7.5 ミリの分解能の達成に成功しています。

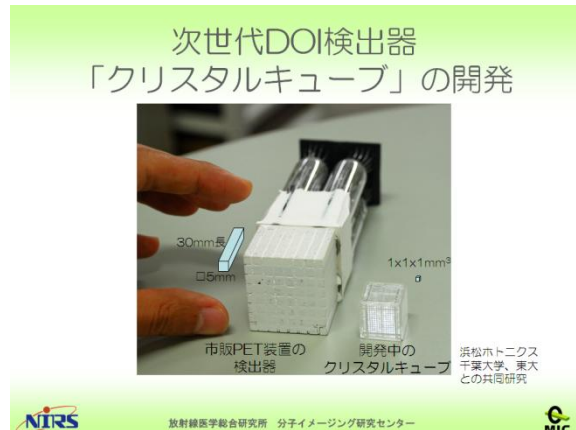
では、こういう検出器を使うと実際に PET の画像はどうなるのか、この検出器を手作りで 120 個作り、頭部用の小型の PET 装置を開発しました。この PET を jPET と呼んでいます。j はまさしく Japan の j です。日本のさまざまな研究機関、大学と連携をしてきました。具体的には浜松ホトニクス、日立化成工業、島津製作所、大学では千葉大、東工大、早稲田大、東京大との共同で開発をしています。これは脳を模擬した模型を実際に撮像したのですが、市販装置では分解能はよくても 5 ミリ、端に行くと 10 ミリぐらいに悪くなってしまうのが、この装置で撮るとほぼ画像の中で均一の 3 ミリの分解能を達成することができました。

さて、この jPET で実証された DOI 検出器がどのようになっているのか、いまある会社の中

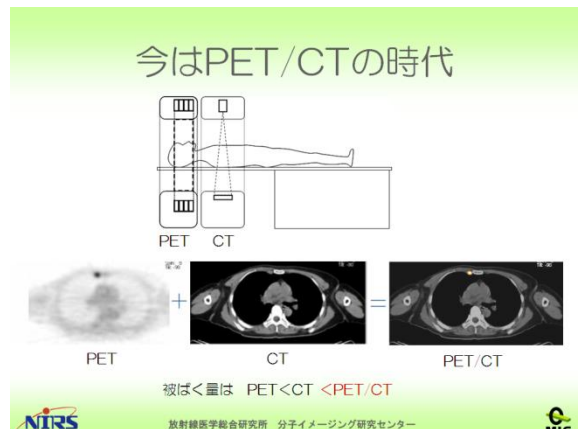


心に、新しい乳がん診断専用の PET 装置として実用化、製品化が進んでいます。

私どもは、もっと分解能を上げなければいけないだろうということで、次世代の DOI 検出器の開発に着手しています。その検出器をクリスタルキューブと名付けました。ちなみに、お見せしているのは、市販の PET 装置で実際に使われている検出器です (左)。ヘッド部分は白くなっていますが、削ると中は透明です。ここがシンチレーターで、その後ろに光電子増倍管が接続されています。シンチレーターのセルの大きさが、断面が 5 ミリで、深さが 3 センチもあります。これに対して、いま開発中のクリスタルキューブは 1 ミリ×1 ミリ×1 ミリです (右)。つまり断面も 1 ミリ角で、しかも深さ方向にも 1 ミリという、究極の PET 検出器の開発を進めております。



では、2 番目の「より安心な低被ばく PET」に行きます。今、PET 診断を受けようとする、ほぼ間違いなく PET-CT になります。PET-CT とは、PET と CT が並んでいて、患者さんを移動させることで擬似的に PET と CT を同時に撮ることができます。このスライドでは CT が先になっていますが、製品によってはこれが逆だったり、あるいは患者さんがとまっていて装置側が動いてきたり、さまざまなバリエーションがありますが、基本的には PET と CT が並んでいることです。



では、なぜ PET-CT の時代だろうか。これは先ほどご説明した胸部の PET の画像です。ここに腫瘍があるのはわかりましたが、ではどこにがんがあるのか、つまり肺の中なのか、胸膜なのか、実はこれだけだと診断ができません。その一方で、CT 画像はがんがどこにあるか分かり難いですが、逆に言うと細かい組織の構造まで非常によくわかります。ということであれば、PET と CT を重ねると、それぞれの欠点を補って診断能は上がるのではないかという単純な原理です。これで双方の画像を重ねることによって、がんの箇所を特定できるわけです。この組み合わせによって診断能が大きく上がりますので、PET-CT が爆発的に普及してきています。

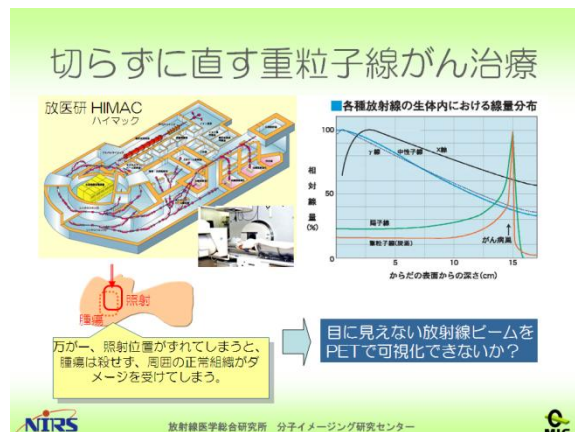
ひとつ残念なことは、PET よりも CT の方が被ばく量は多いことです。では、PET-CT はどうなのだろうと。Low-doseCT などとされていますが、CT の被ばく量を削減する技術開発は進んでいます。しかし、そうはいつでも CT の被ばく量を減らすにも限界があって、PET-CT だと、



PET+CT の被ばく量になってしまいます。注意して頂きたいことは、診断による被ばく量はそもそも健康影響に関わるレベルではありませんし、常に、検査を受ける患者さんの被ばくのリスクと検査による利益のバランスを見て、利益はるかに大きい場合のみしか検査をしません。とはいっても、やはり被ばく量は少ないほうがいいのではないかということで、より安心な低被ばく PET の研究も進めています。ポイントは PET-CT ではなく、被ばくが全くない MR と組み合わせようという PET/MR (PET-MRI) です。PET 自体の低被ばく化も進めることで、最終的には飛行機旅行、日本—アメリカ往復 1 回分ぐらいの、非常に低い被ばく量を目指しております。

最後に放射線がん治療をガイドするオープン PET についてご紹介します。これまでは診断の話をしてきましたが、ここではがん治療について紹介します。がん治療は、外科的治療、薬を使う化学的治療に加えて、放射線治療という選択肢があります。放射線治療は、切らずに外からがんに向けて放射線を当てることで、がんをやっつけようという考え方で、エックス線やガンマ線などが使われています。注意点もあります。この例は、体の表面から 15 センチの深さのところのがんがあったとして、ここにどれだけがん細胞をやっつけるエネルギーを与えられるかということグラフにしています。エックス線やガンマ線の場合は、がんへのエネルギーを高くしようとすると手前の部分がどうしても高くなってしまい、逆にここを抑えようとすると、がんを殺すための十分なエネルギーを与えることができない

という問題があります。それに対して、いま注目されているのは陽子線や重粒子線による治療です。粒子を加速させると放射線と似たような性質を持たせることができますのですが、それを使うと、粒子がとまる直前に大きなエネルギーを落とすという特性があります。深さも、粒子のスピードによって自在にコントロールすることができるわけです。そこで、放医研では重粒子がん治療を世界に先駆けて進めております。これは HIMAC



(ハイマック) と呼ばれている重粒子線がん治療装置です。炭素のイオンをシンクロトロンで光の速度に近いくらいまで加速させた後に、患者さんのがんに向けて照射します。

先ほど説明したとおり、粒子線ビームは非常にシャープな線量分布を持っておりますが、例えば、治療の計画を立てたときから何らかの理由で腫瘍の形が変わってしまうなど、実際に狙ったところがずれてしまうと問題です。あまりにも集中性が高いので、万が一、照射位置がずれてしまうと腫瘍を十分にやっつけることができず、かつ周りの正常組織が影響を受けてしまう可能性があるのです。ということで私たちは、目に見えない重粒子線の治療ビームを、何とか PET の方法で画像化できないかということを考えました。

そこで考えたのがオープン PET です。このように二つの検出器のリングを半分に分けて、あえてすき間をつくります。すき間があっても、物理的に空いている空間でさえも正しく画像化できるということがわかりました。これは私が 3 年前に考えた方法ですが、これを使えば、まさしく治療ビームをすき間から入れながら、PET 診断ができるのではないかと考えました。二つの目的

さて、最後のスライドでまとめたいと思います。タイトル「医療にもっと役立つ放射線 未来のPETをつくる研究」として、三つ紹介をしました。一つ目は、脳をより細かく診断できる高分解能PETを目指した研究です。具体的にはDOI検出器を開発して、その実証実験機としてjPETというものを開発しました。今これはマンモPETとして製品化が進められています。そして私たちは、次世代DOI検出器として、1ミリの分解能を目指したクリスタルキューブという検出器の開発を進めています。二つ目は、より安心な低被ばくPETです。これはまさしくPET-CTからPET/MR (PET-MRI) への変革であって、かつPET自体の感度を大幅に上げることで、50分の1以上の被ばく量の低減を目指しています。三つ目が、放射線がん治療をガイドするオープンPETです。これは世界初の開放型PETのアイデアを用いて、目指すところはまさしくがんを見ながら、さらには治療ビームも見ながら照射するという、安全・安心・確実な未来のがん治療です。

**医療にもっと役立つ放射線
未来のPETをつくる研究**

- ① 脳をより細かく診断できる**高分解能PET**
 - DOI検出器
 - 頭部用試作機jPET→マンモPETとして実用化へ
 - 1mm分解能を目指す次世代検出器クリスタルキューブ
- ② より安心な**低被ばくPET**
 - PET/CTからPET/MRIへ、さらにシエル型PETで高感度化
- ③ 放射線がん治療をガイドする**オープンPET**
 - 世界初の開放型PETのアイデア
 - がんを見ながら、さらに治療ビームを見ながら照射できる
安全・安心・確実な**未来の放射線がん治療**へ

NIRS 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター G-MIC

身体の機能をイメージングする分子プローブ




独立行政法人 放射線医学総合研究所
分子イメージング研究センター
分子認識研究プログラム プログラムリーダー
福村 利光

これから分子プローブの話をしていきます。私のグループでは、PET 検査に欠かすことのできない PET 用の分子プローブの開発と、それを臨床で患者さんに使うために日々製造する、という二つの仕事をしております。分子プローブというのは PET 検査を行う上では、これがないと PET 検査は全くできないという重要なものです。まず、分子プローブとは一体何でしょうか。プローブという言葉は、理化学辞典では、「奥まった所、隔たった所に用い、細部を非破壊的、遠隔的に観測する器具」と記載されています。これは超音波検査で使う超音波プローブの写真です。次に、「身体のくぼみや傷の深さ、方向を探るために用いる先の尖っていない棒状の器具のことを称する」とされています。また違う分野では、オシロスコープの電極や電圧などの測定に使うもの。ここに写真が載っていますが、これをはかりたいところに当てて、電圧などをはかります。この部分をプローブと呼んでいます。さらに、光や標識分子などを測定対象と相互作用させ、その結果得られる応答を情報として取り出すための方法、電磁波やブースター等があり、まさにこの最後の分類が分子プローブというものに当たるといえます。

分子プローブとは

プローブとは何でしょう

奥まった所、隔たった所に用い、細部を非破壊的、遠隔的に観測する器具。物質、電磁波などを称する。また、その概念をさすこともある。



身体のくぼみや傷の深さ、方向を探るために用いる先の尖っていない棒状の器具のことを称する。

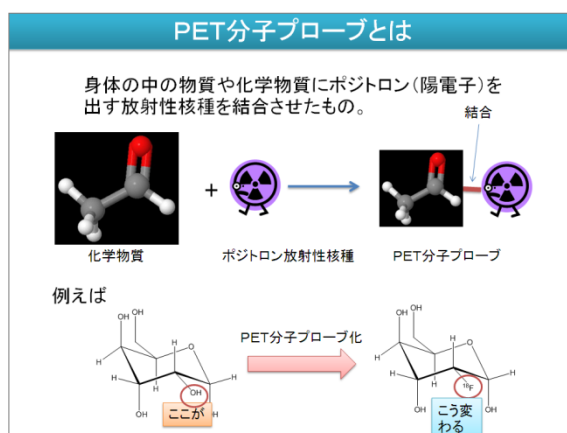
オシロスコープの電極や電圧など、種々の物理量を測定・検出するときに用いる探針。

惑星の大気中に突入して測定する探査機。

光や標識分子などを測定対象と相互作用させ、その結果得られる応答を情報として取り出すための方法、電磁波、物質など。

(理化学辞典より)

PET 用の分子プローブとはどんなものか。一言でいいますと、体の中の物質や化学物質にポジトロン（陽電子）を出す放射性核種を結合させたものです。これは単に混ぜたものということではなく化学結合で結合させたもので、こういったものを PET 分子プローブと言っています。例えばこれは有名な FDG という分子プローブです。もともとのグルコースは左の図のような形になっていますが、PET 分子プローブ化するためにフッ素 18 を入れると、右の図のように分子の形が変わります。



診断用に使われる放射性核種の特徴というものをここにまとめてみました。診断用に使用するアイソトープは半減期が非常に短いことが特徴です。また、エネルギーが比較的低いガンマ線を放出する放射性核種が主に使われます。次に、一般的に使われる薬の量、要するに物質の量が、放射能の割に非常に少ないという特徴があります。治療用の一般医薬品は大体ミリグラムのオーダーで使われますが、それに比べますとはるかに少ない量を使うために、薬理作用による副作用がない、すなわち人体への負担が少ないと言えます。さらに大きな特徴として、投与されたごく微量のアイソトープが病気の部位に特異的に集まる、あるいは集まらないという、こういう情報を放射線の信号として取り出して、それを絵にできる点です。つまり、CTやMRIと違って、PETでは代謝、臓器や組織の機能の状態についての情報を得ることができます。

ここでポジトロンというものがどういうものかを、もう一度簡単にご説明したいと思います。PETで使われるアイソトープは、 β^+ （ベータプラス）、陽電子と呼ばれている粒子を放出する核種を使います。ポジトロンというのは電子の反粒子の事です。したがって陽電子は、電子と逆の、プラスの電荷を持っています。これが飛んで電子と衝突し消滅するときに、511keV（キロエレクトロンボルト）の二つの光子を放出するという性質があります。

では、PET検査で使われるアイソトープはどのようなものでしょうか。PETで使われるアイソトープの主要なものを四つ挙げますと、フッ素18と炭素11で、半減期がそれぞれ110分と20分。そのほか、窒素13、酸素15という核種もあります。窒素13と酸素15は半減期が非常に短いので被ばくが少ないのですが、これを分子プローブとして形を変えるには少し時間が短過ぎるということで、比較的単純な化合物、例えば酸素であれば水とか O_2 ガスで使われております。これら核種の特徴としましては、半減期が非常に短い、比放射能、重さ当たりの放射能が非常に高い、炭素、酸素、窒素などは体をつくっている元素と同じ元素の放射性核種であるということが言えます。

診断用放射性核種の特徴

- **体内診断用**放射性医薬品に使用されるRIは、半減期(放射線の量が半分になる時間)が**短く**、比較的**エネルギーが低い**γ線を放出する。
 - 放射線の影響は胃のX線検査と同程度
- 一般的に使用される**くすりの量**が治療用の**一般医薬品と比べはるかに少ない**ため、**人体への負担が少ない**(非侵襲的検査)
- 投与された**微量のアイソトープ**が**病気の部位に特異的に集まる(或いは集まらない)状態**を、それらの部位から放出される放射線を検出することにより**画像**にできる。
 - 人体の形態的構造の変化を画像化する他の画像診断(CT、MRI)とは異なり、代謝など、臓器・組織の**機能の状態**について**情報**を得る

陽電子(ポジトロン)

PETに使われるラジオアイソトープ β^+ (陽電子) 放出核種

- 放射性同位元素の中には β^+ (陽電子)崩壊をするものがあります。
- 陽電子(ポジトロン)とは**電子の反粒子**です。陽電子は電子とは逆の正の電荷をもっています。
- 質量、電荷の絶対値などの物理量は電子と同じ。陽電子は電子と出会うと消滅する。陽電子と電子が消滅するとエネルギーと質量の関係式 $E=mc^2$ から、質量分に相当するエネルギーが光子(511keV)となって放出されます

ポール・エイドリアン・モーリス・ディラック(Paul Adrien Maurice Dirac) 初めて正電荷を持つ電子、いわゆる反電子の存在の仮説を立てた。

カール・デイヴィッド・アンダーソン(Carl David Anderson) 1936年に陽電子の発見でノーベル物理学賞を受賞

PETに使われるラジオアイソトープ

PETで使われるポジトロンを放出する主な核種と半減期		特徴
^{18}F (フッ素)	110分	1. 半減期が非常に短い 2. 比放射能(重さ当たりの放射能)が高い。 2. 炭素、酸素、窒素等の元素が使える。
^{11}C (炭素)	20分	
^{13}N (窒素)	10分	
^{15}O (酸素)	2分	

※半減期=放射能が半分に減る時間

ここで、比放射能が高いということを説明したいと思います。例えば炭素の同位元素で炭素 11 はポジトロン核種ですが、一方で炭素 14 という放射性同位元素があります。これらと比較すると、半減期が、炭素 14 は 5700 年弱、炭素 11 は 20 分ぐらいです。この二つの放射性核種について、同じ放射線を出す量を集めるとしたとき、炭素 11 は、半減期が長い炭素 14 に比べると量が約 1 億 7 千万分の 1 と非常に少なくなります。逆に言うと、半減期が長いものほど、重さが大きくなり、同じ放射線を出すためには大量の物質が要ると言えます。

また、酸素や窒素、炭素は、体にとって非常に重要な元素の放射性同位元素だということで、形を変えないで分子の骨格の中に組み込むことができます。自然のままの状態をはかるための分子プローブを作ることができますと言えます。

さて、これまで PET 核種の特徴を述べてきましたが、体を構成する元素と同じものであるということで、どんなものが PET 分子プローブの候補になるかを挙げてみました。まず、体の中で栄養がどのように消費されて、どう使われているのか、こういったものが見えるかもしれないということで、栄養素、炭水化物やタンパク質、それから脂肪、単糖類やアミノ酸、こういったものが分子プローブ化する候補として挙げられます。そのほか、体の中で重要な役割を担っているエストロゲンなどのホルモン、ビタミンも候補として挙げられるでしょう。また一方で、医薬品などの作用を知りたい場合には、医薬品を標識することもあります。これだけに限らず、その他、多くの化学物質を PET 分子プローブ化することが候補として挙げられますが、何でも放射能をつければ PET 分子プローブになるかということ、そうではなくて、有用な PET 分子プローブというものの開発はかなり難しい作業になります。

ではどのような機能が PET を用いて画像化できるのでしょうか。まず、細胞の活動状態を見ることができます。エネルギーの使い方、糖や脂肪酸を反映したり、体をつくるためのアミノ酸がどのように取り込まれていくのか、といったアミノ酸の取り込み等を見ることができます。また、細胞が分裂するときの増殖能、DNA を新しく作ってどんどん細胞分裂していく、こういった

ここでは、比放射能が高いということ、また、炭素 11 は、炭素 14 と同じ放射能を持つとき、1/170,000,000しか存在しないという点も、重要なポイントです。

高比放射能であることの利点

- 薬理作用等が出現しない極少量でも、検査に利用できる十分な量の放射能になる

核種	半減期	理論比放射能 (GBq/ μ mol)
^3H	12.33 y	1.1
^{14}C	5730 y	0.0023
^{11}C	20.4 m	340,000
^{15}N	10.0 m	700,000
^{18}O	122 sec	3,400,000
^{18}F	109.7 m	63,000

C-11は、C-14と同じ放射能を持つとき、1/170,000,000しか存在しない

生命の元素

- 生物にとって重要な様々なものへ放射性核種を導入(標識)することができる。
- 形が変わらない。

PET分子プローブの候補

三大栄養素

炭水化物 たんぱく質 脂肪

糖 アミノ酸

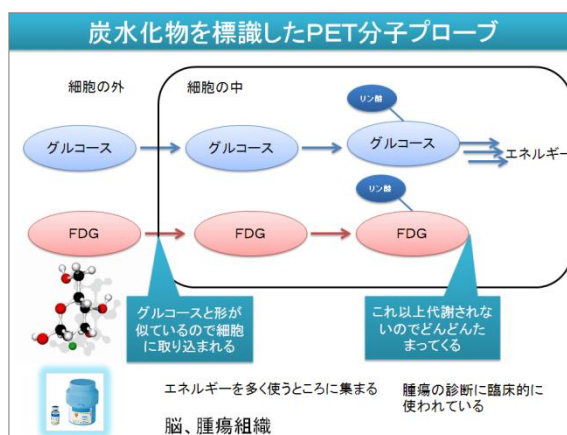
ホルモン ビタミン

医薬品

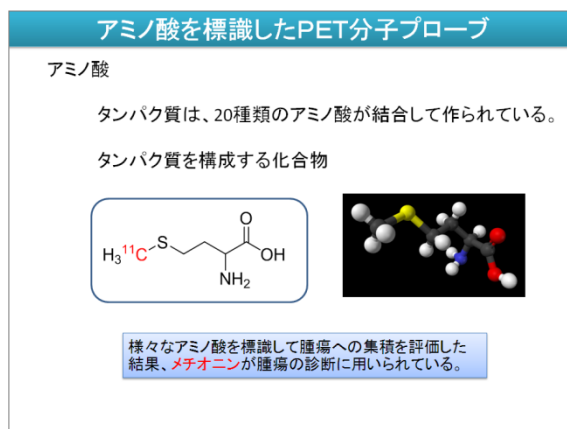
医薬品 その他無数の化学物質(理屈の上では)

た細胞分裂の能力を見ることもできます。さらに、酵素の活性や神経受容体などの状態、異常な物質の蓄積、あるいは薬の体の中での動きといったものも見るすることができます。

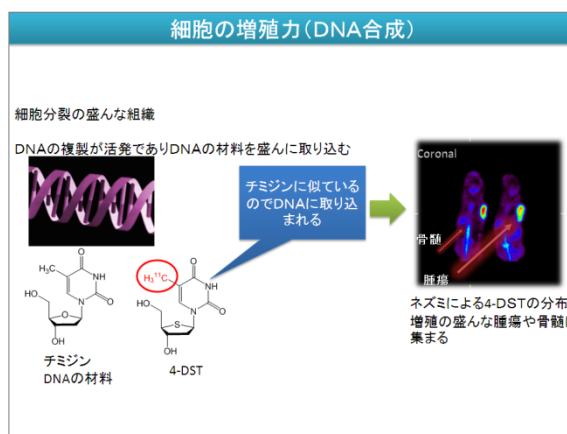
炭水化物を標識したPET分子プローブを例にあげます。一番有名なFDGは、グルコースと似たものをPET分子プローブ化したもので、グルコースと形が似ているので、グルコースを要求する細胞の中にどんどん入って行きます。しかし、グルコースとは本質的に形が少し違うので、代謝を受けた後に細胞内で止まってしまいこれ以上代謝されない状態になってしまいます。細胞内にどんどんFDGが入ってきてたまっていくということで、エネルギーを多く使うところにFDGが集まります。すなわちこれを用いて、脳や腫瘍組織などの、グルコースエネルギーを多く要求する組織をイメージングすることができます。このFDGは、現在、腫瘍の診断において臨床的に最も広く使われている薬です。



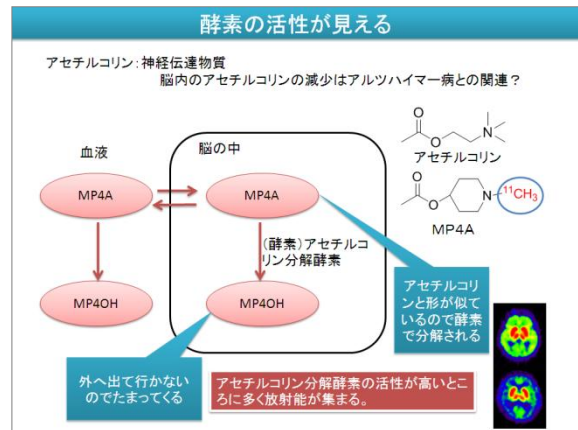
次に、アミノ酸を標識したプローブを紹介します。アミノ酸も、タンパク質を体の中でつくるという上では非常に重要なプローブ化の候補化合物です。PET研究が始まったころに実にさまざまなアミノ酸を標識したのですが、色々評価した結果、メチオニンという化合物ががんを見るのに一番よいということで、現在、臨床的によく使われているのが、炭素 11 で標識したメチオニンという化合物です。



また一方で、細胞の増殖力、DNAの合成を見たい場合には、DNAの材料を標識して、動態を見れば良いわけです。DNAの材料の一つとしてチミジンというのがあります。ここに炭素 11 を入れ、また一工夫をして酸素を硫黄に変えると、この化合物はチミジンに似ているのでDNAに取り込まれます。右の図はネズミで調べた結果ですが、骨髄や腫瘍部などの細胞のDNAの合成が盛んなところにPET分子プローブが集まるということがわかりました。余談ですが、この薬をつくるために、ノーベル賞を受賞された日本の先生方が開発したクロスカップリングという反応が使われています。日本のすぐれたケミストリーの力もPETのプローブを開発する上で非常に役立っていると言えます。



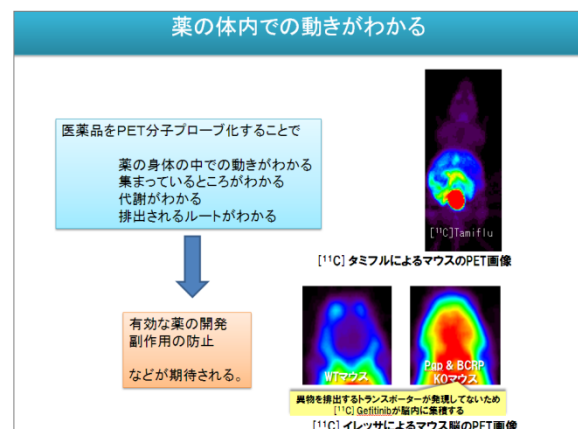
次に、体の中の酵素の活性を見たいという話です。先ほどの講演でアセチルコリンの話、MP4A という化合物の絵が紹介されましたが、MP4A は右の図のような形をしています。青丸で囲んだ部位が炭素 11 の PET 核種で標識されています。化合物の構造的にはアセチルコリンと非常に似ています。一般の方がごらんになると、あまり似てないのではないと思われるかもしれませんが、ここで重要なのは、



酵素と酵素の距離と室素の距離です。MP4A を投与すると、血液の中に MP4A が入り、アセチルコリンエステラーゼで代謝される部分もありますが一方で、脳の中を自由に入出力できます。脳細胞の中で MP4A がアセチルコリンを分解する酵素で分解されると、アセチル基が外れ、この代謝されたものは水に非常に溶けやすくなって、脳細胞の中から出ていけなくなります。したがって、MP4A はアセチルコリンの分解力が高いところにどんどん集まります。アセチルコリンの分解酵素の少ないところでは、分解されずに脳の外側に行ってしまう。これを利用して、酵素の活性を見ることができます。メタボリックトラップといいますが、要するに酵素の作用を受けて形が変わって、そこにとどまる、こういった原理が PET 分子プローブの開発で使われています。

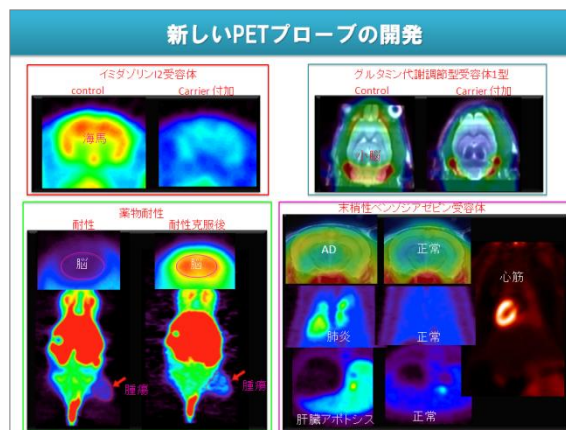
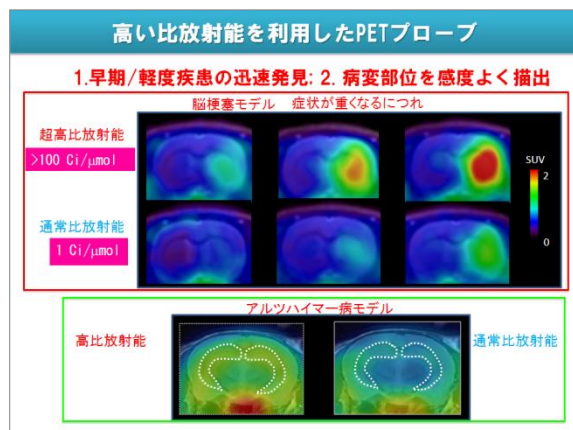
さらに、異常な物質の蓄積を見る分子プローブというものもあります。アミロイドβタンパク質が脳に蓄積することがアルツハイマー病の原因ではないかと言われています。Aβタンパク質は、ぐしゃぐしゃになったタンパク質です。ぐしゃぐしゃになると、タンパク質がシート状に並んだβシートという構造をつくるのですが、その平面のすき間に色素が入ります。そこで、研究者は変性したタンパク質の中に入りやすい色素を色々探しました。チオフラビンも候補でしたし、コンゴレッドも候補でした。さらに色々試したところ、PIB という物質がよろしいという結果になりました。そこでこれを PET 分子プローブ化して、現在、アルツハイマーの患者さんなどを対象に、アミロイドの蓄積ぐあいを検査する研究がなされています。これは現在、研究進行中ですから、PIB の有効性が検証されるにはまだ時間がかかると思います。ちなみに、PIB という物質は、もともと蛍光色素です。ですから顕微鏡でも見やすいし、ルシフェリンという、蛍の発光する原因となる物質ともやや形が似た分子です。

次に、体の中での薬の動きを見る話です。これは何かの機能を見るという話とは少し違います。医薬品にポジロン核種を入れると、その医薬品そのものの体の中での動きを調べることができます。医薬品を PET 分子プローブ化することでわかることは、まず薬の体の中での動き



です。次に、どこに集まっているかがわかる。さらに代謝の動態がわかってくる。さらに、排出されるルートがわかってくる。こういう情報を得て、有効な薬の開発や副作用の防止に PET 分子イメージング技術を使おうという動きも最近あります。

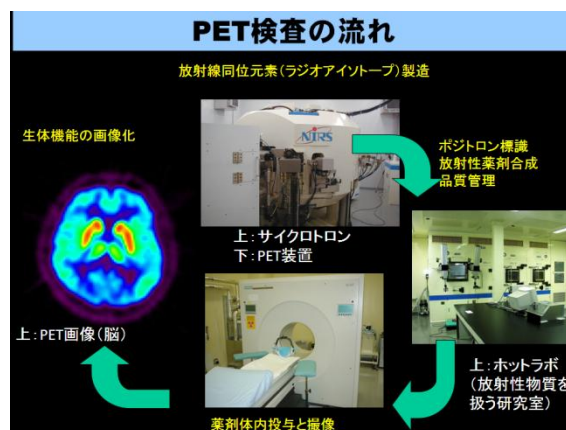
さて、高い比放射能を使う、要するに物質の量が非常に少ないことを利用すると、普通の検査ではわからない、ごく初期や軽い症状の障害でもイメージ化することができます。私たちの研究プログラムでは、このような高い比放射能を持つ特性を生かした分子プローブの開発も行っています。



さらにこれまで知られているターゲットを見る、調査するだけではなくて、これまで知られていないレセプターの情報、あるいは薬物耐性や、これまでに知られてないターゲットを調べるための分子プローブの開発も行っています。

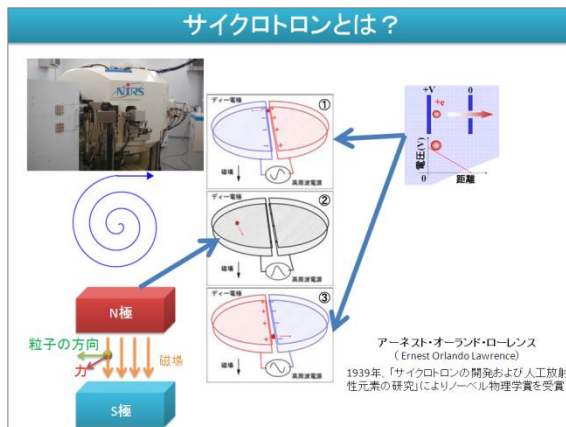
最後に PET 分子プローブを実際にどのように作って、使っているのかを少しだけご紹介します。このスライドには PET 検査の流れを書いてあります。最初に、放射性同位元素をつくる。次にポジトロン標識して、PET 分子プローブを合成して、それを品質検査する。それを使って PET 検査を行い、最終的に画像を得ることができるという流れになります。PET で使う放射性核種は半減期が非常に短く、長くてもフッ素 18 で 2 時間ぐらいです。2 時間ぐらいの半減期になると、つくった放射性核種をどこから貰ってくることも少しは可能になりますが、半減期が 20 分である炭素だと、よそからもらってそれを薬にするということはまず不可能です。

従って、PET 分子イメージングをしたいという機関が、自分たちが使う場所で放射性核種を作り、それを分子プローブの形に変える、さらに作ったものの品質をチェックする、こういっ

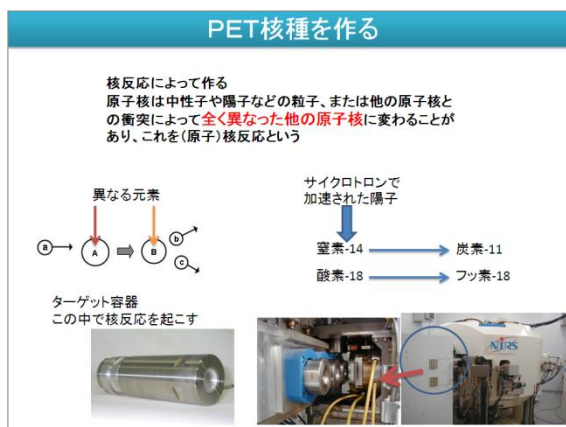


た一連の流れを自分のところで行なう必要があります。普通の研究用アイソトープのように、どこかから買ってこることがほぼできず、PET 分子プローブを自分のところで作る技術が必要になってくるわけです。

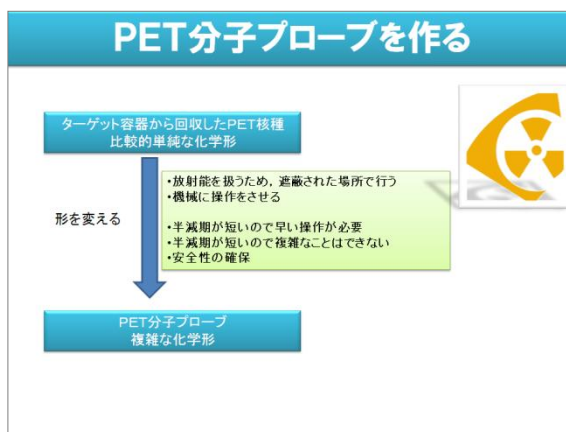
分子プローブを作るときは、まず核種を作る話からスタートしないといけません。核種を作るときは、サイクロトロンと呼ばれる機械を使います。これは青の部分と赤の部分が電極で、このプラスとマイナスのところに電荷を持った粒子が置かれると、電圧によって片方に引かれて加速されます。一方で、ディー (Dee) という電極の中で上と下に磁石を置いておくと、粒子の方向と力で、置かれた粒子が円を描くように回転します。プラスとマイナスのところを非常に早い周期で、プラス、マイナス、プラス、マイナスと入れかえる。すると、プラス、マイナスの間に飛ぶときに個々の粒子が加速されて、どんどんエネルギーが高くなって、だんだん軌道が広がっていきます。最後に加速した粒子を外側に取り出します。



加速した粒子を用いて、これをターゲットに当てて核反応を起こさせて PET 核種をつくるわけです。サイクロトロンで加速された陽子を窒素 14 や酸素 18 などに当てることによって元素が変わって、炭素 11 やフッ素 18 の PET 核種というものをつくることができます。実際は、スライド左下の図のような金属製の容器の中に窒素ガスを詰め込んで、サイクロトロンのところにセットアップして、これに粒子を打ち込んで中で核反応を起こさせます。



PET 核種を作った後に、今度はさらに、これを薬の形に変えます。すなわち、化学形を変える必要があるわけです。最初は比較的に単純な化学形から作られるのですが、もちろん放射線を出しますので、これを作るためには放射線が遮閉された場所でやらないといけません。そうしないと、作業する人が被ばくしてしまいます。そのために、人間にかわって、機械にこの操作を行わせる必要があります。一方、半減期が非常に短いので、なるべく手早く作らないといけません。また、半減期の制限がありますので、それほど複雑なことができるわけではあり



ません。また、作業している人の安全性や、これを使って検査を受ける人たちの安全性というものも確保しなければなりません。

これは、放医研で PET 分子プローブを作っている設備の紹介です。中はクリーンルームになっており、作業する人は無塵衣に着がえます。このような環境で、ホットセルと呼ばれる鉛でできた箱の中に合成装置を置いて、外側から遠隔的にコンピューターで動かしながら PET 薬剤を合成します。中で働く人は無塵衣を着て、マスクと手袋をして作業しています。



これは FDG という PET 分子プローブの合成装置の写真です。このような装置を使って毎日、人の手によらず、人が被ばくしないように遠隔的に薬を作っています。



PET分子プローブの製造・品質管理 -品質・安全性試験-		
製造薬剤 日常検査 投与前 性状 pH 容量 放射能量 放射化学的純度 比放射能 前駆体、不純物混入量 投与後 エンドキシン 無菌	定期的 ・定期的な検証 (装置毎、製法毎/半年) ・長期休業後 (装置: 1ヶ月、薬剤: 1年) γ線スペクトル 半減期 光学純度 浸透圧 残留有機溶媒 安定性試験 新規/製法変更時 ・連続3ロット試験 安全性試験 単回投与急性毒性試験 被ばく量の推定	原材料 前駆体 ・納入毎、ロット毎 ・有効期限経過後 性状、融点 確認試験 ・ ¹ H-NMR、高分解能MS、 保持時間(LC) 純度試験 LC/UV、LC/MS その他の原料・資材 ・納入毎、ロット毎 試験成績書で代用 (製造メーカー) 外観検査

最後に、作った分子プローブが十分に安全なものかということをチェックするために、pH や放射能量、純度あるいは不純なものが入っていないか、このような項目を事前に検査して PET 検査に供給しております。

最後のまとめになります。PET 分子プローブというのは、機能を持った化学物質に、寿命の短いポジトロン核種が付いたものです。しかし、何でも標識すれば分子プローブになるというわけではなく、どのような機能をはかりたいかというターゲットを絞って、それに合わせて分子を設計して標識していく必要があります。分子プローブを使うことにより、放射能の集まりぐあいで体の機能を測定することができます。しかし、真にはかりたいものがはかれる分子プローブの開発は、実際にはなかなか難しいです。最後に、PET の分子プローブを使いたいときは、半減期が非常に短いので、自分のところで自家製造しないと行けない、他から貰うことはなかなか難しいということが言えます。以上です。

放射線被ばくと医学利用

独立行政法人 放射線医学総合研究所 理事
緊急被ばく医療研究センター 前センター長
明石 真言

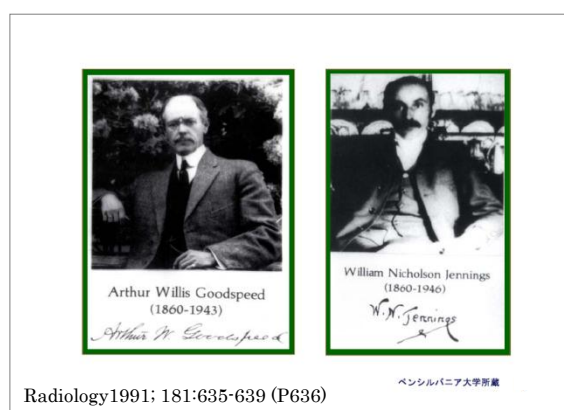


これまでの講演者は PET に関する、非常にアカデミックなお話をされていたと思います。私は今回、放射線の被ばくと医学利用についてお話をさせていただきたいと思っております。今年の3月までは、私どもはどちらかというと放射線被ばくをするとどうなるのか、被ばくをしたときにどんな対応が必要なのかということを中心に考え活動を行ってまいりました。今まで聞かされてきたお話とは、物の見方がかなり違うと思いますが、このような見方もあるのだということと、3月11日の福島原子力発電所の事故について、少しでも触れさせていただきたいと考えております。

まず、このスライドを見ていただきたいのですが、このスライドは何なのかということです。見てわかりますとおり、丸いものが映っています（画像下）。この写真が撮られたのは1890年です。この写真は黒く反転してあるのですが、何の写真かという、1890年にエックス線が既に出ていた、存在していたという証拠の写真でございます。

次のスライドでお示しする2人のアメリカの研究者は、蛍光灯とは違うのですが、クルックス管という管を使って写真を撮ろうという実験をしていました。先ほどお示したスライドは実はフィルムの感光紙です。もちろんそれは遮光のために紙で覆ってありました。そこにコインが置いてあったのです。そのフィルムを現像してみたら何か丸いものが写っている。1890年にこのような写真が撮られました。この2人は当時、なぜこのように人工的な丸いものが写っているのかということが、全くわからなかったわけです。

ところが、1895年に、有名なレントゲン博士がエックス線というものを論文で報告しました。この2人のアメリカ人はこの論文を見て、5年前に自分たちが見たものは、フィルムに写っているコインではなかったのかということに気がついたわけです。そのときにもう一回、2人は遮光



したフィルムの上にコインを置いて同じことをやってみました。すると、やはり丸いコインの形がフィルムに写るということを確認して、「自分たちが見ていたのはこういう放射線だったのだ」ということに気がついたという事実があります。当然このような大きな発見があるときにはだれが先に見つけた、だれが報告をしたという議論が今も昔も全く変わらず生じます。しかし彼らは「自分たちはその事実を報告できなかった、つまり実体をとらえることができなかった」ということを悔しがったという話で、報告は自分たちではなかったことを認めているということです。この話はペンシルバニア大学に行きますときちゃんと残されているそうです。

さて、なぜこのような話をするかといいますと、1890年以降、エックス線が報告されるまでに既に放射線に被ばくをしてしまっている人が居たのだということになるわけです。また、この人たちが捉えた丸いコインの写真から、放射線というのはそのころから存在していたという事実がわかったわけです。これが1890年、米国における初めての放射線の検出です。1895年にレントゲンが論文を出しています。1896年にウラン鉱石の発見という有名な事実があるのですが、実際はエックス線の論文からほんの2カ月しかたっていないのです。事実関係としてはこのようなウラン鉱があるというのはエックス線の発見とほぼ同時期であります。ただ、不幸なことにこの2年後にキュリー夫妻によってラジウムが発見されるまでほとんど信用されておらず、うわさのような情報でしか伝わっていなかったというのも事実です。レントゲンは非常に有名になっていますが、この陰にそのような発見が隠れていた、つまりこのころから被ばくはもう始まっていたということは、おわかりいただけると思います。

これは有名なレントゲン博物館に飾られている写真であります。レントゲン、エックス線、放射線の透過性というものを示した、初めての生体の画像ではないかと考えられています。はっきりと骨が見えており、医学分野では恐らく第一歩、二歩にもなっている放射線利用ではないかと思えます。

ベクレルとキュリーが放射能、いわゆるradioactivity、天然の放射性物質を発見したという事実は先ほど紹介したとおりです。一方、1896年、レントゲンの発見から1年後、放射性物質が発見された同じ年には、高線量のエック

放射線被ばくの歴史 (1)

1890年	米国における初めての放射線の検出 グッドスピード ジェニングス
1895年 (11月8日)	X線に関する論文を発表 レントゲン
1896年 (2ヶ月後)	ウラン鉱石の発見(一般に伝えられる) ベクレル - 2年後のキュリー夫妻によるラジウムの発見まで注目されず

初めてのX線による生体の画像



1896年1月
(レントゲン博物館蔵、
ヴルツブルグ、ドイツ)

放射線被ばくの歴史 (2)

1896年	高線量X線による脱毛 ダニエル ポケットの放射性物質により腹部皮膚の発赤 ベクレル X線管球に1日30分、数日 被ばくて、痛み、腫脹、発赤、水疱、硬化
1897年	放射線皮膚障害を報告 トムソン キュリー

多くの物理学者は、否定的

ス線によって脱毛が起きるのだということがダニエルという人によって報告をされています。ベクレル自身も自分のズボンのポケットに放射性物質を入れておくとおなかが赤くなる、つまり皮膚に発赤が起きる、ということを報告しています。これは今では放射線の皮膚障害という現象で有名な事実ですが、その頃、既に発見されています。つまり放射線の歴史と被ばくの歴史というのはほとんど並行して走っているという事実がおわかりいただけだと思います。もう少し定量的なことを調べた方もおりました。エックス線の管球で1日30分、数日間それを繰り返すと被ばくで痛みが起きたり、皮膚がはれたり、赤くなったり、水疱が生じたり、まさに放射線の典型的な皮膚障害が起こることが報告されています。エックス線が発見されてから1年も経つか、経たないうちにこのような障害が発見されています。1897年にはキュリーが放射線の皮膚障害を報告しています。放射線が発見されたと同時に放射線によって障害が起きるのだということは、非常に早いうちから報告されています。ところが、こういう障害について多くの物理学者は否定的な見解を示していました。実体のないものからこのような障害が起きるはずはない、と考えられていました。例えば放射線によって白内障が起きるといのは皆さん多くの方がご存じだと思いますが、それも最初は否定されていました。

1900年から1905年ぐらいにかけても、医学関係者の一部の方は頻繁に、そして過度にエックス線に被ばくすると、皮膚にやけどが起きるという事実を認識していました。1900年ごろから障害を防ぐためには被ばくの時間や頻度の減少が不可欠であるという認識が少しずつ出ていきました。そのため1900年頃には、エックス線にフィルターをかけるとか、いわゆる増感紙（intensifying screen）を使うことで少しでも

放射線被ばくの歴史 (3)	
1900年	医学関係者 「頻回か過度」X線被ばくで、皮膚に熱傷 「被ばく時間や頻度の減少」は重要と認識 → X線にフィルターを使用(1900年以前から提唱) 増感紙の使用
1905年 まで	1920, 30, 40年代にでさえ、X線装置には認識不足 常に放射線を出すラジウムは高価 比較的良好管理

余分な放射線被ばくは減らせるのではないかという動きが、既に始まっています。つまり放射線防護という概念は出ていませんが、放射線防護のはしりの研究、認識というものが既に出ていたと言えます。ところが、1905年ぐらい、1920年、1930年、1940年になってさえもエックス線による障害はそこまで認識されていなかったため、手に被ばくの障害が出てくるという方はたくさんいました。なお、エックス線の装置には皆さん普通に手を入れて、やけどをするようなことが起きていたのですが、ラジウムについては、そういう障害があまり起きていませんでした。それはラジウムの値段が高かったために、どうも金庫の中など大切なところに保管をされていたからのようです。ですからラジウムによって皮膚に障害が起きるといのは、一部では知られていましたが、圧倒的にエックス線の装置のほうが、障害が多かったという事実があります。

こういう事実について現在アメリカの Health Physics Society (保健物理学会) という機関がひもといています。学会自体が、一体いつごろから放射線について防護と利用の闘いが起きてきたのかという調査に取り組んでいます。1900年代以降は放射線による皮膚がんであるとか、放射線によって白血病が出てくるのではないか、それから1920年代になって有名なラジウムの絵の具による上顎の骨のがんが明らかになっています。当時文字盤を光らせるためにラジウムを塗っていました。そのペイントを塗るだけの筆先をそろえるために口でなめたために、あごや上顎の骨にがんができたとのこと。私がこの研究所に来た20年少し前には、トロトラストという、トリウムを含む造影剤がありました。特に2次大戦で負傷した人たちに対して、血管造影のために多く使われていました。このために、今でいうMDS(骨髄異形成症候群)ですが、白血病に移行することもある前白血病と言われていた疾患が多く出てきました。それから肝臓がんでも特に血管系の腫瘍が多く出てきました。1940年代になると放射線科医に白血病が出てきました。もちろん今は放射線の先生がこのような被ばくをするということはないのですが、こういう時代もあったというのが、歴史をひもといてみるとわかってきます。

放射線被ばくの歴史 (4)	
1902年	放射線による皮膚がんの報告
1901年	放射線による白血病の記載
1920年代	ラジウム絵具による骨がん
1930年代	トトラスト投与による白血病と肝臓がん
1940年代	放射線科医の白血病

先ほど、放射線防護という考えが1900年代になって少しずつ芽生えてきたという話をしました。1895年から1905年の間ですが、放射線防護という考えが出てきたときは、障害が起きるということがわかってきました。そこで簡単に被ばくを減らそうとするための努力、先ほど話しましたintensifying screenや、フィルターが使われるようになりました。これがいわゆる放射線防護のはしりの時代になります。1905年以降

放射線防護の時代変遷	
●	パイオニア時代 Pioneer Era (1895-1905) 障害が起きることを認識 被ばくを減らすために比較的単純な手段が考案
●	休止時代 Dormant Era (1905-1925) 応用が最大の関心事 技術、生物学においても知識に進歩 後の放射線防護に大きく影響
●	発展の時代 Era of Progress (1925-1945) 放射線防護が科学として発達 マンハッタン地区において保健物理学が発祥

降になって今度は放射線利用の高度成長期に入って、放射線の応用がとても注目され、便利だからどんどん使おうという応用が最大の関心事になってきました。特に技術的、それに生物学的な領域においても色々な知識が出てくるようになりました。そのため放射線防護は休止時代を迎え、色々なことが起きてしまいました。それが後の放射線防護に大きな影響を与えております。一方、1920年代以降になってから、再び放射線防護が学問として発達をしてきました。少し残念なことに、この保健物理学つまり放射線防護という学問が発達してきたのは、第二次世界大戦中の原子爆弾開発・製造のためのマンハッタン計画になります。マンハッタン計画のもとになった計画の中から発展してきたという多少暗い歴史があります。いずれにしても我々は非常に便利であるから放射線を使っているのですが、放射線防護という考えは非常に重要であり、しかも放射線の防護と利用とはかなり長い間、闘いを続けてきたというのが現状であります。

1907年、このころにはアメリカのエックス線の管球をつくっていた人が、自分はあまり放射線を浴びたくないという考えから、いわゆるエックス線フィルムを写真の乾板に入れ自分のポケットに常に忍ばせていて、自分にどれくらい放射線が当たっているのかというのを見ていました。これがフィルムバッジのはしりになったわけですが、この方はこういうことをきちんとするようになったころには既になんになんて、早く亡くなってしまったという歴史もあります。

先ほどお話ししましたように、放射線の利用というのは、放射線利用による利益と、障害・被ばく線量の低減化との戦いでした。今では便利であるから放射線を使う、そのかわり放射線の被ばくの線量を減らす、それから余計な放射線は浴びないというような考え方、放射線防護の発達が定着してきました。そして技術、知識もかなり進歩してきました。ただ残念なことに、一般の方々には放射線について必ずしも十分な理解が得られていません。実は一般の方々どころか、我々医療側、放射線を使っている人間でも、必ずしも放射線の影響等を理解してこなかったというのも事実です。これは私も利用側としては、大きく反省しなければいけないと思っています。

話はここで変わりますが、昔パラケルススという方がおりました。この人はルネサンス初期のスイスの医師であり錬金術師、金属を扱う人でした。世の中には毒でないものはない、と言っております。あるものが毒になるか薬になるかというのは、その量によるものなのだ。これは毒物学では非常に有名な話で、どんなものでもそうです。放射線もそうですし、放射線ばかりではなくてナトリウムなども代表的な例です。ナトリウムを大量にとれば血圧が高くなります。ですがナトリウムがない人間の食生活、塩分のないものは恐らく食欲が進まないと思われま

す。まさにこういう事実は薬ばかりではなくて、放射線にも当てはまる話、考え方ではないかと思っています。

フィルムバッジの概念

ウエグナー

(Rome Vernon Wagner)

X線管球製造者

1907年 10月

アメリカレントゲン学会

個人の被ばくを知るために、写真乾板を自分のポケットに

1908年(6か月後)に死亡(すでにがん)

放射線の歴史

**放射線利用による利益と
障害・被ばく線量の低減化との戦い**

- 放射線防護の概念の発達・定着
- 技術・知識の進歩
- 一般の理解度は?!

パラケルスス (1493-1541)

ルネサンス初期のスイスの医師であり錬金術師

『この世に毒でないものはない。
あるものが毒になるか薬になるかは
その用いる量による。』

皆さん、この構造をご存じの方はいらっしゃるでしょうか。私は全く構造が苦手なのであまりよくわかりませんが、性質はわかります。睡眠作用があつて、構造体によっては催奇形性がある物質、サリドマイドです。サリドマイドは1950年代に旧西ドイツで睡眠薬として発売されました。その後、60年代に日本に入ってきて鎮静剤として、特に妊婦さんのつわりにも使われるようになりました。しかし、これを妊娠初期の女性が服用することによって、新生児の四肢に奇形が出てきてしまったという事実もあり、発売は一旦中止になっております。ところが、1998年にアメリカのFDAが、このサリドマイドをハンセン病の治療に使うことを承認し、それから我が国でも抵抗性の多発性骨髄腫にサリドマイドが使われるようになってきた、このような使い方もあるわけです。もともと非常に暗い歴史を持ったものが使い方によってはいいこともあるのだという、これも先ほどの毒物の使い方、使い過ぎないこと、量によって色々良いこともあるのだということの一例であります。

もう一例をお示しさせていただこうと思えます。これは古い例で1955年6月ごろです。主に西日本を中心として、とある会社のミルクの中にヒ素が含まれてしまった。多くの死者も出たし、中毒の人も出てしまったということをご記憶の方もあると思います。これが森永ヒ素ミルクの中毒事件です。ところが、このヒ素は、10年弱前に白血病の治療薬として厚生労働省から承認をされています。これも使い方によっては良いこともあるという一例です。

このように、我々は今まで放射線を使ってきましたが、放射線を使うためにはきちんと使い方をわきまえないといけないし、またうまく使えば医学的にも応用できる、色々な良い点があるというお話でした。

サリドマイド

サリドマイド

一般名: 3-(N-フルタルイミド)グルタルイミド 2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindole-1,3-dione

構造: $C_{13}H_{10}N_2O_4$

経緯: 1950年代に旧西ドイツで睡眠剤として発売
 日本で1960年代に販売が開始
 鎮静剤として妊婦の"つわり"にも使用
 妊娠初期の女性が服用により、新生児に四肢奇形
 → 発売が中止

- 1998年米国はFDAはハンセン病を適応症に承認
- TNF α の阻害作用(抗炎症作用)や血管新生抑制作用
- 2008年10月16日 多発性骨髄腫にわが国で承認

ヒ素 (As)

- 原子量75
- それ自体にはほとんど毒性はない
- 化合物特に3価のものには強い毒性
- 亜砒酸製剤が、04年10月に白血病治療薬として厚生省より承認
 - 三酸化ヒ素(亜砒酸、化学式As $_2$ O $_3$)の0.1%溶液
 - 適用は再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病

さて、今から少し放射線の医学利用についてご説明させていただきたいと思えます。放射線の医学利用というのは診断と治療、つまり「診療」に多く使われているわけです。今回の福島の事故で飛んできた放射線に被ばくをすることと、医療で放射線に被ばくをすることでは、体への影響というカテゴリーではほとんど変わりません。ところが、医療被ばくではきちんと被ばくのリスクを考えて、どこにメリットがある

のかということと天秤にかけて使います。つまりきちんと制御された放射線であるというのが原則的な考え方です。これを逸脱してしまうと事故へつながることになってしまいます。被ばく医療と放射線事故という切り口で考えると、事故の定義というのはフランスではこういう考え方が出ています。要するに自分の意思に反する被ばくであるということが事故の必要条件ですし、結果として何らかの障害が出る可能性、もしくは障害が出てくるとというのが放射線の被ばく事故の定義です。一方、医学利用についてはきちんとリスクを考えるわけです。もちろん意思に反した被ばくということではありません。診断治療の目的を果たすためにきちんと必要な線量を考えて、得られる利益と放射線被ばくによって失うものを天秤にかけるというのが原則です。

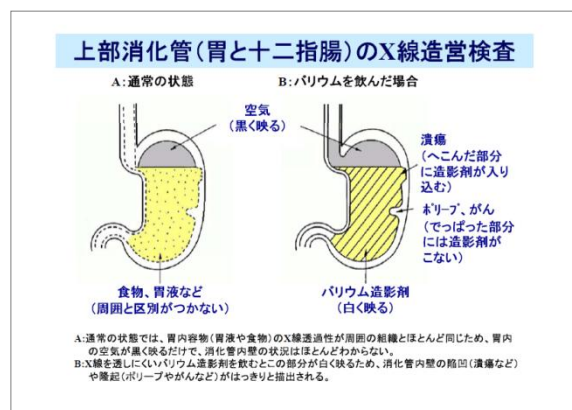
皆さんご存じのように、放射線診断は古くからエックス線診断が行われ、先ほどお示したように1800年代後半には手の写真が撮られています。単純撮影から始まって、バリウム撮影、CT、それから今日、皆さんがお聞きになったPETをはじめとした核医学系の診断等にもかなり多く使われてきています。

日本で先駆けた上部消化管撮影、いわゆる胃の造影技術というのは世界に冠たるものです。胃袋の中をただ何にもしないで写真を撮ただけではきれいに撮れません。ところが少し空気が入ってくると、もう少し見やすくなるということが、わかってきたわけです。それではもっと胃の壁面がぼつぼつなのか、スムーズなのかというのを見るためにどんなことをしてきたかということ、ここにバリウムという造影剤を

流し込んで空気を送って、それから胃袋を膨らましたりして表面がちょっと緊張するような状態にしてみると、本当に胃の粘膜がきれいに映ることが分かりました。千葉大学の研究者が放射線を浴びながら空気を胃袋に送り込んで、素手で一生懸命押すなどしてきれいな造影を撮る努力をしてきたために、このような胃袋の造影技術というのが発達してきたわけです。最近では胃の透視は診断としてあまり評価されていない部分もありますが、透視をうまく行くと本当にきれいに胃の粘膜が見えます。これはもう芸術的です。外国ではあのようにきれいな胃の透視はなく、多分日本でしか撮れないのではないかと思います。これも放射線の利用

放射線の医学利用(1)

- 診断と治療(診療)
- 医療被ばくには線量限度なし
 - 被ばくのリスクと診療のメリットの関係が明確
 - 診断・治療の目的を果たすのに必要な線量→最適化
(診断参考レベル)
- 診断
 - 1) X線診断
 - X線単純撮影
 - X線造影撮影(バリウム:胃の透視)
 - 断層撮影(CT)
 - 2) 核医学診断
 - 体内検査(画像診断)
 - 体外検査(微量な物質の検出)



の一つであります。

これは皆さんご存じのようにX線 CTで、聞いたことがあるという方もたくさんいると思います。CTの開発者はノーベル賞をもらっております。CTのノーベル賞をもらった方の論文を見ても日本人の論文が引用されています。既に亡くなってしまいましたが、名古屋大学にいた先生が基本的な原理を研究してきたというのが特記されるべきことで、ご存じない方も多しかなと思います。こういうところでも日本人の活躍というのは広く知られている領域であります。

一方、治療ということを考えてみます。放射線によってがんの細胞を焼き切るというのは最近では特に増えてきているのではないかと思います。放射線の線源を使う、加速器を使う、原子炉からの中性子を使うなど色々な領域があります。最近では加速器を使った、がんの治療法が増えていきます。もちろん我々の研究所も重粒子線を用いたがん治療を行っていますし、国立がん研究センター東病院では陽子線治療を行っ

ています。色々なところでがんの放射線の治療を受けられるようになってきています。

放射線のがん治療の特徴というのは、臓器の形態や機能の温存が可能であるということと同時に低侵襲であることです。高齢者でも適応可能という点は非常に大きいメリットです。特に肺などの場合、胸を開いてしまうと肺はしぼんでしまいます。それを回復させるためには患者自身にもかなりの負担もかかってきます。ところが放射線の場合には胸を開いたりしませんので、そういう点でかなり低侵襲です。また、QOL

(生活の質)の低下が避けられます。つまり早く自分で起き上がることができる、物を食べることができる、早く社会に復帰できるということになります。もちろん、今後の技術開発はもっと必要ですが、がんなどについてはかなりどのようながんにも使えるのではないかと考えられています。医療費が高いかどうかということについては、まだ必ずしも安いとは言えません。ですが、今後利用する側がふえてくれば医療費も下がってくるだろうということは予想されるわけです。もちろん良い面ばかりではありませんけれども、放射線によるがんの治療というのはこんなに良い点があるということになります。



放射線の医学利用(2)

- 治療(放射線のがん治療)
 - 放射線源:
 - 外照射: Co60→加速器に移行
 - 小線源: Ir192、Au198、I125など
 - 非密封: I131(甲状腺)
 - 加速器:
 - リニアック(X線、電子線)→IMRT(強度変調)
 - サイクロトロン(陽子線)
 - HIMAC(重粒子線、炭素線)
 - 原子炉からの中性子:
 - BNCT(ホウ素中性子捕捉療法)

放射線がん治療の特徴

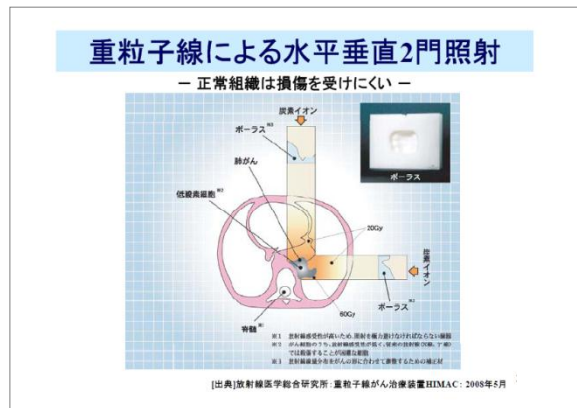
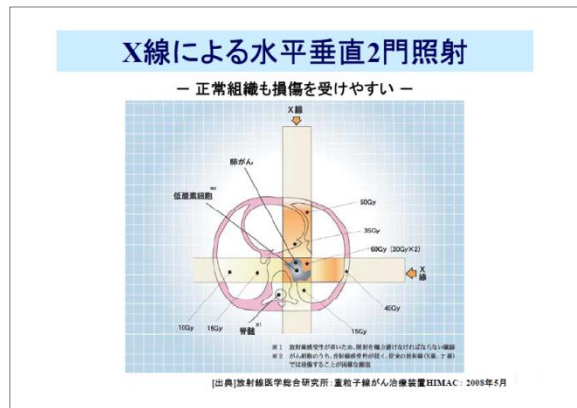
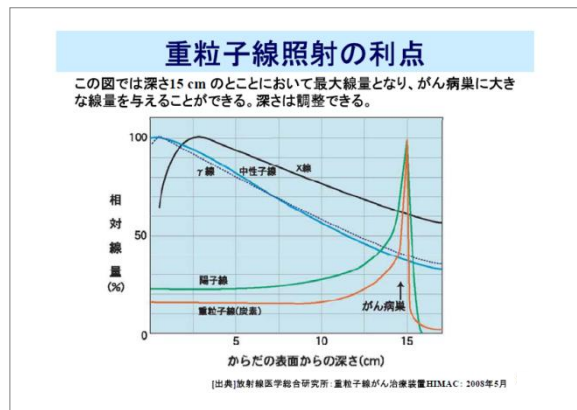
- 臓器の形態や機能の温存が可能
- 低侵襲、高齢者でも適応
- 生活の質(Quality of Life)の低下が少ない
- ほぼすべての“がん”が対象となる

[出典]原子力委員会ヒアリング資料(平成22年3月30日)を改変

現在、治療装置が種々出てきていて、色々な放射線を利用しています。特に我々の研究所で使っている重粒子線という加速器を使ったがんの治療は、制御する能力が非常に高いものです。皮膚から15センチのところ、がんの病巣があったとします。エックス線やガンマ線であれば体の中に入ってくるところ、つまり皮膚表面で線量が高くなって、がんに到達するころには線量が落ちてきてしまいます。従って皮膚に比較的大きな障害が出てくる割には、がんには到達する線量が減ってしまいます。ところがこのグラフからわかりますように、陽子線や重粒子線の炭素の場合は、皮膚よりもがんの病巣のところ非常に相対線量が高くなり、がんを焼き切ることができます。病巣に対して線量を限定することができるということもあって今後の治療として注目されていますし、当然侵襲も少ないということもあります。

例えばこれはエックス線による2方向からの照射です。この方向(上方向)から照射をする、つまり一方的に放射線を当てると色々な障害が起きてくるので、2方向から当てて、上から来るビーム、横から来るビームが重なるところに放射線の線量を高くするなどして何とか皮膚障害、もしくは他の障害を防ぎながら治療を行っています。

重粒子線の場合には、これも2方向からの照射で行いますが、上方向からビームが入ってくると病巣で線量が高くなります。横方向から入ってくるビームも同じように病巣で線量が高くなり、かつ臓器の形や、がんの形に合わせて線量の分布を変えることができます。つまり制御しやすいという点もあって、治療方法としてはかなり普及してきております。



さて、放射線というのは間違っ
て使ってしまうと、大変なこ
とになるというのは先ほどお
話しましたとおりです。皆さ
んも今回の福島の事故につ
いてはなかなかわかりにく
いと思います。その理由の
一つは頻度が少ないので経
験することが少ないからで
す。交通事故などは何となく
イメージがつかめますが、
放射線についてはなかなか
イメージがつかめないし、
自分自身で被ばくしたか
どうかわかりません。また、
特に症

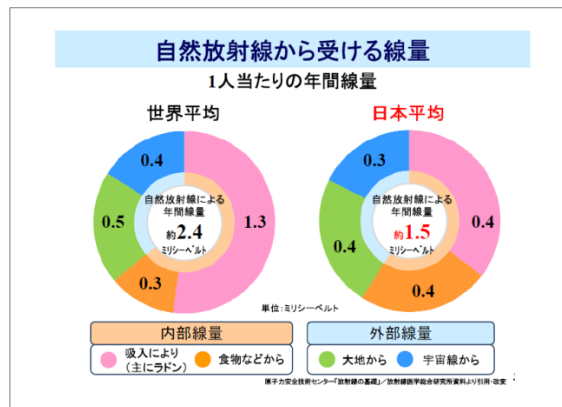
状が出るまでに時間がかか
ります。例えば先ほど、放
射性物質がおなかの皮膚に
当たると皮膚が赤くなる
という話をしましたが、放
射性物質がおなかに当た
っても1日や2日では症
状は出ません。ちょうど
12年前に茨城県の東海村
で起きたJCO臨界事故で、
患者さんが我々の研究所
に3名運ばれてきました。
2人の方は亡くなってしま
いましたが、皮膚の症状
が出たのは10日後です。
それぐらいすぐには症状
が出ないのです。さらに、
放射線については専門的
知識が必要ですが、あまり
普及していません。今でも
野菜や牛肉に汚染がある
という、牛肉にGMサー
ベイメーターを当ててい
る写真を見ることがあり
ます。GMサーベイメ
ーターでは野菜の中や肉
の中にある放射性物質は
測れないのですが、あの
ような誤解も出てきてし
まいます。それから放射
線や放射性物質については
皆さん非常に不安が大
きいということがありま
す。

放射線がここまで利用され
てきた一つの要因は、測
定が可能だということです。
被ばく線量などは数字で
出せるために、数字がひ
とり歩きしてしまい、そ
の数字に迷わされること
は事実です。福島から飛
んできたセシウム137
や134は地上に降り積も
ってしまいます。そこから
ガンマ線が飛んできます。
半減期の長い放射性物質
の場合は除去しない限り
放射線がなかなか減り
ません。つまり殺菌も滅
菌も中和も抗体も、放射
性物質については役に立
たないということです。こ
のようにして社会的な影
響として広まってしまう
というのが、放射線事故
の特徴であります。

入浴剤のいわゆる湯の花
で、お風呂の中に入れる
バスクリンみたいなもの
、観葉植物の肥料や家庭
菜園で使う肥料、それか
ら古いタイプの蛍光灯の
グローランプ、ランプ芯
のマンテルや夜光時計、
これらみんな放射性物質
が含まれています。放射
性物質を使っていますが、
それらはレベルが低い
ので法律上は放射性物質
ではありません。この部
屋も恐らくどこか天井に
ついては感知器の中には
アメリカシウムという放
射性物質が使われている
というのも事実です。で
すから世の中にはおおく
の放射線が飛んでいます。
これらは自然界の放射線
ですが、自然、人工の放
射線も含めて今回の事故
に関係なく飛んでいる
というのが事実です。特
に自然界の放射線という
カテゴリーからすると、
宇宙からは放射線が飛
んできますし、食べ物の中
にも自然界の放射性物質
が入っています。これは
セシウムが入っているわ
けではなくて、空気中の
ラドンガスや土や岩の中
に含まれている放射性物
質です。このようなこと
で我々は1年間に世界中
の平均で、2.4ミリシー
ベルトぐらいの被ばくが
あります。

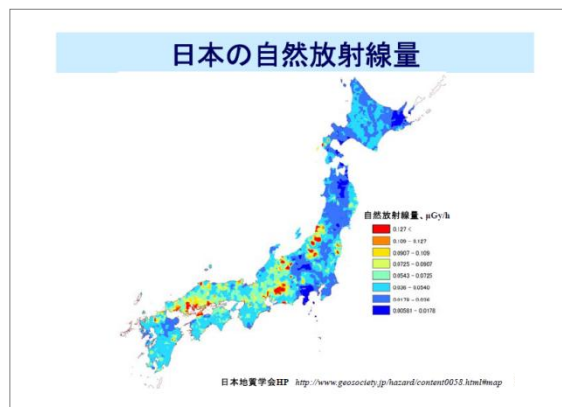
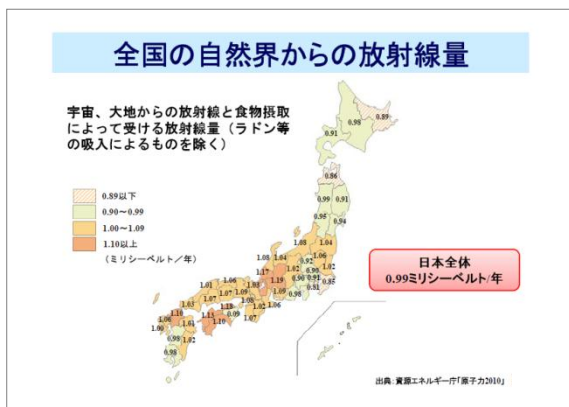
被ばくの特異性

- (1) 低頻度の事象
- (2) 被ばくしたかどうか分からない
- (3) 症状が出るまでに時間がかかる
- (4) 放射線に対する専門的知識が必要
- (5) 放射性物質や放射線に対する不安
- (6) 放射線による被ばくや汚染の測定が可能
- (7) 滅菌・殺菌、中和ができない
微生物: 殺菌、滅菌、抗体など有効
化学物質: 中和
- (8) 社会的な影響が大きい



ここに日本と外国の被ばく線量を比べた表があります。外国では平均で 2.4、日本ではラドンが少ないために 1 年間の被ばく線量が 1.5 ミリシーベルトです。これは自然界の放射性物質でこれを避けることは多分できないというのが現状です。

それではこの自然界の放射性物質というのはどれぐらいあるのか、1 年間の被ばく線量はどれぐらいになるのかというのを示したマップがここにあります。我々がいる千葉県は、例えば岐阜県、高知県、愛媛県から比べると、自然の放射線の率が低いというのがこれを一目見ておわかりいただけるかなと思います。



もう少し細かいマップを出してみます。これはマイクログレイで書いてあるのでシーベルトとは違います。実際シーベルトに換算すると、数字はもう少し減ると思います。単位ばかりではなく、考え方も違います。これを見ますと、高いところでは 1 時間当たり 0.127 マイクログレイ、低いところではもっと低いです。例えば神奈川県、静岡県では非常に低いです。このように、自然の放射線の分布にもかなり差があります。今回、福島の事故でいろいろな土地でサーベイをしていて、どこの空間線量率が何マイクロシーベルト/アワーですという数字が出ていますが、この自然界の放射線も一緒に含んでいるわけです。それプラスしてセシウム等によるガンマ線がどれぐらいあるかという目で見ていかないと、正しいことは言えないということです。

今回の不幸にして起こってしまった事故を少しだけ覗いてみます。非常に大きなマグネチュードの地震が起こり、千葉県内でも津波が起きたというのも皆さんお聞き及びのことと思います。特に原子力発電所を襲った津波は 14 メートルにも及んでいますし、我々が目にする映像では水があちこちに入っていて車が浮いているどころか、一般の民家の 2 階の上に船が乗っているとい

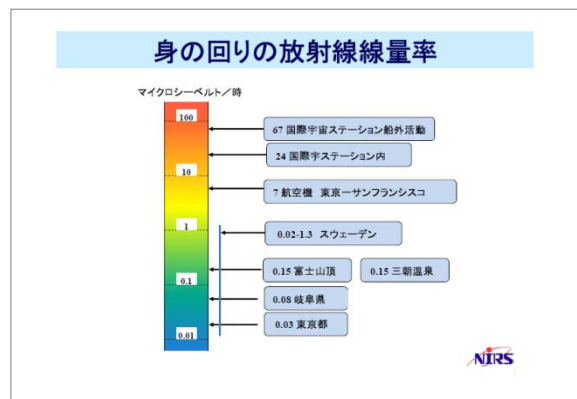
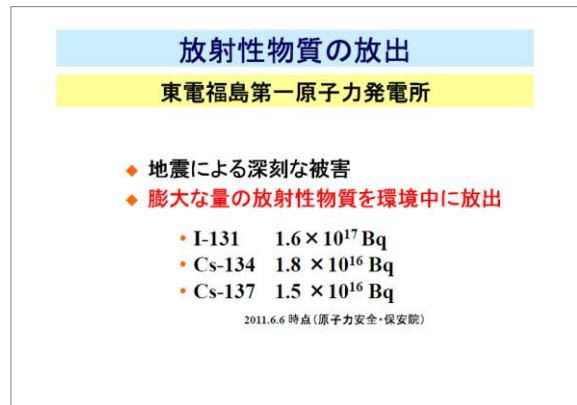
う写真も見たことがあると思います。この津波の影響で、非常に大きな被害がもたらされました。

福島第一原子力発電所では、すべてが自動停止しました。電力をつくらなくなっても燃料の入っている容器は非常に温度も高く、圧力も高く、電気を使って冷やさなければいけません。緊急事態には東北電力からのケーブルを使って電力をもらい冷やすことになっていましたが、地震でこれも遮断されてしまいました。このような場合は通常は病院と同じで、ディーゼルの非常用の発電機が働き、自家発電が可能になっています。ところがこのディーゼル発電機も津波で大量の水が入ってしまい動きませんでした。電力を得ることができなくなってしまったために、温度が下がらず、圧力が上がってしまい、水素爆発により外壁が吹き飛んでしまいました。

そのために恐らく放射性物質ヨウ素 131 は 10 の 17 乗ベクレル、半減期 2 年のセシウム 134、半減期 30 年のセシウム 137 は 10 の 16 乗ベクレルくらいが、環境中に放出されたのではないかと推定されています。

原子力発電所から放出された放射性物質の一部は霧状になってプルームという形で遠くに飛んでいき、そこで雨が降ると放射性物質が地上に落ちてきます。このプルームを吸うと内部被ばくが起きますし、プルームから飛んでくるガンマ線によって外部被ばくも受けます。また、地上に降り積もった放射性物質からガンマ線を被ばくすると同時に、牧草等の水の中に入ったものを食べた魚であるとか、そこで育った野菜、それから肉などの中に放射性物質が入ってしまう。こういう形で放射性物質が社会に広がってしまいました。

自然界での空間線量率はどれぐらいになるかを示したものがこちらの図です。東京都では大体 1 時間当たり 0.03 マイクロシーベルト、岐阜県に行くと 0.08 マイクロシーベルトぐらいになります。ところが富士山では、宇宙線による影響で、山頂では 0.15 マイクロシーベルト、東京都の大体 5 倍ぐらいになります。これは事故によるものではなく、自然の放射線です。また鳥取県の三朝（みささ）温泉はラドン温泉です。ラドン温泉に行くと 0.15 マイクロシーベルト／アワーぐらいの線量率になっています。我々の研究所には飛行機の中の線量率を研究している研究者もおり、航空会社と一緒にパイロットや



最後のスライドですが、何が危なくて何が危なくないのかということを知ることが放射線の利用については一番重要なことです。今回の事故の影響で、「私は胃の検査をやめます。」と辞退したり、病院で「CT を撮りましょう」、「PET を受けましょう」と言われて、「被ばくするので嫌です」と拒否したりするようなことには決してならないよう正しく放射線を怖がる知識を持つこと、我々も正しく放射線を怖がる知識を提供する努力が必要ではないかと思っております。

放射線の医学利用、放射線による障害は早くからわかっていたこと、それでもこれだけ放射線が使われているのは便利だからであること、定量性があること、そして余分な放射線を避ける放射線防護という考え方を定着させることで、放射線につき合っていかなざるを得ないような、特に今回の事故の後はそのような状況になっているのだということをお話しして、私の講演の最後にしたいと思います。どうもご清聴をありがとうございました。

寺田寅彦 (地球物理学者)

ものを怖がらな過ぎたり、怖がり過ぎたりするのはやさしいが、正當に怖がることはなかなかむづかしい

(「小爆発二件」)
寺田寅彦随筆集第六巻「雑想集」

閉会の辞

独立行政法人 放射線医学総合研究所 理事
明石 真言



今日はお忙しい中、特に大震災後ということもあり、放射線に関する色々な考え方がある中で我々のシンポジウムに来ていただき、厚くお礼を申し上げます。

今日のシンポジウムでは、放射線の利用、特に最先端の放射線利用である PET について講演があり、最近では頭の中の機能や、体の中の機能、形態を見るばかりではなく、全身のどこの臓器がどんな役割をしているのか、どんな物質が細胞と細胞を結んでいるのかというところまで画像に映し出すことができるようになった、ということをお示ししました。レセプターやリガンドという考え方ばかりではなく、身体の外から様々な現象を検出できるという点では今のところ放射線に勝るものはないだろうと私どもは思っております。

ただ、考えなければいけないのは、放射線については良いところと悪いところが非常に両極端であり、間違った使い方をすれば障害が起きてしまうという点です。ただし、非常に微量の放射線、できる限り余分な放射線を使わない技術を駆使することで、社会で得られる利益というのは非常に多いのだということを、皆様とこのシンポジウムで共有できましたならば、我々の研究所の役割としてありがたいと考えております。

我々は、専門機関として放射線における最新の知識の提供と放射線の医学利用のための研究を行うと同時に、放射線に対する防護も一緒に行っている研究所であります。従って放射線を利用する側だけ、放射線防護をする側だけという別々の立場ではなく、両者が合体して新しい領域をつくることのできる研究所と自負をしております。

ぜひ今後とも皆様のご意見、お考えを取り入れながら、歩んでいきたいと考えております。本当にお忙しい中、当シンポジウムにお越し頂きましてありがとうございました。

独立行政法人 放射線医学総合研究所
 第6回 分子イメージング研究センターシンポジウム
 「近未来の画像診断」

主 催 : 独)放射線医学総合研究所
 場 所 : 千葉市生涯学習センター 2階ホール
 日 時 : 平成23年11月22日(火)
 参加費 : 無料

時間	演題	座長・演者
10:30-10:40	開会の辞	米倉 義晴(放医研 理事長)
10:40-11:20	「放射線と生体:分子イメージングの基礎」	藤林 靖久(放医研)
		座長:伊藤 浩(放医研)
11:20-12:00	「分子イメージングでがんを診る:診断と治療への応用」	佐賀 恒夫(放医研)
12:00-13:00	昼休憩	
13:00-13:40	「分子イメージングでみたうつ病と認知症」	須原 哲也(放医研)
13:40-14:20	「医療にもっと役立つ放射線:放医研がつくる未来のPET装置」	山谷 泰賀(放医研)
		座長:藤林 靖久(放医研)
14:20-15:00	「身体の機能をイメージングする分子プローブ」	福村 利光(放医研)
15:00-15:15	休憩	
15:15-16:15	「放射線被ばくと医学利用」	明石 真言(放医研 理事)
16:15-16:25	閉会の辞	明石 真言(放医研 理事)

独立行政法人 放射線医学総合研究所
第6回分子イメージング研究センターシンポジウム
「近未来の画像診断」

発行年月 2012年3月

編集発行 独立行政法人 放射線医学総合研究所

郵便番号 263-8555

連絡先 独立行政法人 放射線医学総合研究所

分子イメージング研究センター 運営企画ユニット 研究推進・運営室

TEL : 043-206-4706 FAX : 043-206-4079

メールアドレス micsympo@nirs.go.jp

ホームページ <http://www.nirs.go.jp>

印刷 株式会社 さくら印刷

©2012 独立行政法人 放射線医学総合研究所

Printed in Japan
ISBN 978-4-938987-75-6
NIRS-M-248

