

同位体を利用した分析

—代謝分析から診断まで—



兎川 忠 靖

1 はじめに

1896年 Becquerel が放射線を発見した後、Soddy は放射性元素の研究から鉛に原子量の異なるものがあることを見だし同位体の概念を提出した。1919年には Thomson と Aston により、陽極線分析における比電荷を測定した装置を改良した質量分析器を用いた研究から、ネオンには質量 20 と 22 の同位元素が存在することが示された。その後ほとんどすべての元素に同位体が発見され、放射性同位体 (radioisotope) と安定同位体 (stable isotope) の利用が始まる。特に、放射性同位体はトレーサーとしてかなり早い段階で利用され、加速器の開発による人工的な放射性同位体の製造が可能になると、広い分野で応用されるようになる。同位体の利用は、このように長い歴史を持つが、基礎研究の進歩とともに、医学や環境化学などの分野において現在もなお、新規な分析法への挑戦が試みられている。本稿では、とても広い同位体を利用した分析法の中から、放射性同位体を用いた測定法として「マルチトレーサー法」、安定同位体を用いた測定法として「¹³C 尿素によるピロリ診断」を取り上げる。

2 マルチトレーサー法

マルチトレーサー法は、様々な種類の放射性元素を同時に含むトレーサー溶液を用いる測定法で、多数の元素について同時追跡を可能とする方法である。1991年に理化学研究所核化学研究室および加速器研究グループは、理研リングサイクロトロンで加速される重イオンを金、銀、チタンなどのターゲットに照射して得られるマルチトレーサーを調製し、以後、生物学、医学、環境科学、材料化学の研究に利用してきた¹⁾²⁾。加速された高エネルギーの重イオンで照射すると、ターゲット中の原子核と加速されたイオンの核の接触した部分が互いに破碎される核破碎反応が起きる。その結果、両方の核の残った部分は、多くの場合不安定な核、すなわち放射性的の核となり、 γ 線放出体となる。図1にマルチトレーサーとして利用できる γ 線放出核種を示す。

マルチトレーサー法の特徴であるが、言うまでもなく多数元

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| H | | | | | | | | | | | | | | | | | He | |
| Li | Be | | | | | | | | | | | B | C | N | O | F | Ne | |
| Na | Mg | | | | | | | | | | | Al | Si | P | S | Cl | Ar | |
| K | Ca | Sc | Ti | V | Cr | Mn | Fe | Co | Ni | Cu | Zn | Ga | Ge | As | Se | Br | Kr | |
| Rb | Sr | Y | Zr | Nb | Mo | Tc | Ru | Rh | Pd | Ag | Cd | In | Sn | Sb | Te | I | Xe | |
| Cs | Ba | * | Hf | Ta | W | Re | Os | Ir | Pt | Au | Hg | Tl | Pb | Bi | Po | At | Rn | |
| Fr | Ra | ** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| * ランタノイド | | La | Ce | Pr | Nd | Pm | Sm | Eu | Gd | Tb | Dy | Ho | Er | Tm | Yb | Lu | | |

図1 マルチトレーサー中に含まれ γ 線放出核種 (白の元素が利用できる)

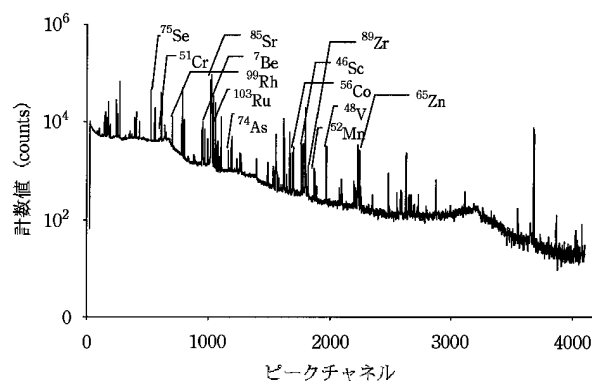


図2 ゲルマニウム半導体検出器による γ 線放出体の同時定量

素の同時追跡が可能にある。例えば、通常の放射性トレーサーは元素ごとに動物をそろえなければならないが、マルチトレーサーでは複数元素の情報が同一条件化で得られる。結果は、図2に示すように高純度ゲルマニウム検出器により測定、 γ 線スペクトルとして得られ、専用に開発されたプログラムにより解析される。

二つめの特徴に、マルチトレーサーは照射後の優れた化学分離操作により無担体の状態で得ることができることが挙げられる³⁾。通常、原子炉から得られるトレーサーはある量の安定同位体と共存するため、元素の使用量が多くなってしまい、毒性元素を動物に投与する場合には大きな問題となる。

マルチトレーサー法を用いたこれまでの応用では、微量元素の動植物への取り込みや排泄、体内挙動の観察などが代表的である。理研の蛭沼らは金ターゲットから生成したマルチトレーサー溶液をラットに経口投与し、17種類の微量元素の血液および臓器への吸収と分布を測定した。その結果は、それぞれの元素に特有な分布が観察され、シングルトレーサーとの比較からその信頼性も確認された⁴⁾。また、天野らは銀ターゲット由来のマルチトレーサー溶液を用いて骨におけるVの吸収挙動を調べ、微量のSrやYに類似した骨集積性を持つことを示した⁵⁾。

マルチトレーサー法の応用は、放射性医薬品開発にも向けられている。玉野らはマルチトレーサー法により、各種微量元素の脳腫瘍への集積性を検討した。その結果、Rb, Zn, Mnの取り込みが高いことを示している⁶⁾。

栄養学の分野では五十嵐らは、鉄欠乏症の改善を目的とした種々の鉄剤食品添加が、他の微量元素の吸収に及ぼす影響をラットで検討している⁷⁾。

その他にもマルチトレーサーを用いた宇宙環境における医学的データ収集など興味深い実験があるが、新たな試みとして、複数核種同時 γ 線イメージング装置が考案され、開発が進められている⁸⁾。

現在のところ、検出器を含めマルチトレーサー法を利用できる施設が少ないことが唯一問題として挙げられる。

3 ^{13}C 尿素によるピロリ診断

自然界に存在する安定同位体を用いた検査法の開発は、非観血・無侵襲で検査を行いたいという、時代の要求に^{こた}えるものである。ここ数年間で安定同位体を含む様々な化合物が標識合成され、さらに、 ^{13}C と ^{18}O を組み合わせるなどの多重標識を行うことも可能なため、その応用範囲は急速に広がってきている。

2000年11月、我が国で初の安定同位体を用いた医薬品として ^{13}C -尿素が認可された。これにより ^{13}C -尿素は、*Helicobacter pylori* 感染診断法として尿素呼気試験に臨床応用されるようになった。呼気試験の原理は、*H. pylori*が哺乳動物の細胞には存在しないウレアーゼを持ち ^{13}C -尿素を容易に加水分解し、このときの $^{13}\text{CO}_2$ 濃度を測定するものである(図3)⁹⁾。原理は明解であるが、実際の診断には呼気中 CO_2 の $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ 比が天然の存在比と大差なく、約1/100であり、診断の際のカットオフ値を見極めるためには、非常に高い感度と再現性が ^{13}C 測定に求められる。

これまで呼気中 CO_2 の $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ 比の測定には、主に質量分析法(MS)と赤外分光法(IR)が用いられている。MSは高精度であるが、現場での取り扱いやすさにまだ問題があり、IRは簡便な反面、精度が悪かった。どちらの方法も要求される結果に合わせた改良が進められているところである。現時点で、MSはその精度から除菌後の確認には非常に有効であることが認められており、IRは健康診断などへの導入に向いていると思われる。

高取らは、医療現場で容易に用いることができるようにとの観点から、 ^{13}C 呼気試験用非分散型赤外分析計の開発と評価を行っている¹⁰⁾¹¹⁾。その特徴は $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ のそれぞれに一致した波長だけに感度を持つGolayセルを採用したことにある。Golayセルの詳しい構造は文献を参照していただきたいが、セル内に検出しようとする $^{13}\text{CO}_2$ か $^{12}\text{CO}_2$ を封入してあり、 $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の赤外吸収帯の重なりの影響が少ない点の特徴である。一つのサンプルセルで $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の両方を測定で

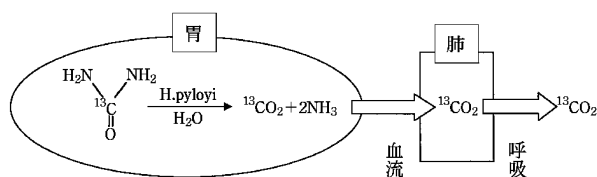


図3 ^{13}C -尿素呼気試験

きるため、必要なサンプル量は80 mlと、MSの10 mlには及ばないものの、IRとしては少なくなっている。測定時間は ^{13}C -尿素投与前後の2サンプル測定で約8分、診断の一致率も良好であった。さらに彼らは、呼気採取時の注意点として、サンプルバッグの扱い方や被験者の食事の影響も挙げている。

今後、 ^{13}C 標識された新たな診断薬の開発(例えば肝機能検査など)がますます進むと予想され、 $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の存在比の簡便で高感度な測定は分析化学の宿題でもある。

4 おわりに

発見から約100年たった今、さらに進化する放射性同位体分析に加えて、安定同位体を用いた臨床分析が提唱され、両輪がそろおうとする感がある。同位体を用いる測定法は非常に多岐にわたっているが、本誌「解説」で取り上げられたような「農産物の産地判別法への同位体の利用」のように、新たな分野への広がりもある¹²⁾。

2004年に理研の森田らは、113番元素の発見に成功した。わずか344マイクロ秒の寿命であるが、この発見がまた新たな元素の性質解明につながり、新しいものが見つければ、その性質を利用した分析法が必ず作り出されるというわけである。

文 献

- 1) S. Ambe, S. Y. Chen, Y. Ohkubo, Y. Kobayashi, M. Iwamoto, M. Yanokura, F. Ambe: *Anal. Sci.*, **7**, 317 (1991).
- 2) S. Enomoto: *Biomed. Res. Trace Elements*, **12**, 71 (2001).
- 3) 羽場宏光, 五十嵐香織, 蛭沼利江子, 榎本秀一: 放射化学ニュース, **8**, 9 (2003).
- 4) R. Hirunuma, K. Endo, M. Yanaga, S. Enomoto, S. Ambe, F. Ambe: *Appl. Radiat. Isot.*, **48**, 727 (1997).
- 5) R. Amano, S. Enomoto, M. Nobuta, M. Sakamoto, R. Tsujioka, F. Ambe: *J. Trace Elements Med. Biol.*, **10**, 145 (1996).
- 6) H. Tamano, S. Enomoto, N. Oku, A. Takeda: *Nucl. Med. Biol.*, **29**, 505 (2002).
- 7) K. Igarashi, A. Sasaki, Y. Yoda, H. Inage, Y. Nakanishi, T. Yanagiya, R. Hirunuma, S. Enomoto, S. Kimura: *RIKEN Review*, **35**, 50 (2001).
- 8) Y. Yang, Y. Gono, S. Motomura, S. Enomoto, Y. Yano: *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research*, **482**, 806 (2002).
- 9) 大嶋寛子, 梶原正宏: 日本臨床, **61**, 67 (2003).
- 10) 高取和彦, 千代田健志, 石井敏浩, 山崎真雄, 梶原正宏: *Radioisotopes*, **51**, 237 (2002).
- 11) 高取和彦, 梶原正宏: *Helicobacter Research*, **8**, 13 (2004).
- 12) 織田久男, 川崎 晃: ぶんせき, **12**, 678 (2002).



梶原忠靖 (Tadayasu TOGAWA)

明治薬科大学分析化学教室 (〒204-8588 東京都清瀬市野塩 2-522-1)。千葉大学大学院薬学研究所博士課程修了。薬学博士。<現在の研究テーマ>ホモシステインによる動脈硬化発症機構の解明。<主な著書>“分析化学II”(廣川書店)。<趣味>ガーデンニング。
E-mail: tadayasu@my-pharm.ac.jp