

# 理化学研究所 ニュース

Aug. 1985

No. 81

## ベビー・サイクロトロン

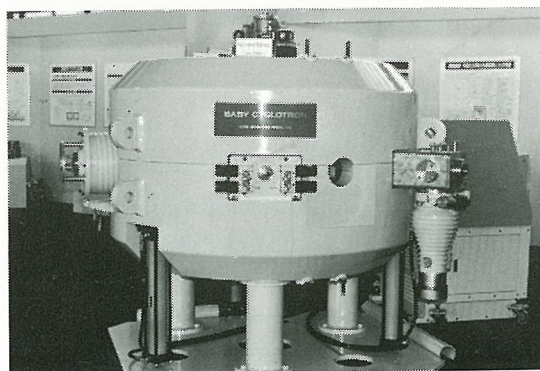
表題の言葉は現在ではまだなじみのあるものにはなっていない。別の言葉で言えば“超小型サイクロトロン”と言ってもよい。わざわざ固有名詞のような“ベビー・サイクロトロン”と言うのは、これまでのサイクロトロンと異なって、運転が容易で信頼性のあるイオン加速器を目的としたサイクロトロンだからである。ベビー・サイクロトロンは数年前から使われ始め、現在では世界中で20台近く稼動しており、数社のメーカーから製造販売されている。

サイクロトロンは、半世紀以上も前に発明され、原子核の研究には無くしてはならない手段として実験室で設計され、重電機メーカーの手で製作され、研究者によって運転されてきた。原子核研究の発展にともなって、高速イオン・ビームをいろいろな分野へ利用する有効性が明らかになってきているが、肝心の高速イオンを発生するイオン加速器が使えなければ、どうしようもない。

当研究所のサイクロトロン研究室で蓄積されたサイクロトロン技術を基盤として、運転容易な信頼性のある超小型サイクロトロンの製造と利用の技術をメーカーに定着させ、広く社会的に高速イオンを利用し得るようにすることを目指してベビー・サイクロトロンの開発計画が約十年前に発足し現在も続けられている。

まず、現在すでに利用されているところから見よう。

**医学利用** 医学は常にその当時の科学技術の最先端の成果を積極的に利用する。X線の利用や最近ではNMR（核磁気共鳴）の利用がその例である。X線について言えば、医学利用に刺激されてX線管球の製作技術が進歩し、その後の真空管製造技術を準備し、また高電圧の発生技術も発展した。科学研究の成果が社会で広く利用される場合にまず医学利用が手はじめになることが多い。ベビー・サイクロトロンの場合も、核医学（今から15年前に、日本医学会の第72分科会として認定されている）の分野での利用が行われている。ベビー・サイクロトロンで製造される $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ や $^{18}\text{F}$ の短半減期R I（ラジオ・アイソトープ）を



診断に用いる核医学をサイクロトン核医学と呼ぶこともある。

患者にR Iを投与して体の外から放射線を計測して診断する方法は、核医学が確立する以前から広く行われていた。人体を構成する元素の大部分を占める炭素、窒素や酸素のR Iで診断目的に使えるものは、サイクロトンを用いて作るしかない( $^{14}\text{C}$ はあまりにも半減期が長すぎて、人体には投与できない)。このR Iの製造には、陽子10 MeV (メガ電子ボルト=百万電子ボルト)あるいは重陽子5 MeVのイオン・ビームが必要となる。そのうえこれらのR Iの半減期は短い。

### 表

ベビー・サイクロトンで作れる医用R I

核種	半減期	生成核反応*
$^{11}\text{C}$	20分	$^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$
$^{13}\text{N}$	10分	$^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$
$^{15}\text{O}$	2分	$^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})^{15}\text{O}$
$^{18}\text{F}$	1.8時間	$^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha)^{18}\text{F}$

\*主に用いられているもの。

これらのR Iを使おうとすれば、R Iを作りながら同時に使用しなければならないので病院内にベビー・サイクロトンが設置され、運転される必要が生じる。そのため病院内設置サイクロトンとも呼ばれる。わが国では病院内設置サイクロトンの数が米国に次いで多く、単に大学等の医学研究病院だけでなく、民間の病院でも2か所に設置され、一般の臨床にも広く利用されている。

私達の脳は、重さにくらべて多量の血液が流れていて、人間らしい活動を保障している。サイクロトン核医学は、脳について他の方法で得られない情報を与える。放射性同位元素である $^{15}\text{O}$ を呼吸する空气中に一定量混ぜたり、あるいは $^{15}\text{O}$ を含んだ水を注射すると、血液中に $^{15}\text{O}$ が取りこまれて、体外から所定の部分の放射能を測ることにより、血の流れ具合や、酸素の消費量を知ることができる。また、脳の栄養は糖を取りこむことによってまかなわれているから、 $^{18}\text{F}$ で標識した糖(正確には糖の類似物)を血液に混ぜて、この

放射能を測れば、脳の特定の部分の栄養状態についての情報が得られる。話はやや細くなるが、放射能を含んだ血液は動脈血により局所に供給され、静脈血により取り去られるから、この差が局所の放射能になる。計測された局所の放射能を、簡単なモデルを用いた数式に代入し、コンピューターによる演算を経て、上記の情報が得られる。また血液中の放射能は、一定時間おきに採血して求める。いわゆる脳溢血等で、脳のある部分が傷ついた時、その診断や治療による回復の判断に広く用いられている。単に病気の場合だけでなく、正常の人体の脳の働きについても研究が進められている。われわれの脳の働きは、非常に高度であり複雑であって、すべてが明らかになることはずいぶん先の話だが、一步一步サイクロトン核医学によって明らかにされつつある。このように生理的な動的な情報を与える方法はサイクロトン核医学以外には、現在のところ無い。

この他にも、軽元素の極微量分析、金属材料の放射線損傷の研究、機械部品の摩耗の研究等にも利用されているが、さらに近い将来にベビー・サイクロトンの利用が期待されている分野に、広く生物一般、とくに農業でのR I利用がある。 $^{14}\text{C}$ により光合成の機構の解明が画期的に進歩したように、 $^{13}\text{N}$ により植物の生理機能の残された半面が明らかになると予想される。

これらのサイクロトンのビーム利用のほとんどが当研究所の160cmサイクロトンを用いて、照射技術の開発が行われたものである。このサイクロトンの利用に関しては、建設当初から単に原子核物理の研究のために用いるのみでなく、R Iの生産と各分野への応用の3つの柱を立てて、マシン・タイム(サイクロトン・ビームの利用時間)の配分にもそれぞれ1/3ずつ割り当てるよう配慮されてきた。

**ベビー・サイクロトンの特長** サイクロトンの50年以上にわたる歴史の中で、使われた磁場強度や電場の高周波数は、その当時の全般的工業技術水準に応じて、利用できる最高の値を用いてきた。できるだけ高いエネルギーの粒子をなるべく小形のサイクロトンで得ようとする努力が続けられてきている。現在作られるものは、すべて

扇形集束型と呼ばれるものであるが、この型のベビー・サイクロトロンは、陽子を20 MeV 近くまで加速するのに、総重量が20 t 内外、必要電力100kW 以下であるのに比べて、普通型サイクロトロンで陽子をこの程度のエネルギーにまで加速するためには、300 t 内外の電磁石と400kW 以上の電力が必要となる。

扇形集束型サイクロトロンが原子核の研究室で建設されたのに引き続いて、小形のサイクロトロンがいくつかのメーカーによって計画された。1960年代の終り頃には、Compact (小型)サイクロトロンと呼ばれて、世界の数か国のメーカーによって製作・販売される計画が公表された。しかし、この時点では、サイクロトロン技術が研究室段階に留まっており、工場生産に適する確立された技術ではなかった。また核医学の利用面でもCT (Computer Tomography: 電算器処理を行う断層撮影) が無かったことなどが原因して、1970年代を通して Compact サイクロトロンのメーカ

ーは1社のみとなり、その1社も1980年代になって経営を中止した。われわれが1970年代後半からベビー・サイクロトロンの計画を発足させ、1980年代に実用化に成功したことが刺激となって、現在では世界で数社がベビー・サイクロトロン製作販売をしている。原子核研究という基礎科学の道具であったサイクロトロンが、研究室の壁を乗り越えて、広く社会の各分野に利用されつつあるのが現状である。

今後の課題としては、より円熟した技術的な製作および使用方法、特に電算機の使用による操作の簡便化があげられる。50年以上も歴史を持つサイクロトロンではあるが、その間に製作された台数がわずかに200台弱、全世界で稼働している大小さまざまなサイクロトロンが100台強という現状では、ベビー・サイクロトロンが今後解決すべき問題は決して少なくない。

サイクロトロン研究室 唐 沢 孝

## 研究うら話 (菌体外分泌遺伝子)

インターフェロンやインシュリンなどの有用物質の遺伝子を大腸菌に組み込んで目的の物質を大量に生産させる技術はかなり定着してきた。しかし、遺伝子組換えにもっともよく用いられ、また遺伝学的にも、生理学的にも詳細に研究されている大腸菌はまったくといってよいほど菌体外に生産物を分泌しないという欠点を持っていた。このため大腸菌から異種遺伝子産物を回収する場合、菌体を破壊し、その中から生産物を精製しなおさなければならないことが大きな問題になっていた。微生物生態学研究室では、好アルカリ性細菌の生産するペニシリン分解酵素(ペニシリナーゼ)の遺伝子を大腸菌にクローニングしたところ、この大腸菌はペニシリナーゼを外に分泌することを発見した。そこでこの現象の解析を通じて大腸菌の菌体外分泌機構の開発を行った。好アルカリ性微生物は、今から十数年前に掘越主任研究員によって発見され、その生産する種々のアルカリ酵素、

その生理機構等について多くの研究がなされてきた。その中の1つ好アルカリ性バチルス細菌No. 170株は、当研究室の秋葉副主任研究員によって発見されたもので、長さが約4ミクロン(1ミクロンは1/1000ミリメートル)、直径が約1ミクロンの桿状の細菌で、アルカリ性培地(pH=水素イオン濃度=10付近)で活発に生育し、色々な酵素を体外に放出する。今回大腸菌に分泌させることに成功したのは、本菌の生産する酵素ペニシリナーゼである。

ペニシリナーゼを分泌する大腸菌を作る手順は、好アルカリ性バチルス菌からDNAを取り出し、制限酵素で切断、分解した後、遺伝子の運び屋(ベクター)であるプラスミドにDNA断片を組み込んで大腸菌の菌体内に導入する。そしてペニシリンを含む培地で培養することによりペニシリナーゼを分泌する大腸菌を選び出した(図1参照)。

ところで、ペニシリナーゼを分泌するこの大腸

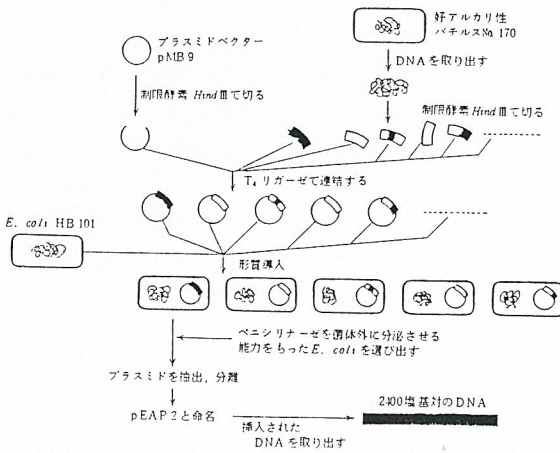


図1 ペニシリナーゼを分泌するプラスミド

菌はいたって簡単に生まれたようであるが、実は3つの大きな背景があった。第1は、好アルカリ性微生物という新しい微生物の能力をうまく利用できたためと考えられる。第2は、長時間にわたり培養をしたことが発見につながったと思われる。大腸菌は遺伝子組換えに最も多く使われている細菌だが生育が早く、8時間も培養すれば最大生育に達する。そのせいか、従来の遺伝子組換えにたずさわっている研究者は、24時間以上の培養はほとんどといてよいくらい試みていなかった。しかし枯草菌で菌体外酵素をつくる場合などでは48~72時間の培養が普通である。24時間ではほとんど分泌しなかった。プラスミドPEAP2を含む大腸菌は、20時間くらいまでの間ではペニシリナーゼを菌体内にとどめ、分泌をほとんどしない。ところが20時間を境として、菌体外への酵素の分泌が始まった。この状態はまったく枯草菌と同じであった(図2)。第3は適切な培地を使用したことである。大腸菌は当然ながら生きものである。したがって異種DNAを遺伝子組換えで導入しても、生育させる条件によって、導入されたDNAが十分にその能力を発現する場合と、その逆の場合がありうる。このことは、発酵工業で培地の選択にかかわる重要な問題である。培地の改良だけでは、酵素や生理活性物質などは10~100倍になるのは常識で、われわれはたまたまLB培地を用いていたから、菌体外ペニシリナーゼを見出したが、たとえばP-培地を用いていたら、当然なが

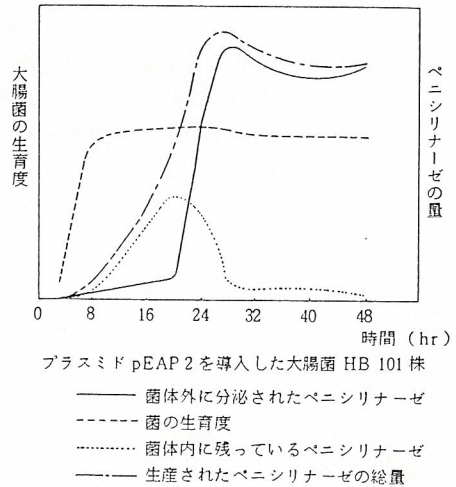


図2 大腸菌HB101株の培養時間と生育度と生産されたペニシリナーゼの分布

表1 培地とペニシリナーゼの分泌

培地	時間	菌体外	菌体内
LB培地	24	7.1	3.0
	30	11.2	2.8
Super-rich	24	0.8	0.2
	30	0.2	0.1
P-培地	24	1.6	14.6
	30	6.1	14.2
N-培地	20	0.6	0.2
	30	0.4	0.1

ペニシリナーゼは培地1mlあたりの活性で示してある。



図3 ペニシリナーゼを分泌する大腸菌の電子顕微鏡写真

ら失敗に終わっていただろうと思われる(表1)。好アルカリ性バチルスNo.170のDNAを組込んだPEAP2が、大腸菌に取込まれた場合、適当

な条件下で、多量のペニシリナーゼを菌体外に分泌することがわかった。現在のところなぜ分泌が起こったかということとはわかっていないが、プラスミドPEAP2が大腸菌の外膜に変化を与える生産物をつくり、その結果、外膜の透過性が増大した(外膜に穴(?)があいた)のだと考えられる。分泌ベクターPEAP2を保持する大腸菌にインシュリンのような有用物質を菌体外に生産させる

ことができたなら、物質の精製が簡単になり、かつ連続的に多量に生産できることから、工業的に大きなコストダウンが期待される。又分泌のメカニズムを解析して行くことは、細胞表層の研究を進めて行く上で大きな手がかりになると考えられる。

微生物生態学研究室 工藤俊章

## 新主任研究員紹介



遠藤 勲(化学工学研究室)

井上一郎前主任研究員が、退任記念講演で「理研広しと言えども『学』という字が2つある研究室は、わが研究室をおいて他にない。」という話をされました。「学」を誇っているのではなく、化学工学が扱う対象は広く、工学のあらゆる手法を動員しなければならぬことを述べられたわけです。化学工学は、物質の組成や性質を変化させる工業のプロセスへ科学を応用する工学です。言いかえれば、物質の化学変換、生物変換を積極的に利用して、新しい物質を工業的プロセスで生産するための基礎工学です。

当該研究室の生みの親であります故大山義年先生は、仁科先生を助けてペニシリン製造に従事し、終戦直後の理研の経済的危機を救いました。日本のペニシリン発酵史で、微生物学や生化学が世の中で喧伝されておりますが、最大の功績は大山先生がなされた工業化というエンジニアリングにあったと私は信じております。

いま、バイオテクノロジー、新材料科学などのハイテクノロジーに期待が寄せられております。私は、そのようなハイテクノロジーの基盤的技術を複合化して、工業的プロセスを実現することを夢んでいます。そのためには、自ら「ものとり」や「アナリシス」にも挑戦しなければならないと考えています。倍旧のご声援をお願いいたします。



山口 勇(微生物薬理研究室)

近年、アフリカにおける食糧飢饉が社会的に大きくクローズアップされています。しかし、世界の人口がなお増加を続け(今世紀末には60億人を越えると予想されている)、一方、期待しうる可耕地面積の増加が最大限4%に満たないとすると、今は飽食を楽しんでいる我々も近い将来には食糧不足の影響を受けないとは限りません。ここに、作物の病害虫によって失われる食糧(統計では今なお3割を越える)を保護する主要な手段としての農業研究の意義があり、今後ますますその重要性は増すものと思われれます。当研究室は、昭和41年に新農薬の創製を中軸的な課題として発足以来、見里前主任研究員の指導の下に、主として安全性の高い農薬用殺菌剤の開発に努力し、成果を上げてまいりました。この度、新研究室として再出発するに当たって、これまでの実績の上に、さらに新しい観点から時代に即応した植物防疫の研究をしたいと考えております。もとより浅学非才な者にとりまして重責を痛感しておりますが、研究室の皆さんと協力して大いに努力するつもりでおります。幸いにして理研には広い分野の優秀な研究者が多勢いらっしゃいますので、その背景の下に研究を進めれば、理研でなければできない新しい微生物薬理の研究ができるものと信じています。ご協力をお願いする次第です。



## IMPRESSIONS OF MY STAY IN RIKEN

In the severe winter, being full of curiosity about Japan—a country which had a great influence upon the peace and development of the world in the late few decades, I left Sichuan and then boarded on a flight from Beijing for Tokyo. As soon as I set my foot on the soil of Japan, I was greeted by the Japanese people with enthusiasm and politeness. Over the past four months, however, I have been experienced some of Japanese characters comprised by the stability and prosperity of her society and the diligence and vivacity of her people.

Now, the spring has been being around here in Japan, making the whole outside world green and fresh and giving everything in it a new life. At this very moment, I am thinking back to my mind the season of cherry blossoming which is cherished from generation to generation by Japanese. I was most impressed by my participating of the festival, whether "night HANAMI", which invited by my friends at RIKEN, or excursion to Forestry Experimental Station, which sponsored by International Cooperation Office. I have also seized some chances to come into contact with numerous friends in my leisure times, such as drinking at RIKEN BAR, where I tasted Japanese "SUKE" and talked with my friends about similarities and differences between two countries, and as playing badminton in RIKEN Badminton Club, where I knew some members who have the same hobby but distinctive individualities, both conspicuous and taciturn. What I want to bring up here is that we, Dr. Benka (Austria) and I have ever joined a Wako-shi badminton competition. We were enjoying to have such an opportunity for our mixing altogether with Japanese populace and finding out how they organize this kind of mass activity, even though we lost most of the sets and got no places in the contest.

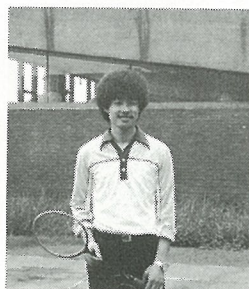
I am immensely pleasant to pose myself into such an environment as RIKEN, where I can freely use various equipments and reference materials. Since I come here and worked at Information Research Laboratory, I have been getting manifold helps from

my current colleagues. I have a feeling that I have been raised not only in individual skill but also in its entirety, so I personally look forward to yielding some fruitful results during my one year stay in Japan. I also wish the collaborations and exchanges between RIKEN and Chinese Academy of Sciences will be constantly strengthened.

### 理研印象記

(大意)

日本—この数十数年間に世界の平和と発展に大きな影響力をもつようになった国—への好奇心に満ち満ちて厳しい冬空の下、私は故郷成都を離れ、北京から東京へ向かう飛行機に乗り込みました。飛行機から降りたその時、私は何事にも熱心なそして礼儀正しい日本人に迎えられました。



この国へきてもう4ヶ月が過ぎましたが、この国の安定と繁栄を支える勤勉かつ活発な人々に会いました。

ものみな若々しいみどりに包まれ、新しい息吹きを感じさせる春がやってきました。今、私は桜の季節を思い出しています。日本人は昔からこの季節をととても楽しみにしているようです。 (中略) 私は理研のように、自由に施設と関連機器等を使用できる環境で研究をすることができて本当にうれしく思っています。

この研究所では、私は情報科学研究室で働いています。研究室の仲間から親身な指導を受けています。そのおかげで個々の技術だけでなく、総合的な研究力もついてきたようです。一年間の理研滞在中に実りある成果を上げたいものと考えています。

最後に、理化学研究所と中国科学院との協力と交流がいつまでも続くことを祈っています。

程 康 (情報科学研究室)  
Cheng Kang

理化学研究所ニュース No. 81, Aug. 1985

発行日・昭和60年8月5日

編集発行・理化学研究所

〒351-01 埼玉県和光市広沢2番1号

電話 (0484) - 62 - 1111 (代表)

編集責任者・中根良平

問合せ先・開発調査室 (内線 2304)