

連 載

日常診療と画像診断(7) ポストゲノムの画像診断

佐久間 貞行

画像医学とゲノム医学

画像医学は、19世紀末から20世紀前半のX線に始まる新しいモダリティの発見、20世紀後半のコンピュータ技術の応用が著しい進歩をもたらしたといえよう(表1)。

一方ゲノム科学の進捗も素晴らしく眼を見張るものがある。1900年以降の遺伝学、1950年以降の分子生物学の発展が2001年のヒトゲノム全シーケンス解明につながった。ヒトゲノムプロジェクトの中心にあったワトソンは、当初自らのDNAの二重螺旋構造発見から50年目の2003年をヒトゲノムDNA全ヌクレオチド配列の解読の目標とした。しかし今年の2月に計画よりも2年ほど早く、配列の解析の終了が公表された(表2)。

1. 画像医学の歴史

1895 X線の発見 Roentgen,W.C.
1896 X線写真の実用化
1898 放射能の発見 Curie,P.&M.
1933 陽電子の発見 Anderson,
1945 核磁気共鳴の発見 Purcell,Bloch
1963 シンチグラフィの実用化
1973 X線CTの発明 Hounsfield,G.N.
1973 MRIの開発 Lauterbur,P.C.
1975 PETの開発 Ter-Pogossian,M.M.
1977 PACSの始まり Vosburgh,K.G.

2. ゲノム科学の歴史

1859 種の起源 Darwin,C.R.
1865 メンデルの法則(エンドウ) Mendel,G.J.
1910 遺伝子地図(ショウジョウバエ) Morgan,T.H.
1950 シャルガフの法則(A/T,G/C=1) Chargaff,E.
1953 DNAの二重螺旋 Watson & Crick
1953 セントラルドグマ(DNA→mRNA→蛋白) Crick,F.H.C.
1958 DNA合成 Kornberg,A.
1973 DNA組換え技術 Boyer & Cohen
1991 ヒトゲノムプロジェクト発足
2000 ヒトゲノム全塩基配列解読
2001 ヒトゲノム全体像の解析結果の公表

これによりゲノム科学はいよいよ構造の解析から機能解析へと力点に移り、ポストシーケンスの時代に突入したと言える。この急速な進展を支えた技術は、マイクロチップアレイと自動操作といったマイクロマシン技術とロボット技術の進歩、さらに情報技術、なかでも解析のアルゴリズムの確立にあったと考え

られる。

遺伝情報の伝達と発現

生命現象には親子間の個体から個体への遺伝情報伝達という生殖細胞系列の縦の流れがある。この遺伝情報伝達の単位となる一つの細胞の全DNAがゲノムと呼ばれる。これに対して、一つの個体が発生から成長、老化、そして死に至

3. ヒトゲノムの全体像

ヒト全細胞数は約60兆個
ヒト染色体数は24対
ヒトゲノムは約30億塩基対
ヒトゲノム全塩基数の約5%が遺伝子部分
ヒト遺伝子の総数は約3万種
その約50%が動物に固有
さらにその約50%が脊椎動物に固有
SNP(1塩基多型)も140万以上
3塩基反復配列の増幅

る情報の流れがある。これは個体が伝達された遺伝情報の発現をみる体細胞系列の横の流れである。この遺伝情報発現の単位が遺伝子である。ヒトゲノムの全体像を概観すると、ヒトを構成する細胞は約60兆あり、その細胞一つ一つにそれぞれ約30億の塩基対が24対の染色体に配されている。その全塩基の5%約3万が遺伝子と推測されている(表3)。

遺伝暗号の多様性

この約3万におよぶ遺伝子の暗号解読は、一部は済んでいるというものの全容が解読されるには少し時間がかかるのではないかと思われる。さらにゲノムの塩基配列のバラツキによる遺伝子多型、これはすでに300万がリストアップされているようである。この遺伝暗号の多様性と、疾患遺伝子の特定といった機能との関連付けが一層進むことになるであろう。またDNAから転写された

4. ポストシーケンスのゲノム科学の展開

ヒトゲノム構造

解遺伝子多型ヒトゲノム全ヌクレオチド配列解析終了
遺伝子多型解析 — 疾患遺伝子検索

ヒトゲノム機能

包括的遺伝子発現(トランスクリプトーム)解析
発現プロファイル解析 — ヒト癌の遺伝子発現etc.
発現蛋白(プロテオーム)解析

疾患遺伝子同定と包括的発症機構解明

遺伝子診断法の改善 — 包括的解析etc.
遺伝子治療法の改善
ゲノム創薬

生物情報工学(バイオインフォマティクス)の進展

RNAの発現調節を調べようとするいわゆるトランスクリプトーム解析、RNAから翻訳されて発現する蛋白質の全てを解析してカタログ化を図るプロテオーム計画もさらに進むと考えられる。DNAからRNAへの転写、RNAから蛋白質への翻訳という過程を指すセントラル・ドグマと、このセントラル・ドグマと異なる逆

転写など、生命活動の複雑系の解明に迫るには情報の的確な解析を必要とするので、バイオインフォマティクスなどの研究が発展することが必要である。これらの膨大なゲノム情報が医療に貢献して、疾患遺伝子の同定と発症機構の解明、予防的遺伝子診断、ゲノム創薬、薬剤応答性や効果と遺伝子多型性の関連性の解明などがすすむと考えられる(表4)。

ポストゲノムの医療

これらが完成に近づき、日常診療のなかに遺伝子検査が導入されることになるであろうポストゲノムの時代の、医療と画像医学の在り方を展望してみたいと思う。

遺伝子と疾病の関係を考えると、全く遺伝子と関係のない疾患は無いと言える。発症に直接関係が無いとしても、何らかの関与が認められる。疾病発症の決定因子となる遺伝子異常の存在する遺伝性疾患、発症する可能性の高い危険因子となる遺伝的変化を有する疾患、遺伝子多型と環境因子との複合で発症す

5. 遺伝子と疾患

—遺伝子と全く無関係の疾患は無い—

発症決定因子の遺伝子異常のある疾患

先天性代謝異常症、遺伝性神経変性疾患、遺伝性腫瘍

発症危険因子となる遺伝的変化のある疾患

家族性腫瘍、I型糖尿病etc.

遺伝子多型と環境因子複合で発症する疾患

悪性腫瘍、高血圧、II型糖尿病etc

発症がゲノムと直接関係のない疾患

外傷、感染症etc.

ると考えられる疾患、発症のエビデンスが遺伝子と直接関係がない疾患、などに分類できよう(表5)。

遺伝的疾患分類に対応する画像診断の適応を考えると、形態的異常を主とする疾患には、画像診断は形態異常の部位診断と治療の可否診断の為に用いられるので、従来の画像診断法でほぼ対応できるであろう。機能異常を主とする疾患においては、検査の必要がある場合には免疫や代謝をターゲットとする核医学検査が主として用いられることになるであろう。この領域の現在の診断画像は空間分解能など精度が十分ではない。遺伝子診断に対応するような放射性薬剤の開発とともにセンサーをはじめとする機器の

6. 遺伝的疾患分類と画像診断

単一遺伝子疾患(メンデル遺伝病)

常染色体優性遺伝病—von Recklinghausen病、軟骨無形成症

常染色体劣性遺伝病—先天性代謝異常症etc

X連鎖遺伝病—VD抵抗性佝僂病、血友病、Turner症候群etc

染色体異常

構成的異常—Down症候群etc 染色体異常症

一時的異常—悪性腫瘍、ウイルス感染症etc

多因子遺伝病

単発性奇形—先天性心疾患、幽門狭窄症、多指症etc

生活習慣病—糖尿病、高血圧、心筋梗塞etc

ミトコンドリア遺伝病—ミトコンドリア脳筋症、Leber視神経萎縮

体細胞遺伝病—悪性腫瘍etc

開発と情報処理技術の徹底した開発が必要と思われる。悪性腫瘍は従来型の画像診断や IVR、核医学検査もある程度機能するであろう。とくに FDG-PET の有効性は評価できる。これをうけて漸く PET の改良に取り組もうとする機運がメーカーに見られることは良い方向だと思う（表 6）。

日常診療と遺伝子診断

ゲノム科学の進歩は、医療をどのように変えていくのであろうか。第 1 は予防医療に最も貢献すると考えられる。すなわち病気にかかる仕組みが分子レベルで解明される。それによって原因遺伝子を標的として新しい診断法や治療法、治療薬の開発が進むと考えられる。即ち疾患の背景となる仕組みの違いが分子レベルで解明され、個人個人の疾患の罹りやすさのリスク判定が可能になるであろう。これによりオーダーメイド医療への道が開かれることであろう。さらに日常の生活習慣の改善による予防、予防診断ができるようになると考えられる。さらに細菌やウイルスのゲノム解析による感染症の原因菌の遺伝子診断、薬剤の適応性の決定、さらに適合新薬の創製が出来るようになると思われる。このような遺伝子診断が日常化すると、原因遺伝子をターゲットにした診断が重要になる。また遺伝子検査で疾患の易罹患性が判定された後の検診では、検出の対象となる疾病の病期はこれまで以上に早期である筈なので、より微細な病変を捉まえることが必要になる。

ポストゲノムの画像診断の在り方

もともと健康診断は最も精密な検査でなければならないと思っているが、一層高度な精密さが要求されることになる。正診率向上のためには、それぞれの

7. ゲノム科学が医療を変える

疾患発症の仕組みが分子レベルで解明

疾患発症の原因遺伝子を標的分子とした

新診断法、治療法、治療薬の開発

疾患の背景の仕組みの違いが分子レベルで

解明、オーダーメイド医療への道

個人の疾患易罹患性のリスク判定が可能、

ライフスタイルの変更、予防診断

病原体のゲノム解析による感染症の遺伝子

診断、薬剤の適応性決定と新薬創製

画像診断に用いられる空間分解能を改善するような新しいセンサーの開発や工夫、内視鏡型であれ自走型であれ体内に線源や検出器などを挿入して検査するためのマイクロマシンやナノマシンの開発、新しいモダリティの発見など一層の工夫が必要である（表 7）。

では画像医学の改善、発展に導入したい技術は何か、その可能性はあるのかなどについて、少し考えを述べてみたい。

ゲノムレベル、細胞レベルの病変を画像化するには、先ず考えられるのは核医学的手法である。これまでもモノクロナール抗体を用いた免疫・腫瘍核医学

8. ポストゲノムの画像医学のターゲット

— 疾病易罹患性の遺伝子診断はより早期の
細胞レベルの病変の存在診断を要求する —

マイクロ画像医学の実現化

ゲノム核医学

腫瘍・免疫核医学の発展
陽電子、陽子線の効率よい利用
体内型センサと体外型センサの併用

マイクロ画像診断学

体内型線源の開発
体内型センサの開発
放射光の利用技術の発展

が進められてきた。しかし空間分解能のよくないことが隘路になっている。体外型センサーの改善とともに、体内型センサーの開発等により、空間分解能を高める新しいアルゴリズムの開発などが必要と思われる。ゲノム核医学とでも言うべき新領域となるであろう。その中心になるのは PET と考える。放射性薬剤としては

蛋白親和性が強く、やや寿命の長い $Ti-45$ を用いた標的分子の作成などが考えられる。またマイクロ画像診断学の可能性が論じられねばならないと考える(表 8)。

マイクロ画像診断装置と素材

シュンペンターの提唱する技術革新波として、21 世紀は 20 世紀末に始った分子生物学と情報工学による高波がある。これにもう一つカーボンを中心とした物質工学の高波を加えたいと思う。20 世紀はシリコンを中心とした物質工学が IT の基礎を支えた。21 世紀はこれに加えてカーボンを中心とした物質工学が最も重要と考える。

カーボンは柔らかいグラファイトから最も硬いダイヤモンドまで、幅広い構造を示し、結合力も磁性も構造により異なるといったように物性の変化もこれが同じ物質かと思うばかりの幅広いものがある。フラーレンは 1970 年に大澤映二教授(京大、豊橋技術大)がその存在を予言し、1985 年にクロトー教授、スモーリー教授、カール教授の 3 人により発見され、1990 年にホフマン教授、クレッチマー博士等によって単離された。チューブ状フラーレンはカーボン・ナノチューブと呼ばれ、1991 年に飯島澄男教授(名城大)により発見された。ナノチューブは光増感性もあり、マイクロマシンの微細な感光材として利用できる可能性がある。また螺旋状のナノチューブは弾力性に富み、微細なバネにも使える。電子の行動も特異で、サイズと構造によって金属性であったり半導体

であったりする。電子銃にもなるはずで、これによりミクロの X 線発生器ができる可能性がある。体内に入ったとき医療用機器として重要な安全性の問題でも、カーボンが生体の異物反応もすくないと考えられる。医療用のマイクロマシン、ナノマシンの素材として適した物質といえよう（表 9）。

9. フラーレン・ナノチューブの魅力

幅の広い物性

構造によって金属/半導体/絶縁体/超伝導体と変わる

光増感性

マイクロマシンの微細な感光材として利用できる

弾力性

コイル状のナノチューブが微細なばねに使える

電子状態

電子銃を作れるのでミクロの X 線発生器が作れる

生体反応

生体構成元素であり、異物反応も極めて少ない

10. ミクロ画像医学の可能性

マイクロマシンの利用

ナノチューブの光反応による高解像センサ
線源・センサの内視鏡的装置・自走装置
マイクロマシンを支えるナノチューブの弾力性

ナノマシンの利用

ソリッドステーツのミクロ X 線発生器
ナノマシンを支えるフルラーレン・ナノチューブ

フルラーレンやナノチューブは、最近では幾つかの方法で大量生産の目途も立ってきているようである。ナノマシンやマイクロマシンの基盤としても、また生体内へ薬剤や線源を導入するキャリアーとしても重要な物質となるものと思われる（表 10）。

ミクロ画像診断学

ポストゲノムの画像診断は、分子レベル、細胞レベルの解像力が必要である。マイクロマシナリー、ナノマシナリーを駆使した診断装置の登場がその鍵を握るように思われる。最近（2001年4月）奥山文雄教授はナノチューブを用いた X 線システムを研究開発し、実験に成功したと報道された。また同じ頃 IBM 技術陣は、生成時には混在する金属性と半導体性のナノチューブを電氣的破壊法で金属性ナノチューブを取り除くことに成功したと報じている。これは新しい受像系の開発の可能性をも示すものである。ミクロ画像診断学の成立の可能性は高いと考える。

（名古屋大学名誉教授）