

# 三大疾患克服に向けた 先端医療技術の研究開発

Research and Development towards Advanced Diagnosis Systems to Overcome Three Major Diseases

**越智 久晃**

Ochi Hisaaki

**半澤 宏子**

Hanzawa Hiroko

**森本 裕一**

Morimoto Yuichi

**木口 雅史**

Kiguchi Masashi

**小橋 啓司**

Kobashi Keiji

**内田 憲孝**

Uchida Kenko

日立グループは、がん、心疾患、脳精神疾患の三大疾患における正確かつ迅速な診断・治療の支援に向けた先端技術の開発を進めている。がん診断に対しては、世界最高レベルの解像度のPETを開発し、腫瘍の大きさの正確な判定や活動性の高い部分の判定技術を開発している。心疾患に対しては、半導体検出器を応用して高性能で患者に優しい心筋細胞活性の評価装置の開発、および動脈硬化による血管狭窄を診断するバイオマーカーの研究開発を進めている。脳精神疾患に対しては、うつ病の予防やリハビリに役立つことを目標とし、光トポグラフィを用いて気分状態を客観値として計測する技術を開発している。

これらの新しい技術により、医療の質の向上と高齢化社会における総医療費の抑制に貢献することをめざしている。

## 1. はじめに

医療・バイオ領域に関して世の中の動向を語るとき、多くの調査機関が「少子高齢化」という言葉を用いる。株式会社日立総合計画研究所の「2009年の展望と2030年グローバル課題に関する有識者アンケート調査結果」にも、「人口・高齢化・少子化」が2030年の重要課題の一つに入っている。世界的に進む少子高齢化社会共通の課題として、総医療費増加の抑制と、負担が少なく早期に社会復帰ができる医療が同時に求められている。特に少子高齢化社会では死因の三大疾患（がん、心疾患、脳精神疾患）が医療費全体を圧迫すると懸念されることから、三大疾患の克服が最重要課題となる。

医療費増加の抑制と、負担が少なく早期社会復帰できる医療という、一見相反する課題を満足するためには、次の二つが必要になる。

- (1) 病気をなるべく早く見つける（超早期診断）。
- (2) 診断の精度を上げて確実な治療を行う（最適な診断と治療の統合）。

特に三大疾患においては、少しでも早く病気を発見できれば、短期間での治療が可能となり、治癒率も格段に高くなる。また、患者それぞれの病変の状態によって最適な治療法を選択することにより、QOL (Quality of Life) が高く、むだが少ない治療が可能となる。むだが少ない治療と治癒率の向上の結果として総医療費抑制を両立できる。近い将来、疾病群別包括支払い制度（診療報酬定額制）の拡大・発展と相まって、診療の始まりから終わりまで全体としての効率最大化を考えた診療プロセス最適化が行われると予想される。

病気による大きな形態変化が始まるよりも以前に病気発見を行うためには、分子・細胞レベルでの病気の進行を定量化・可視化する臨床検査技術・画像診断技術が必要となる。さらに、将来的には個人ゲノム情報を利用した疾患リスク予測や体質解析を考慮したうえで、診断や治療法選択が行われるようになると予測される。特に診療選択肢の多い三大疾患においては、このような病院部門間を横断した情報共有が重要となる。すなわち、疾患ごとに個別化したエビデンスに基づいて、「最適なケアを、最適な患者に、最適のタイミングで」施すためには、病院部門をまたがる上述の多種多様かつ大量の検査データを一元管理し、そこから診療に必要な情報を導き出すのを支援する高度な情報処理技術が必要となる。図1は、診療機器を縦糸に、それらを結ぶ情報システムを横糸として例えており、それぞれの疾患ごとに最も効果的な組み合わせが選択され、進化していく概念を示している。

このような疾患ごとに診療全体における効率最大化を考えた医療が広がると、これまで医療装置別に縦割りで進められてきた装置開発のあり方も影響を受ける。すなわち、治療や他の検査を含めた全体ワークフローの最適化を意識し、開発早期から臨床機関との連携が必要になる。

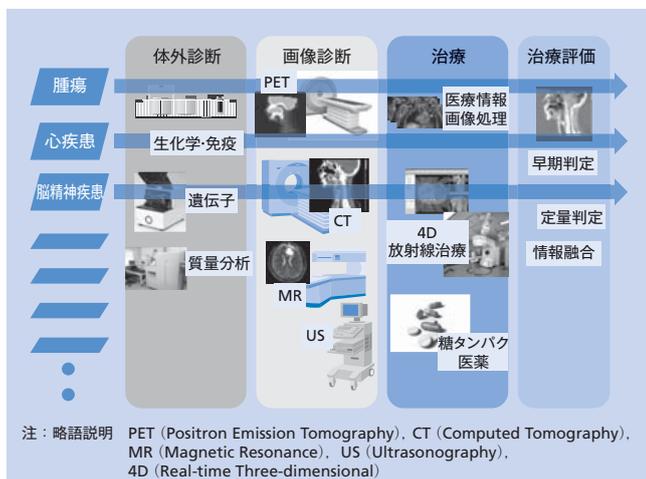


図1 | 機器縦割りから疾患ごとの最適システム・ソリューション構築への移行

疾患ごとに診療の始まりから完了までの全体にわたる効率最大化を考えた最も効果的な組み合わせが選択され、進化していく概念を示す。

ここでは、日立グループが臨床機関と連携し、三大疾患の正確かつ迅速な診断・治療の支援に向けて進めている先端医療技術開発の現状と、将来展望について述べる。

## 2. 高精度PET装置による腫瘍の分子診断技術

ポジトロン断層撮像技術、すなわちPET (Positron Emission Tomography) は、ポジトロン (陽電子) を放出する核種で標識した薬剤を体内に投与し、その薬剤が生体の機能にかかわる分子と特異的に結合した様子を断層像として撮影する検査方法である。検査目的に合わせて薬剤を選ぶことで、がん、脳疾患、心疾患などの超早期診断や病態的確な把握、治療効果の早期判定を実現可能な分子診断技術が期待されている。

日立グループは、分子診断技術を次世代の医療における重要技術として位置づけ、高精度な診断画像を提供可能なPET技術の開発を進めている。これまでに、世界初のヒト頭部用半導体PET装置を開発し、開発技術の臨床上的有用性を探索するとともに、次世代医療におけるPET診断の役割について北海道大学と共同で検討を進めている。

ヒト頭部用半導体PET装置は、微細な半導体検出器を数万チャンネル配置することにより、空間分解能を向上した。半導体検出器で検出した微細な信号は、新たに開発した専用半導体集積回路 (ASIC: Application Specific Integrated Circuit) で信号を処理され、半導体検出器の特長である高いエネルギー分解能を生かす画像処理技術を通して画像化される。その結果、ガンマ線のエネルギー分解能5%以下、画像の空間分解能3 mm以下という高い精度での計測を実現し、初めてヒトの診断に対して適用可能としたものである。

開発した半導体PETは、北海道大学病院において次世

代の分子診断手法の研究に適用中である。ここでは、これまでに得られた高精度PET画像について紹介する<sup>1)</sup>。

### (1) 腫瘍の進展状況の高精度な描出

血管に沿って腫瘍が進展した症例に対するPET画像と同じ位置のMRI (Magnetic Resonance Imaging: 核磁気共鳴画像法) の画像を図2に示す。従来の装置では腫瘍の有無については描出できているが、その進展状況は明らかではないのに対し、開発した技術では、血管部分に対応して薬剤の取り込みが低下しているのがわかり、MRIの所見とよく一致していることが確認できた。

### (2) 病巣の大きさの正しい同定と活動性の高い部分のピンポイントの描出

X線CT (Computed Tomography: 計算機トモグラフィ) の測定結果と、半導体PETで得られた腫瘍のブドウ糖代謝画像に加えて、新規薬剤を用いて低酸素領域を画像化した結果を比較すると、CTの病変の範囲に比べてブドウ糖代謝の画像は病巣の大きさを正しく同定でき、低酸素画像ではさらに病巣の活動性の高いところをピンポイントで描出していることがわかる (図3参照)。

このように、高精度PETに支えられた分子診断技術の腫瘍診断への適用により、腫瘍内部の質的な変化を的確にとらえることが可能となり、それぞれの患者に合わせた治

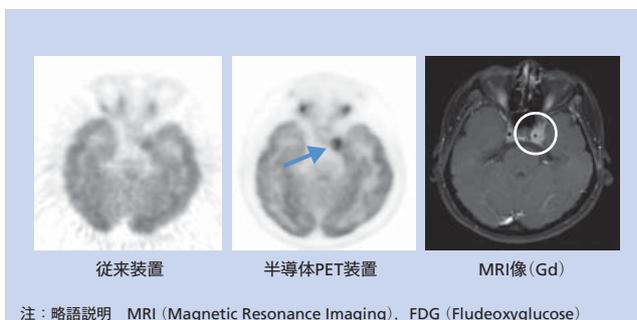


図2 | 血管に沿って進展した腫瘍のFDG-PET画像と同じ位置のMRI画像  
MRI画像が示すように、この症例では腫瘍が血管に沿って進展している。従来装置では腫瘍の存在はわかるがその進展状況は必ずしも明らかではない。これに対し、開発した装置では血管領域に対応した薬剤の取り込みの低下が的確に描出されていることがわかる。

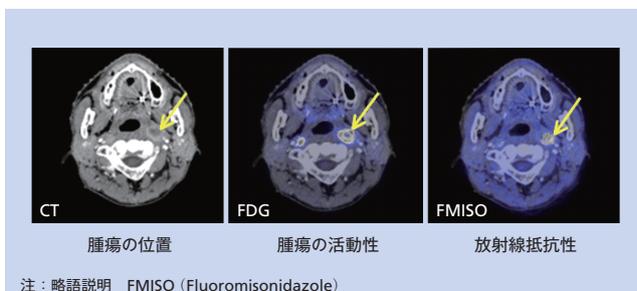


図3 | 上咽頭がんのCT像とCT像にブドウ糖画像 (FDG)、および低酸素画像 (FMISO) を重ね合わせた画像 (いずれも半導体PETを利用)  
CTの病変の範囲に比べてブドウ糖代謝の画像は病気の大きさを小さく同定でき、低酸素画像ではさらに病巣の活動性の高いところをピンポイントで描出している。高精度な分子診断技術を適用して腫瘍内部の質的な変化をとらえることにより、個々の患者に最適な治療に活用できる。

療に活用することが期待できる。

なお、この研究は、文部科学省の科学技術振興調整費「先端融合領域イノベーション創出拠点の形成」プログラムとして、北海道大学が、塩野義製薬株式会社をはじめとする3社および日立製作所を協働機関として推進中の「未来創薬・医療イノベーション拠点形成」事業<sup>2)</sup>の成果の一部である。このプログラムは、PETを中心とした分子診断技術を医療イノベーションの一つの柱と位置づけ、患者に配慮した個別化医療の実現をめざしている。

### 3. 心疾患に向けた取り組み

#### 3.1 心疾患に向けた新しい診断装置の開発

欧米式の食生活の普及に伴い、心筋梗塞に悩まされる患者が増加傾向にある。心筋梗塞は、心臓を取り巻く冠動脈が閉塞して心筋への血流供給がとだえ、心筋細胞が壊(え)死に至る病気である。前述した半導体検出器技術は、この心筋梗塞の病態診断にも効果を発揮する。治療対象とする部位の同定、カテーテルやバイパス手術など術式の決定に重要な心筋各部への血流供給状態の把握においては、SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) と呼ばれる核医学画像診断法がゴールドスタンダードとされる。SPECT検査は、病院内では一般にRI (Radio Isotope) 検査と呼ばれ、日本全体で約2,000台のSPECT装置が稼働している。

SPECT装置は、患者に微量投与した放射性薬剤から発せられるガンマ線を検出し、放射性薬剤の体内分布を画像再構成と呼ばれるアルゴリズムで推定する。このガンマ線の検出に従来はシンチレータが用いられてきたが、日立グループはPETと同様に半導体検出器を用いることにより、従来に比して高い空間分解能、高いコントラストでの画像化が可能であることを示してきた(図4参照)。また、半導体式のSPECTは空間分解能をあえて抑制してコリメー

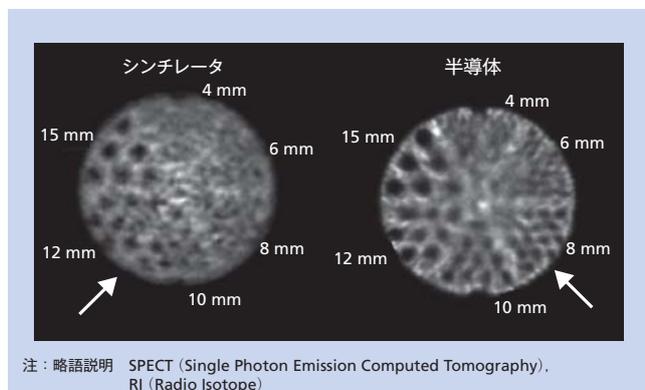


図4 | シンチレータを用いたSPECTと半導体SPECTとの画像の比較  
臨床時と同等のRI濃度と撮像時間でコールドロッドファントムを使用した撮像を示す。シンチレータで10~12 mmの分解が限界なのに対し、半導体SPECTでは8 mmの分解に成功した。

タのアーチャーを広げるなどして高感度計測、すなわち短時間検査や低被ばく検査を提供することも可能であり、この特性を生かした心臓専用の半導体SPECT機種が心筋梗塞患者が多い米国を中心に登場している。現在、日本では欧米よりも心筋梗塞患者が少ないとはいえ、多くの患者へのよりよい治療の提供に貢献するために、半導体検出器を用いた高性能SPECTシステムの開発を進めている。

#### 3.2 動脈硬化の病態評価とバイオマーカー

動脈硬化は、加齢や生活習慣などさまざまな要因によって長い年月をかけて自覚症状のないままに進行し、時として心筋梗塞や脳梗塞といった重篤な疾患に至る。動脈硬化の進行に伴って動脈血管内に形成される病変の粥(じゅう)腫(プラーク)には、石灰化した繊維性組織に富む安定型と、脂質や炎症細胞に富む不安定型が存在し、心筋梗塞や脳梗塞の多くは、不安定型プラークの破綻とそれに続く血栓形成に起因すると言われている。そのため、日本国内の死亡原因の上位を占める心筋梗塞や脳梗塞の発症リスクを低減するには、不安定プラーク形成や破綻リスクを適切に評価・診断することが重要である。

日立グループは、前述の「先端融合領域イノベーション創出拠点の形成」プログラムの一環として、北海道大学と共同で動脈硬化の進行やプラーク形成とその破綻リスクを評価するバイオマーカーの探索をめざし、動脈硬化モデルマウスから検体を採取して、質量分析計によるタンパク質発現量の網羅的解析(プロテオミクス)を行った。

この研究に用いた動脈硬化モデルのApoE (アポリポタンパク質) 欠損マウスは、脂質と糖質の割合を高めた高脂肪食の投与により、週齢に伴って、初期、中期(不安定プラーク)、後期(安定プラーク)と進行程度の異なるプラークが動脈血管内に形成される(図5参照)。

そこで、ApoE欠損マウスと野生型マウスのそれぞれ



図5 | ApoE欠損マウスの週齢と動脈硬化病変進行の概念図  
ApoE欠損マウスの動脈断面を模式的に示す。週齢に従って動脈硬化が進行し、性質の異なる病変がそれぞれ形成される。

12, 18, 25, 35週齢の個体から血漿(しょう)と動脈組織を採取し, ApoE欠損マウスと野生型マウスに含まれるタンパク質群の存在量比に対して大規模な比較定量解析を行い, 週齢(病変の進行)依存的にその存在量比が2倍以上変動するタンパク質群を抽出した。その結果, 不安定プラークが多く形成され, 破綻リスクが高まる25週齢をピークに血液および動脈組織中の存在量が増加または減少するなど, 病変ステージに従って特徴的な変動を示すタンパク質が複数見いだされた。

今後はこれらの結果を基礎として, 動脈硬化性疾患の患者から検体を得て行う臨床研究や, さらなる動物実験を通じ, 動脈硬化の分子診断や分子イメージング技術の開発に展開する。

#### 4. 脳精神疾患に向けた研究開発

WHO (World Health Organization: 世界保健機関) や世界銀行が世界の疾病負担の指標としている障害調整生命年 (DALY: Disability-adjusted Life-years) によると, うつ病は第2位にランクされる重大な社会的損失をもたらす疾病である。うつ病を原因とする自殺や長期休務の増加は, 重大な社会問題となっている。その対策のためには, 医療機関, 職場, 家庭での取り組みが必要とされている。臨床医療分野では, 2009年から「光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」が先進医療として実施されている。

職場においては, うつ病の発症予防, 早期発見と治療導入, リハビリが求められている。予防には気分不調の早期気づきが大切であり, リハビリには自身のお気分状態を把握してコントロールすることが必要とされている。この気分状態の把握がメンタルヘルスケアの基本を成す。気分状態のチェックには一般に質問紙が用いられるが, 主観評価に基づく従来の質問紙は, 被験者が定性的な質問に対する回答に迷うことや, 意図的に回答を操作できることが問題とされ, 客観的なチェック法が望まれる。そこで, オフィスや家庭で光トポグラフィを用いて気分状態を客観値として計測し, 予防やリハビリに役立てることをめざして研究を進めている。

ワーキングメモリ (以下, WMと記す。) 課題によって賦活される前頭前野活動は気分状態に影響される<sup>3)</sup>。ディスプレイ上に表示された文字の音を一時記憶する言語性WM課題と, オブジェクトの位置を一時記憶する空間性WM課題を被験者に実施させ, そのときの前頭前野の血液量変化を光トポグラフィによって計測して脳活動値とする。あわせて, 気分評価の標準となっている質問紙POMS (Profile of Mood States) を用いて抑うつ気分スコア

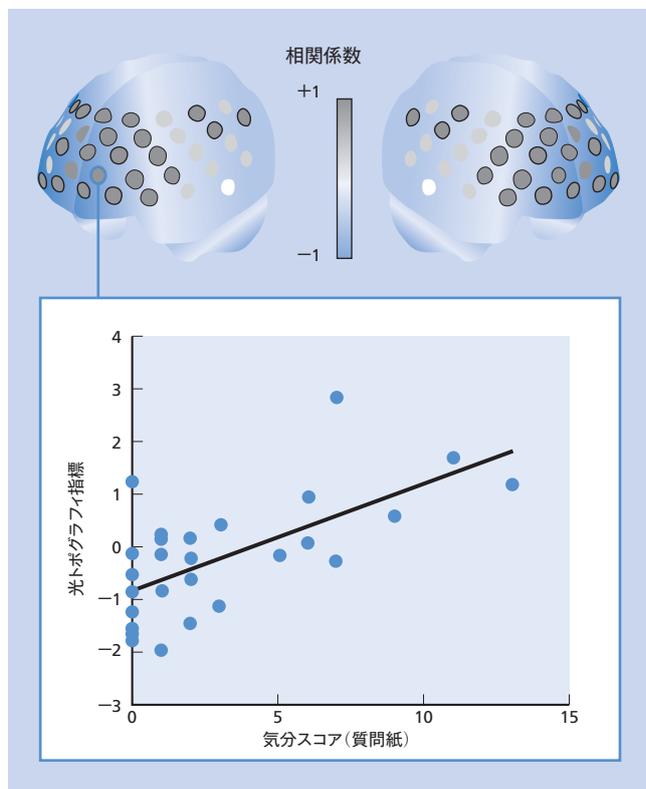


図6 | ワーキングメモリ課題によって計測した光トポグラフィ指標と質問紙による抑うつ気分スコア変化の相関関係, および相関係数の脳表分布。左前頭部の脳活動を用いて作成した光トポグラフィ指標が, 抑うつ気分を表すことがわかる。

を求める。

健常成人29名について, 空間性WM課題による脳活動値は抑うつ気分スコアと正の相関を示し, 言語性WM課題の場合は負の相関を示した。そこで, 空間性WM脳活動値と言語性WM脳活動値の差を用いて光トポグラフィ指標を定義したところ, 抑うつ気分スコアと高い相関が得られた(図6参照)。また, 個人の抑うつ気分変化を経時的に追跡できることも確認された。よって, 光トポグラフィ指標は日々の気分状態のセルフチェックに有望な指標となることが期待される。

これらの検討は, 統制された環境条件下で実施された。しかし, 環境などの影響で被験者の状況が変化することにより, 異なる脳機能計測結果が得られる場合がある。つまり, 光トポグラフィ指標の支配要因が他に存在した場合, 抑うつ気分を示す指標としての精度が低下する可能性がある。そのため, 光トポグラフィ指標の有効性を確認するためには, オフィスや家庭など, 実際に使用されるフィールドで検証試験を行うことが重要である。

日立製作所基礎研究所では, フィールドにおいて数多くのデータを収集するために, 可搬性に優れたシステムを構築した。小型軽量のウェアラブル光トポグラフィ<sup>4)</sup>を用いて, WM課題提示と計測制御, データ処理, および結果表示を自動化している(図7参照)。これにより, 被験者



**図7** | ウェアラブル光トポグラフィ試作機  
携帯型装置を用いて百ます計算時の脳活動を計測している様子を示す。データは手前のPCに無線伝送され、脳活動マップをリアルタイムで表示できる。

自身が計測開始ボタンをクリックするだけで光トポグラフィ指標を計測することができる。

今後は、うつ病の予防やリハビリでの活用に向けて、このシステムを用いてフィールド試験を重ね、光トポグラフィ指標の有効性と限界を確認する。

## 5. おわりに

ここでは、日立グループが臨床機関と連携し、三大疾患の正確かつ迅速な診断・治療の支援に向けて進めている先端医療技術開発の現状と、将来展望について述べた。

三大疾患は先進国において医療費圧迫の大きな要因になっている。質の高い医療をいかに低コストで提供できるかが、この分野における事業の成否の鍵となる。研究開発では、個々の装置の高性能化とともに、疾患ごとにどのような検査を提供すれば質とコストで最適な医療を提供できるのかという観点を、今後さらに重視して取り組んでいきたいと考えている。

## 参考文献など

- 1) T. Shiga, et al. : A New PET Scanner with Semiconductor Detectors Enables Better Identification of Intratumoral Inhomogeneity, *J. Nucl. Med.*, 50, 1, pp.148-155 (2009)
- 2) 北海道大学：未来創薬・医療イノベーション拠点形成。  
<http://www.cris.hokudai.ac.jp/cris/innovahome/>
- 3) R. Aoki, et al. : Prefrontal Activity during Non-emotional Working Memory Tasks Reflects Individual Differences in Depressive Mood: an Optical Topography Study, *Abst. Human Brain Mapping 2009* (2009)
- 4) H. Atsumori, et al. : Development of wearable optical topography system for mapping the prefrontal cortex activation, *Rev Sci Instrum* 80, 043704-043708 (2009)

## 執筆者紹介



### 越智 久晃

1989年日立製作所入社。中央研究所 ライフサイエンス研究センター 所属  
現在、画像診断関連機器の研究開発に従事  
工学博士  
日本磁気共鳴医学会会員、電子情報通信学会会員



### 森本 裕一

1985年日立製作所入社。中央研究所 ライフサイエンス研究センター メディカルシステム研究部 所属  
現在、核医学診断装置の開発に従事  
日本核医学会会員、日本医学放射線学会会員、日本原子力学会会員



### 小橋 啓司

1995年日立製作所入社。中央研究所 ライフサイエンス研究センター メディカルシステム研究部 所属  
現在、半導体核医学装置の開発に従事  
工学博士  
日本核医学会会員、日本原子力学会会員、日本機械学会会員



### 半澤 宏子

1991年日立製作所入社。中央研究所 ライフサイエンス研究センター バイオシステム研究部 所属  
現在、体外診断技術の開発に従事  
博士(工学)  
日本分子生物学会会員、日本循環器学会会員



### 木口 雅史

1983年日立製作所入社。基礎研究所 健康・計測システムラボ 所属  
現在、脳科学応用研究に従事  
博士(理学)  
日本応用物理学会会員、日本光学会会員



### 内田 憲孝

1986年日立製作所入社。中央研究所 ライフサイエンス研究センター バイオシステム研究部 所属  
現在、バイオ関連機器の研究開発に従事  
日本分子生物学会会員、日本農芸化学学会会員、日本生物環境工学学会会員