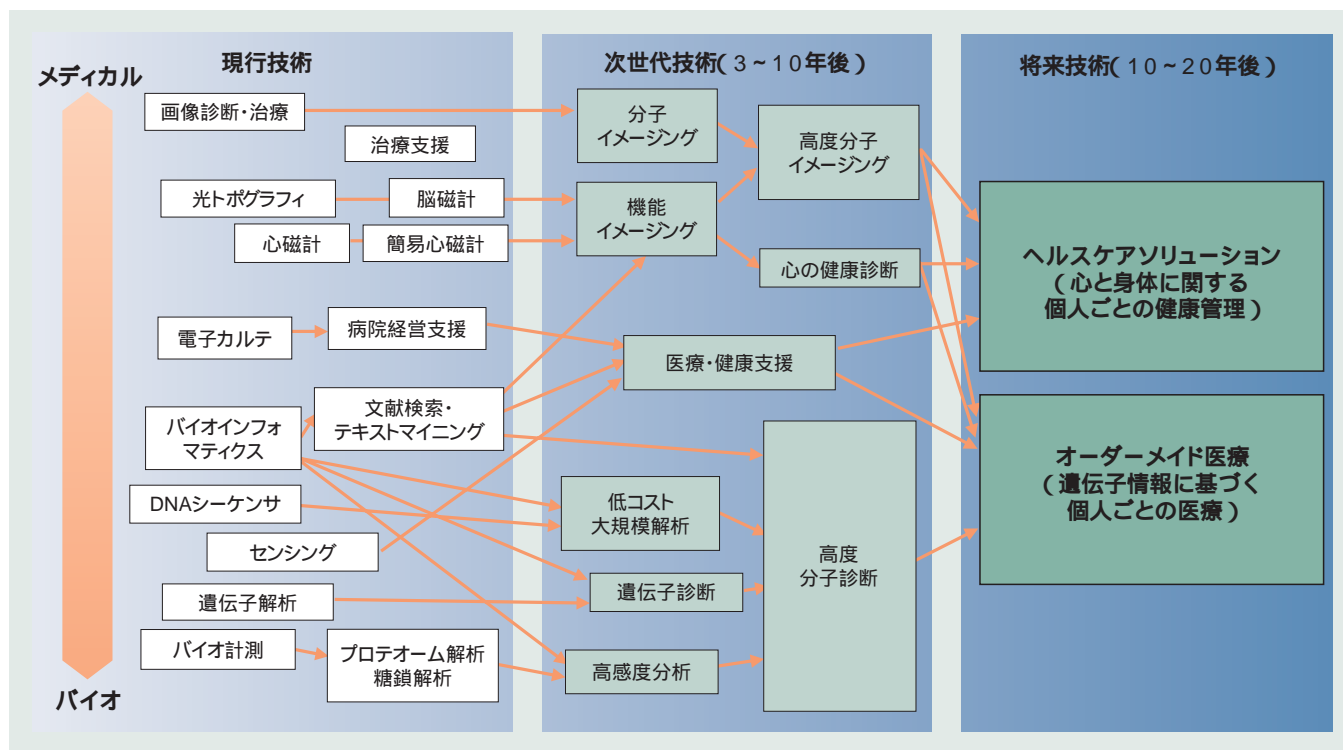


# 先端バイオ・メディカル機器の研究開発

## Research and Development of Bio-medical Instruments

坂入 実 Minoru Sakairi



注:略語説明 DNA(デオキシリボ核酸)

**バイオ・メディカル分野の技術ロードマップの例** | ゲノム研究が進むことによって、疾病を起こす仕組みが分子レベルで解明され、それを標的とした個人ごとの新規診断法や治療法が開発される。

日立グループのバイオ・メディカル分野の優位化戦略は、世界の医療機器・製薬メーカーがM&Aなどによって肥大化していく中でさらに深化する必要性が出てきている。顕在化されたニーズを、潜在化されたニーズのレベルにまで深化させ、それを具現化させるための性能、サイズにまで落とし込んでいくという研究開発戦略や製品戦略がますます重要である。2004年に製品化した「心臓磁気

計測システム」や「プロテオーム解析用質量分析システム」、さらに、研究を開始した「中枢神経疾患計測技術」は、この潜在化されたニーズを意識しての研究開発の成果、技術である。この考え方を企業遺伝子として継続的に展開していくことが、今後の日立グループのバイオ・メディカル事業分野での成長の鍵になる。

### 1 はじめに

米国ゼネラル・エレクトリック( GE )社の英国アマシャム社買収による巨大医療機器メーカー、GEヘルスケア社の登場や、国際製薬業界の再編に伴う米国ファイザー社をはじめとするメガファーマの誕生など、バイオ・メディカル分野を「次世代の成長のエンジン」と位置づけた世界大手企業が巨額の投資を行っている。これには、当該分野で国際競争力のあるバイオ・メディカル企業を国内に確保するための国家戦略が絡んでいるとも言われている。

わが国の企業には、欧米大手企業と事業規模、研究開発費の差が拡大しつつある環境下で、これまで以上に戦略的経営、戦略的研究開発が求められるようになった。日立製作所は、2004年10月に医療事業統括本部を設け、グループ全体のリソース再構築、強い製品・事業の構築、および売り上げ・収益の拡大を図っている。すなわち、バイオ・メディカル分野での日立グループ戦略経営の実現である。

日立グループのバイオ・メディカル関連事業は、現在、画像診断、体外診断(バイオ機器を含む)、医療情報、治療、医療機器ファイナンスなどから成り、その全体の

事業規模は年間で3,000億円を超える。しかし、業界がジョーニングでは、オープンMRI(磁気共鳴イメージング装置)、生化学自動分析計、DNA(デオキシリボ核酸)シーケンサなどの一部の製品を除き、チャレンジャーあるいはフォロワーの立場にある。したがって、必然的に世界市場で競争しなければならないバイオ・メディカル分野では、徹底した優位化戦略が必要になっている。

そのために、研究開発を進めるうえで、(1)技術ロードマップによる未来のバイオ・メディカル分野の可視化、(2)重要と判断した技術分野の研究開発目標を、顕在化されたニーズ、さらに、潜在化されたニーズから決定することの2点を常に心がけてきた。

ここでは、技術ロードマップを踏まえて、日立製作所中央研究所・基礎研究所のライフサイエンス研究分野で推進した三つの研究開発事例について述べる。

## 2 技術ロードマップによる未来のバイオ・メディカル分野の可視化

特に、医療機器の場合、研究開発開始の起点から、薬事承認、保険収載の認可を得るまでには長い時間が掛かる。例えば、後述する心磁計の開発は10年もの時間を要した。そのため、未来の市場のニーズからの発想と、自社の経営資源のシーズ(技術の種)からの発想との融合が重要となる。この融合を具現化したものが技術ロードマップである。企業コンサルタントの野口昭氏は、「技術ロードマップには未来の経営そのものがあり、事業ロードマップが未来予想図であるなら、技術ロードマップは未来予想図の実現を支える未来実現図である」としている<sup>1)</sup>。最近、日立製作所の研究開発本部はこの技術ロードマップの作成に力を注いでおり、日立グループの未来を込めようとしている。

バイオ・メディカル分野の技術ロードマップの一例を83ページの図に示す。この分野のロードマップには多種多様な考え方があり、研究開発の流れは、ゲノム(遺伝子情報)研究が進むことによって、疾病を起こす仕組みが分子(遺伝子やタンパク質)レベルで解明され、それを標的とした個人ごとの新規診断法や治療法を開発することにあると考える。これは、英語では“Personalized Medicine”、日本語では「オーダーメイド医療」、あるいは「テーラーメイド医療」と呼ばれるものである。以下では、東京大学医科学研究所の中村祐輔教授が提唱している「オーダーメイド医療」という言葉に統一する。当然のことながら、われわれだけでは、このはるか彼方にあるゴールには到達することはできない。しかし、

世界の研究開発の動向を見据え、ある段階での医療ニーズを把握し、自社シーズを融合させ、時には他研究機関や他社のシーズとも共同しながら、新規診断技術などの研究開発や製品化を進めることは十分に可能であると考ええる。

理想のオーダーメイド医療は、遠い将来にある。これを実現するために必要であり、われわれにシーズがあると思われる技術分野には、低コストで簡便にできる遺伝子解析技術をはじめ、病気を起こす原因を標的分子とした高感度分析技術や、生体分子そのものの性質を探るためにその挙動を画像としてとらえる分子イメージング技術、非侵襲的に生体内組織の機能を計測する機能イメージング技術などがあり、医療関係者のニーズを踏まえながら、これらの技術を高度化していくことが重要な責務と考えている。

この技術ロードマップから、非侵襲的機能イメージング技術と、高感度分析技術の最近の研究開発事例について以下に述べる。

## 3 潜在化されたニーズを踏まえた、非侵襲的機能イメージング技術

### 3.1 心臓磁気計測システム(心磁計)の概要

心磁計は、まさしく、無侵襲の高精度心臓検査というニーズと、研究所の超伝導デバイスというシーズとが融合した結果生まれた。これは、筑波大学、国立循環器病センターによる適切な指導に、担当した社内の研究開発陣の執念が加わっていることは言うまでもない。

心磁計は、簡単に言えば、心臓磁場を計測して心臓の異常や疾患を検査する装置である。その原理を図1(a)に、株式会社日立ハイテクノロジーズの心臓磁気計測システム“MC-6400”の外観を図1(b)にそれぞれ示す。心磁計では人体の透磁率が一定であることから、心臓磁場が体組織の影響を受けないため、心臓の状態を心電図よりも正確に反映したデータを取得できる。心臓磁場は、地磁気の約百万分の1という微弱な信号であることから、磁気シールド内のコントロールされた環境下で、超高感度磁気センサであるSQUID(Superconducting Quantum Interference Device:超伝導量子干渉素子)を64チャンネル配置して、心臓全体を一度にカバーする多点計測を実施している。これにより、心磁図を容易に取得することができるようになった(図1(c)参照)。MC-6400では、早い段階から心臓検査への展開を図ったため、豊富な臨床治験から得た心疾患解析技術の開発により、狭心症や心筋梗塞をは



**図1** 「心臓磁気計測システム（心磁計）の原理と装置の外観  
心磁計の原理図を(a)に示す。微弱の心臓磁場を64チャンネルの超高感度磁気センサで計測し、心磁図として表す。(b)は株式会社日立ハイテクノロジーズで製品化した心磁計「MC-6400」の外観である。健康者と心筋梗塞患者の心磁図(c)は、心臓全体がマップで示されるので視覚的にわかりやすいという特徴を持っている。

はじめ、さまざまな心疾患の診断を可能とした<sup>2)</sup>。

また、放射線を使うR( Radioisotope )シンチレーション検査は、虚血性疾患の最終診断に用いられているものの、被爆の問題などのため継続的検査はできないのに対し、心磁計では同検査に近い感度のデータを無侵襲に短時間(数十秒から数分)で抽出することができ、経過観察の必要な場合にも短期間の繰り返し検査が可能となる。心磁計の応用範囲は、われわれが当初予想していた以上に大きく広がろうとしている。

この検査は着衣のまま簡便にできるため、女性に優しく、また、付き添いができるので小児でも安心して検査に臨めるなどの特徴も付加価値の一つとなっている。

### 3.2 可搬型心磁計への発展

前述したように、心臓磁場は非常に微弱なため、磁気シールド室内で計測する必要があるが、図1に示したシステムは大・中規模病院向けのものである。将来、心磁計を健康診断や人間ドックに展開する場合には、小型化する必要がある。最近、中央研究所と基礎研究所は、経済産業省と独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の産学連携実用化開発助成事業の下に、高温超伝導体によるSQUIDと小型磁気シールドを用いた可搬型心磁計の開発に成功した(図2参照)。可搬型心磁計は、縦1.6×幅1.0×長さ3.5(m)と大幅に小型化することができ、しかも心疾患の解析に十分な心磁図を得られる。

### 3.3 顕在化されたニーズから潜在化されたニーズへ

心磁計の研究は、無侵襲の高精度心臓検査という医療現場の顕在化されたニーズから開始したものであった。しかし、研究開発を進めながら、このニーズをさらにブレイクダウンする中で、(1)心電図検査では困難であった胎児の電気生理学的な検査、(2)体の正面と背面両方から心磁図を計測することによる精密な心疾患診断、(3)虚血部位や不整脈信号源の高精度推定によるカテーテル手術の時間短縮など、潜在化されたニーズにまで深化させるに至った。そして、それを具現化させるための性能、ニーズにまで落とし込んでいき、世界に先駆けて、複数の新たな心疾患解析技術を開発することができた。

この過程こそが、巨額の投資を続ける欧米企業と競合していくための、われわれの重要な優位化戦略にはほかならないと考える。



**図2** 可搬型心磁計装置の外観  
小型磁気シールドとその内部にある高温超伝導体を用いたSQUID(Superconducting Quantum Interference Device:超伝導量子干渉素子)により、小型化を実現している。

## 4 潜在化されたニーズを踏まえた、分子を標的とする高感度分析技術

### 4.1 プロテオーム解析用質量分析システムの概要

遺伝子情報を基に合成される、生命活動に必要なタンパク質は、数万から数十万種類とも言われ、リン酸化、硫酸化、メチル化などの修飾タンパク質まで含めると、その数は膨大になる。しかも、これらのタンパク質は極微量にしか存在しない。

プロテオームと総称されるタンパク質群を分析し、個々のタンパク質を構成しているアミノ酸の配列を解析する方法で、現在広く用いられているのが質量分析計である。代表的な質量分析計を用いたプロテオーム解析の流れは、まず、必要に応じて消化酵素による試料調製から始まる。これを、液体クロマトグラフによって分離した後に、質量分析計に導入してイオン化し、その試料イオンの質量を測定する。さらに、試料イオンを質量分析計内部で断片化(解離)し、生成したフラグメントイオンの質量を測定する。このようにして大量に得られた質量スペクトルをコンピュータで解析し、最終的に試料中のタンパク質の種類と量の一覧を得る。

株式会社日立ハイテクノロジーズは、プロテオーム解析のための質量分析システム“NanoFrontier”を製品化した(図3参照)。これは、50 nL/minという極微量で混合試料を分離する微量液体クロマトグラフと、イオントラップおよび飛行時間型質量分析計を連結したハイブリッド質量分析計をシステム化したもので、イオントラップ部での多段階解離機能と高分解能・高精度の測定を両立させたことが大きな特徴である。



図3 プロテオーム解析用質量分析システム“NanoFrontier”の外観。微量液体クロマトグラフで分離した試料をイオン化して、ハイブリッド質量分析計で検出する。

### 4.2 質量分析におけるイオン解離の新技术

上述した試料イオンの断片化の方法は、CID(Collision Induced Dissociation:衝突励起解離)と呼ばれるもので、試料イオンを電場で加速し、質量分析部内に導入したヘリウムガスなどと多数回衝突させて、分子構造のぜい弱な部分で断片化するものである。しかし、この方法には、アミノ酸配列に関する十分な構造情報が得られない分子種が多数存在している修飾タンパク質では、修飾分子とタンパク質の結合部位の情報を失いやすいなどの欠点がある。

中央研究所は、イオントラップ部でのCIDの欠点を補うため、ECD(Electron Capture Dissociation:電子捕獲解離)という新しい解離法の研究開発を進めており、世界に先駆けてその原理実験に成功した。これは、正電荷を持つ試料イオンに低速の電子を照射し、電子を捕獲させてイオンを断片化するもので、タンパク質の主鎖を優先的に断片化し、修飾分子は主鎖に結合したままという新しい解離法である。また、アミノ酸配列によらず、ほぼすべてのアミノ酸を等確率に断片化するので、アミノ酸配列決定が容易になる。ECDとCIDの原理図を(図4)に示す<sup>3)</sup>。

### 4.3 顕在化されたニーズから潜在化されたニーズへ

PCR(Polymerase Chain Reaction)法などによって増幅が可能なDNAと異なり、増幅できないタンパク質の分析では、分析装置の性能を常に向上させることが要求される。質量分析計によるタンパク質の分析は、分離した試料をイオン化し、CIDによって試料イオンを断片化して、それを質量分析するという分析スキームで行われているが、前述したCIDが持つ欠点により、タン

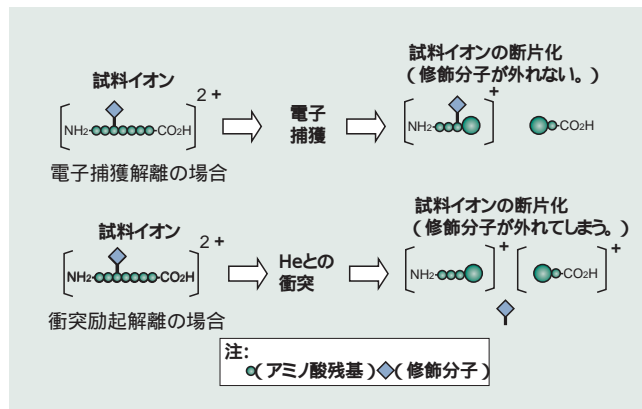


図4 電子捕獲解離と衝突励起解離の原理。電子捕獲解離では、試料イオンに電子を捕獲させて断片化するのに対し、衝突励起解離では、分子との衝突によって試料イオンを断片化させる。

パク質研究者のニーズを十分に満たさなくなってきたことも事実である。ここに、ECDとCIDを組み合わせた試料イオンの断片化技術を導入することは、タンパク質における質の異なる構造情報を大幅に増やすことになり、顧客の潜在化されたニーズをさらに満たすことになると思われる。

また、この分析技術の一つのゴールは、診断装置への展開である。例えば、アルツハイマー病などにおける神経細胞に特徴的に現れるタンパク質の同定や、がん化した細胞のタンパク質レベルでの変化を見つけることが可能になれば、細胞の変性や病変の仕組みが明らかになるだけでなく、新たな診断法への展開も可能である。ここでも、新たに潜在化されたニーズが生まれるのではないかと期待している。

## 5 将来のニーズを抽出するための 中枢神経系疾患計測技術の研究開発

### 5.1 中枢神経系疾患を取り囲む環境

最後に、技術分野からではなく、疾患分野からの取り組みについて述べる。近年、多くの製薬企業が中枢神経系の治療薬開発に乗り出し始めている。わが国の治療薬の最大市場は循環器系で、7,000億円規模であるが、米国では、うつ病や認知症などの中枢神経系治療薬が220億ドルを超え、循環器系の150億ドルをはるかにしのいでいる。エーザイ株式会社のアルツハイマー型治療薬はその成功例の一つである。

この中枢神経系市場はわが国でも成長が始まり、2003年度の薬効別市場では抗うつ剤の売り上げが600億円台を突破し、伸び率は20%超で主要薬のトップである。しかし、中枢神経系の治療薬は、効能効果を数値化することができず、医療従事者や患者を納得させるにいくという大きな課題がある。高齢社会とストレスがもたらす「心の健康」を診断する技術の開発には、大きなニーズが存在するのである。

### 5.2 脳磁計によるめまいの計測

このような環境の下で、中央研究所・基礎研究所は、中枢神経系疾患、計測技術の分野で新たな取り組みを始めた。現在は、別の目的で開発した装置を中枢神経系疾患に適用し、その可能性を探っているという状態にすぎないものの、それでも興味ある結果が数多く出始めている。

脳磁計(前述した心磁計とほぼ同型のもの)を用い、慢性めまいの患者について、パルス音を聞かせること

によって聴覚刺激をした際の脳神経活動を画像化した(図5参照)。この脳磁図の測定は国立循環器病センターの指導で実施したものである<sup>4)</sup>。その結果を図6に示す。参考のために、健常者の場合も同図に示したが、慢性めまいの患者では、聴覚刺激の際に回転状の信号が観測されることを初めて確認した。この機序解明には、医療関係者と膨大な基礎および臨床研究を積み重ねる必要があるが、今回のような結果が得られたということは、物理計測による中枢神経系診断技術開発の可能性を示すものであり、ここには現在のニーズ、さらには潜在化されたニーズが数多く眠っていると思われる。

このほかにも、光トポグラフィによるうつ病解析(群馬大学との共同研究で、株式会社日立メディコが推進)などの研究を進めており、近い将来、専門医療機関との共同研究、あるいは指導の下に、統合的な研究開発を進めることを考えている。



図5 脳磁計による脳磁図の測定の様子  
心磁計とほぼ同型の脳磁計を用いて、頭部の脳磁図を測定する。

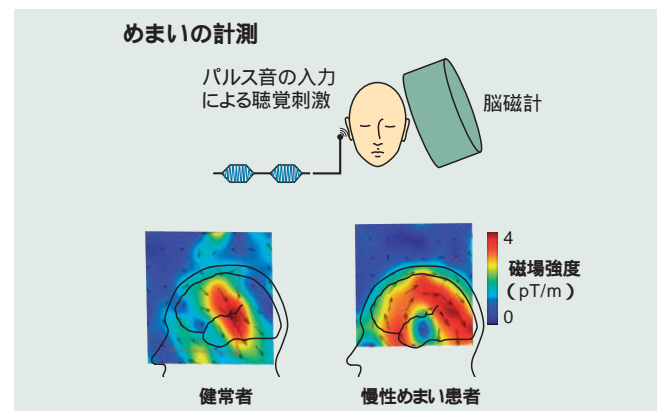


図6 慢性めまい患者と健常者における脳磁図の相違  
慢性めまい患者では、聴覚刺激を与えたときに、回転性の信号が観測されていることが確認された(資料提供:国立循環器病センター)

## 6 おわりに

ここでは、潜在化されたニーズまで深化するという研究戦略の観点から、三つの技術について言及した。このほかにも、開放性をさらに向上させたオープンMRI装置「APERTO」、組織の硬さを画像化する新規検査法を搭載したデジタル超音波装置「EUB-8500」、緊急検査などに適用できる血液自動分析装置「LABOSPECT 003」、広い視野で高コントラスト観察を可能とした医学・生物学向け透過電子顕微鏡「H-7650」、膨大な文書群からアイデアにマッチした情報検索を可能にした「連想検索システム」など、研究開発の中で、まさしくニーズとシーズ、さらには潜在化されたニーズが融合した結果によって生まれた製品が数多くある。

MRIや生化学自動分析計などに始まったとも言える日立グループのバイオ・メディカル分野の優位化戦略は、環境が大きく変化する中で、さらに強化する必要が出てきている。顧客の顕在化されたニーズだけを追っても、やがてはコスト競争に陥ってしまう。顕在化されたニーズを潜在化されたニーズのレベルにまで深化さ

せ、それを具現化させるための性能、シーズに生かすという研究開発戦略、製品戦略がますます重要となっている。そして、これを企業遺伝子として継続して展開していくことが、今後の日立グループのバイオ・メディカル事業分野における成長の鍵になると考える。

### 参考文献

- 1) 野口:ロードマップのノウハウ・ドゥハウ,PHP研究所(2004.11)
- 2) A. Kandori, et al.:Identifying Patterns of Spatial Current Dispersion that Characterise and Separate the Brugada Syndrome and Complete Right-Bundle Branch Block, Med. Biol. Eng. Comput., 42, 236(2004)
- 3) T. Baba, et al.:Electron Capture Dissociation in a Radio Frequency Ion Trap, Analytical Chemistry, 76, 4263(2004)
- 4) H. Oe, et al.:Cortical Functional Abnormality Assessed by Auditory-Evoked Magnetic Fields and Therapeutic Approach in Patients with Chronic Dizziness, Brain Research, 957, 373(2002)



執筆者紹介

### 坂入 実

1981年日立製作所入社,基礎研究所 主管研究長  
現在,バイオ・メディカル分野の研究開発に従事  
理学博士  
日本化学会会員,日本分析化学会会員  
E-mail:sakairi @ crl.hitachi.co.jp