

第133回日本医学会シンポジウム

新しい技術がもたらす診断・治療の可能性

期日 平成19年12月6日（木）

会場 日本医師会館

日 本 医 学 会

第133回日本医学会シンポジウム

新しい技術がもたらす診断・治療の可能性

日時：平成19年12月6日(木) 13:00~17:00

場所：日本医師会館 大講堂

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

TEL 03-3946-2121(代)

(司会) 片岡 一 則 (東大疾患生命工学センター・臨床医工学)
門脇 孝 (東大・代謝・栄養病態学)
里見 進 (東北大・先進外科学)
樋口 秀 男 (東北大TUBERO・ナノメディシン)

13:00 開会の挨拶 高久 史 磨 (日本医学会長)

13:05 序 論 里見 進 (東北大・先進外科学)

(座長) 門脇 孝

13:15 1. 分子イメージング

樋口 秀 男 (東北大TUBERO・ナノメディシン)

13:40 2. ナノメディシンが拓く未来医療：ピンポイント診断・治療の実現を目指して

片岡 一 則 (東大疾患生命工学センター・臨床医工学)

(座長) 片岡 一 則

14:05 3. ゲノム抗体創薬

児玉 龍 彦 (東大先端研・システム生物医学)

14:30 4. 細胞シートと再生医療

岡野 光 夫 (女医大・先端生命医科研)

(座長) 里見 進

14:55 5. カプセル内視鏡の現状と今後の展望

緒方 晴 彦 (慶應大・内視鏡センター)

15：20 6. ロボット手術：安全，確実な低侵襲治療を目指して

橋 爪 誠（九大・先端医療医学）

15：45 休 憩

15：55 総 合 討 論

16：55 閉会の挨拶

出 月 康 夫（日本医学会副会長）

17：00 終 了

第133回日本医学会シンポジウム組織委員

片 岡 一 則 門 脇 孝 里 見 進 樋 口 秀 男

1. 分子イメージング

樋口 秀男

東北大学 先進医工学研究機構

現代の医学はわれわれの身体の生理現象や疾患を、分子レベルで解明する方向に進んでいる。この潮流の中で分子イメージングとは、分子レベルで生体現象をイメージングすることを意味する。しかし、分子レベルまで至らない場合が多いので、現在のところ細胞レベルでも分子イメージングと呼ぶ場合が多い。分子イメージングを可能にする装置として、光を利用した内視鏡・顕微鏡・光トポグラフィ、音の反射を利用した超音波、X線の吸収を利用したX-CT、水の回転緩和時間を核磁気共鳴法で測定するMRI、陽電子の位置を同定するPETが知られている。現在人体に利用されているこれらの装置の空間分解能は、光で0.1-1mm、超音波やX-CTやMRIで1-10mm、PETで約10mmである。動物実験では分解能は人より10-100倍程度良いのであるが、細胞レベル(分解能 $10\mu\text{m}$)でイメージングできる装置は光しかない。近い将来、恐らく10年以内には、超音波やX-CTは細胞

レベルのイメージングが可能になるといわれている。もし、1細胞レベルの分解能が得られれば、がん細胞の転移先や微小動脈瘤の局在のイメージングも可能になる。ただし、分解能が2倍あがると情報は体積に比例するので8倍にあがってしまい、情報過多に陥る可能性がある。診断にはコンピューターを駆使して、人が理解しやすい形にイメージを増強することになるだろう。現時点では、細胞レベルを越えて真の分子レベルに向かうためには光を利用することが最善である。近年の材料開発と顕微鏡技術の進歩により、強い蛍光を発するナノ粒子をイメージングし、粒子の中心の位置を決める場合の位置精度は数ナノメートルにも達しており、まさに分子レベルのイメージングが可能である。本講演では、広く利用されている様々な分子イメージング法の利点や欠点を説明すると同時に、最近のナノ粒子を用いた分子レベルのイメージングの研究を紹介する。

2. ナノメディシンが拓く未来医療： ピンポイント診断・治療の実現を目指して

片岡 一則

東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター 臨床医工学部門

最近、様々な分野で、原子・分子のサイズや精度でものを加工し、組み立て、高次の機能を持つユニットを形成する技術(ナノテクノロジー)が注目されている。とりわけ、先端医療の分野においては、薬物や遺伝子の体内分布を時間的・空間的に正確に制御することによって、「必要な時に、必要な部位で、必要な診断・治療」を最小限の副作用で達成するナノメディシンに対する関心が高まっているが、この目的を首尾良く達成するためには、ナノスケールで精密設計された高機能化薬物・遺伝子運搬体(ナノキャリア)の開発が最重要ともいえる課題である。一方、ナノ治療とともに、体内に潜むがん細胞を的確に検出し、がんの早期発見を可能とするイメージング技術(ナノ診断)にも熱い期待が注がれて

いる。イメージングに関しては、空間的に異常部位を検知する解剖学的イメージング(anatomical imaging)のみならず、体内の特定部位における何らかの分子レベルでの変化を時系列的に検出する機能的イメージング(functional imaging)も最近、注目されている。in vivoのナノ診断・ナノ治療は「ナノメディシン」のまさに、根幹をなすものであり、わが国を含めて各国で急速にプロジェクト化が進行しつつある。本講演では、ナノメディシン分野に関連する上述の様な国内外の最近の動きを紹介するとともに、in vivoナノ診断・ナノ治療実現の鍵ともいべき体内標的部位に薬物やプローブ分子を送達するナノキャリア・システムについて、われわれ自身の開発戦略を中心に解説していきたいと考えている。

3. ゲノム抗体創薬

児玉 龍彦

東京大学先端科学技術研究センター システム生物医学

ヒトゲノム解読から、DNAマイクロアレイを用いて2万5千のヒト遺伝子が、がんや動脈硬化の病変部の細胞で、どのように発現しているかを系統的に測定できるようになってきた。そこで、がん細胞や動脈硬化の病巣で発現しているタンパク質に対して、モノクロナル抗体を作成し、病気の診断と治療に役立てようとする「ゲノム抗体創薬」にかかわる産官学病院の連携による国家プロジェクトがミレニアム計画から進められてきた。

東大先端研では油谷教授を中心に、肝臓がん、大腸がん、膵臓がん、腎臓がんなどに高く発現する遺伝子を同定し、そのタンパク質への抗体を産官学連携で20種類以上作成し、診断と治療法に役立てることを進めている。そこでの鍵となるのは、タンパク質をきちんとした人体内に近い構造で作る、それを抗原に、機能の高いモノクロナル抗体を系統的に作る技術である。

また先端研の浜窪教授の発明した発芽型バキュロウイルスを用いる発現系は、こうした条件に合致する方法で、これとノック

アウトマウス、遺伝子銃による遺伝子免疫などの最新技術を合わせて用いることにより、多数のがんの診断、治療抗体の作成に成功している。動物実験では、移植されたヒトがん細胞を免疫PETで描出することに成功しているものもある。こうした抗体は、人工的に改変され、コストを安く大量生産する方法も開発されている。グリピカン3抗体は、中外製薬によりヒト型化されて、肝臓がん患者の治療に用いる治験が始まろうとしている。

また、心臓病の診断では、急性冠動脈症候群の診断にPTX3という新たなマーカーが順天堂大井上博士とベンチャー企業のベルセウスプロテオミクスの協力により開発され、胸痛で受診した患者さんの中で、いち早くインターベンションに進むべき患者さんの同定に用いられようとしている。

こうして血液やイメージングによる診断と、治療を結びつけていくことにより従来困難であった、がんの再発、転移や、血管疾患に対して、有効率が高い治療法を経済的に開発することが試みられている。

4. 細胞シートと再生医療

岡野 光夫

東京女子医科大学 先端生命医学研究所

薬の治療の歴史を振り返ると、低分子有機化合物が長い間その主役の座にあった。有機合成化学により大量合成が可能となる時代が続いてきている。1970年代より、細胞工学や遺伝子工学の台頭により、ペプチド、タンパク質が大量に合成できる時代に突入した。これにより、1980年代よりエリソポエチン、CSFなど、ペプチド、タンパク質が薬として利用できるようになり、生理活性の特異性の高さによりその治療における重要性は年々大きなものとなってきている。

一方、治療の面で考えると、薬の作用の時間制御(必要なときに作用させる)と空間制御(必要なところに選択的に作用させる)の追究はDDS研究の重要課題となり、研究は進展しているものの今後の発展に待つところが大きい。一方、細胞は、必要なときに必要なホルモンなどの生理活性物質を放出する自己制御型のDDSを実現している点で治療に利用される局面が追究されてきている。とくに、膵β細胞の移植は長く研究

が進められ米国では臨床治験も行われてきているが、ブタの細胞からのレトロウィルスの感染の問題から、研究が止まっている現状にある。しかし、自己細胞や他人の細胞を培養、増殖し、組織・臓器を作り治療するティッシュエンジニアリングが大きくクローズドアップされ世界的に研究が活発となっている。事実、移植医療はドナーの圧倒的な不足から、今後大きく発展することが困難となっている。ティッシュエンジニアリングの発展は、このような移植医療の限界を越え、先進的なDDSの実現という観点から大きな期待が寄せられている。

細胞、足場(スカホールド)、成長因子によって組織が再生できる提案をハーバード大、J. Vacanti教授とMITのR. Langer教授が示して以来、組織工学治療は世界に注目されるにいたっている。さらにES細胞や生体幹細胞による再生組織治療と同期し、再生治療は21世紀の医療の主役としてその発展は世界的な関心事である。生分解性の高分子を足場とするこの方法は、ポリ乳



酸、乳酸-グリコール酸コポリマーでヒトの耳の形を作り、その中に軟骨細胞を導入してマウスの背中(サイトカイン存在下)に埋め込み、ヒトの耳がマウスの背中にできる衝撃的な写真が世界を駆け巡るところから始まった。しかし、このマウスの背中の耳は必ずしも長期に安定でなく、一度できた安定な組織をいかに長期に維持するかが各研究グループの目指すところとなってきた。また、必ずしも大きな骨が再生できるのではなく、大きな再生組織を作る新しいブレークスルーが緊急の課題となっている。

われわれは細胞外マトリックスと細胞を制御して三次元構築することにより、高度な機能発現が可能となることに注目し、心臓、肝臓などの複雑な構造と機能を再現する細胞シート工学を提案し、細胞シートを基盤とする新しいティッシュエンジニアリングを系統的に追究している。37℃で疎水性の性質を示す表面では細胞を培養でき、20℃に温度を低下させるのみでその表面を親水性に変化でき培養した細胞を剥離することのできる温度応答性表面の開発を世界に先駆けて成功させた。これにより、細胞を培養し、単層化細胞シートを作製した後に培養温度を37℃から20℃に下げただけで細胞シートの構造を損なうことなく剥離・回収を可能にした。剥離した細胞シート片面にはフィブリノーゲンを主体とする接着タンパク質を保持しており、細胞を生きた状態で生体へ効率的に移植することができる。東北大学西田教授との共同で角膜上皮移植の臨床応用もスタートさせている。そのほか、培養皿の中で拍動する心筋組織を細胞シートの積層化によって実現し、心不全患者に細胞シート移植によって再生治療する、新しいプロジェクトも阪大澤教授との共同を中心にスタートしている。特に細

胞シートの積層化により機能をいかに再生するか、新しい再生治療はどこまで可能になるのか、という立場から細胞シート工学の確立とその臨床応用、産業化に向けて医師とエンジニアが一体となった取り組みを進めている。培養歯根膜シートによる歯周病の新治療、食道上皮癌を内視鏡で切除した後に培養口腔粘膜シートを移植する方法、気胸を培養繊維芽細胞シートで治療する方法、膀胱上皮細胞シート、肝細胞シート再生治療などの研究を進めている。

【参考文献】

- 1) 岡野光夫, 大和雅之, “細胞から臓器をつくる”, *日経サイエンス*, 6, 43-46 (2003).
- 2) M. Yamato, T. Okano, “Cell Sheet Engineering”, *Materialstoday*, May 2004, 42-47 (2004).
- 3) J. Yang, M. Yamato, K. Nishida, T. Ohki, M. Kanzaki, H. Sekine, T. Shimizu and T. Okano, “Cell delivery in regenerative medicine: The cell sheet engineering approach”, *J. Control. Release*, 116(2), 193-203 (2006).
- 4) T. Shimizu, M. Yamato, Y. Isoi, T. Akutsu, T. Setomaru, K. Abe, A. Kikuchi, M. Umezu and T. Okano, “Fabrication of pulsatile cardiac tissue grafts using a novel 3-dimensional cell sheet manipulation technique and temperature-responsive cell culture surfaces”, *Circ. Res.*, 90(3), e40 (2002).
- 5) H. Sekine, T. Shimizu, S. Kosaka, E. Kobayashi and T. Okano, “Cardiomyocyte bridging between hearts and bioengineered myocardial tissues with mesenchymal transition of mesothelial cells”, *J. Heart Lung Transplant.*, 25(3), 324-332 (2006).
- 6) H. Sekine, T. Shimizu, J. Yang, E. Kobayashi and T. Okano, “Pulsatile myocardial tubes fabricated with cell sheet engineering”, *Circulation*, 114(1 Suppl), 187-93 (2006).
- 7) K. Nishida, M. Yamato, Y. Hayashida, K. Watanabe, K. Yamamoto, E. Adachi, S. Nagai, A. Kikuchi, N. Maeda, H. Watanabe, T. Okano and Y. Tano, “Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium”, *N. Engl. J. Med.*, 351(12), 1187-1196 (2004).
- 8) K. Ohashi, T. Yokoyama, M. Yamato, H. Kuge, H. Kanehiro, M. Tsutsumi, T. Amanuma, H. Iwata, J. Yang, T. Okano and Y. Nakajima, “Engineering functional two- and three-dimensional liver systems in vivo using hepatic tissue sheets”, *Nat. Med.*, 13(7), 880-885 (2007).

5. カプセル内視鏡の現状と今後の展望

緒方 晴彦

慶應義塾大学病院 内視鏡センター

小腸は、消化管の中で最も口や肛門から離れている上に長いため、従来の内視鏡の光が届かない、いわば暗黒大陸と呼ばれていた。しかし、最近になりカプセル内視鏡の開発により数多くの小腸病変が発見され、従来病変が少ないと考えられてきた小腸の疾患概念が大きく変わりつつある。イスラエルのGIVEN Imaging社が世界に先駆け開発し、全世界すでに30万件以上に使用されており、わが国においてもオリンパス社が開発を手がけ、認可間近の状況である。

システムは主としてカプセル内視鏡本体、本体から送信された画像を受信するセンサーとレコーダー、画像を処理・解析するworkstationである。一秒間に2コマで撮影され画像を被験者の腹部に貼り付けたセンサーを介してレコーダーに送信され保存される。およそ5万枚の静止画像(JPEG画像)が撮影でき、ほぼ小腸全体を観察することができる。カプセル内服後、被験者は自由に行動できほぼ通常の日常生活が行える。約8時間後に撮影された画像データをworkstationに転送する。そこで静止画像はひとつのビデオ画像に変換され、医師に

よりその画像を動画として解析する。

オリンパス社製のカプセル内視鏡画像は、既存のカプセル画像に比し解像度が向上し極めて鮮明であることが特徴である。本検査の第一の適応は上部・下部消化管内視鏡検査など従来の検査法では原因不明の消化管出血である。その内訳はangiodyplasiaなどの血管性病変が最も多い。他にも小腸クローン病、メッケル憩室、悪性リンパ腫、回虫症など診断に有用な報告が数多くされており、米国においては2003年にカプセル内視鏡が小腸疾患における診断法の第一選択として認可された。一方、現時点で安全上唯一の問題としては、カプセルの消化管内における長期間の滞留である。したがって、消化管の狭窄や高度の癒着が疑われる症例に対しては慎重に適応を検討すべきである。

カプセル内視鏡は世界中で非常に早いペースで普及しており、小腸病変の新たな診断手技として注目されている。また欧米においては食道や大腸用のカプセル内視鏡も開発されており、わが国においてもできるだけ早期の認可が望まれる。

6. ロボット手術：安全，確実な低侵襲治療を目指して

橋 爪 誠

九州大学大学院医学研究院 先端医療医学

内視鏡手術は，小さな傷で回復が早く，早期社会復帰が可能であることから患者にとって大きな福音となったが，2次元モニターで5自由度の鉗子を用い不自然な姿勢で手術を強いられる内視鏡手術は，外科医にとっては大きなストレスである．この技術的困難を克服したのがロボット手術である．ロボットは，マスター・スレーブ方式の内視鏡手術支援装置である．最大の利点は，3次元モニターで7自由度の鉗子を用い自由自在な動きが可能であることである．狭い空間での縫合結紮などの複雑な手技を，直感的操作でより安全・確実・スピーディーに行うことができる．

世界中で最も多く用いられているロボットはダビンチで，今年6月現在約650台が販売され，この内米国で500台，欧州で100台が稼働している．米国では全前立腺手術の6割がロボット手術で，内視鏡手術は1割に減少している．日本は，九大，国立

循環器病センター，金沢大学，東京医大の4施設しか未だ設置されていない．

臓器内部の解剖をテレビモニター上で同時に観察できるナビゲーションシステムや，手術計画，手術訓練などを可能とするシミュレーションシステムなども開発されている．また，日本のロボット技術開発も進み，韓国やタイと福岡をインターネット回線で繋ぎ，遠隔操作でロボット手術を行う事も可能となったが，現在の課題は日本企業による治療機器の事業化である．

最近では，皮膚に全く傷をつけずに口（胃），直腸，膣などを経由して内視鏡手術を施行するNatural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES)が臨床で始まり，そのための機器開発が進んでいる．次世代ロボットに期待されているのは，さらに診断と治療を融合した医療機器である．

本シンポジウムでは最近のこのようなロボット手術の動向を紹介する．

総合討論

(司会) 片岡 一 則
東大疾患生命工学センター・臨床医工学

門 脇 孝
東大・代謝・栄養病態学

里 見 進
東北大・先進外科学

樋 口 秀 男
東北大TUBERO・ナノメディシン