

● 特集

体内を見ながら進める 医学の研究

MR 医学総合研究センター長 犬伏俊郎



今春、滋賀医科大学に7万ガウスの高磁力でサルなどの大型動物の体内を撮影できる動物実験用 MR（磁気共鳴）装置が導入された。同様の装置は、欧米の大学や研究機関に10数台設置されているだけで、国内では初めてのケースとなる。従来はマウスやラットなどの小動物しか実験できなかったが、この装置ではサルを使った詳細な実験が可能となり、さらにより高感度の画像データが得られることから、滋賀医科大学が進めているサルを使った ES（胚性幹）細胞の研究への活用が期待されている。

MRは時代の寵児？

今日、MRは般の方々にも身近なようになってきた。ことに医療においては、もはやこれ無くして立ち行かないほどに、重要な地位を占めるに到っている。昨年のノーベル賞医学・生理学部門では、MRIの創始者 Paul C. Lauterbur（米国、イリノイ大学）と MRI を今日の隆盛に導いた Sir Peter Mansfield（英国、ノッティンガム大学）が受賞したことで、一層衆目を引き付けるようになった。一方で、古くから化学物質の構造決定に活躍してきた MR スペクトロスコピー（古い呼び方では核磁気共鳴分光法）は、化学の研究室を飛び出し、いまやタンパク質や核酸の構造解析から、それらの機能の究明に活躍し、さらにはポスト・ゲノムの今日、プロテオーム研究の一翼を担うまで発展してきた。一昨年、我が国では田中耕一氏のノーベル賞化学部門での受賞に沸き立ち、その影に隠れてはほとんど報道されなかった共同受賞者に Kurt Wüthrich（スイス、ETH）がいた。MR によるタンパク質構造解析の糸口を切り開いたことが評価されている。まさに、田中氏の質量分析計と共に MR がこれからのプロテオーム（タンパク質）研究のために重要な手法であることの証であろう。この二つの MR 法の潮流が合流するとその流れは一体どこへ向かうのであろうか。

医学研究の流れ

一方、医学の分野では、ヒト遺伝子（ゲノム）の解析が終わり、この情報を利用した遺伝子治療が始まった。次はタンパク質（プロテオーム）の時代だと言われる。遺伝子はタンパク質を作るためのいわば設計図である。実際には、この設計図が正しくても、タンパク質の製造方法に間違いがあったり、我々の体が必要とするときに、そのタンパク質が利用できない等の問題で、病気が引き起こされる。従って、設計図の遺伝子そのものよりも、実際の製品であるタンパク質の挙動を解析するほうが、病気を理解しやすい。そこで、最近ではこのプロテオームの解析がもてはやされるようになり、報道をも賑わすことが多くなってきた。実は、この先の道のりももっと長い。つまり、体の中では、タンパク質が必要とされる場所で、必要な化学物質（代謝産物など）を、必要なだけ作り出さなければ、我々は生きてゆくことができない。そこで、今度はタンパク質が作

【MR スペクトロスコピー】

核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance) 分光法 (spectroscopy) の略。原子・分子に埋め込まれた原子核の磁気的な共鳴現象を用いて、分子構造・分子間相互作用・分子運動を調べる方法である。対象を生き物に選べば、体内の様々な化学物質の同定や濃度の検定が体外からでき、病気の生化学的な検査法にも用いられる。

【ゲノム】

Gene（遺伝子）と chromosome（染色体）から作られた造語。遺伝情報と遺伝子同士の相互作用の情報を含めたもの。

【ポスト・ゲノム】

2000年、米国のバイオ企業セレーラ・ジェノミクスと日米欧の国際共同チームがそれぞれ、人間の全遺伝情報の解読に成功したと発表した。しかし、ゲノムのどの部分が実際に意味を持ち、どのような機能を持つかが解明されたわけではない。ゲノム解読は生命科学の到達地点であると同時に、新たなスタート地点でもある。

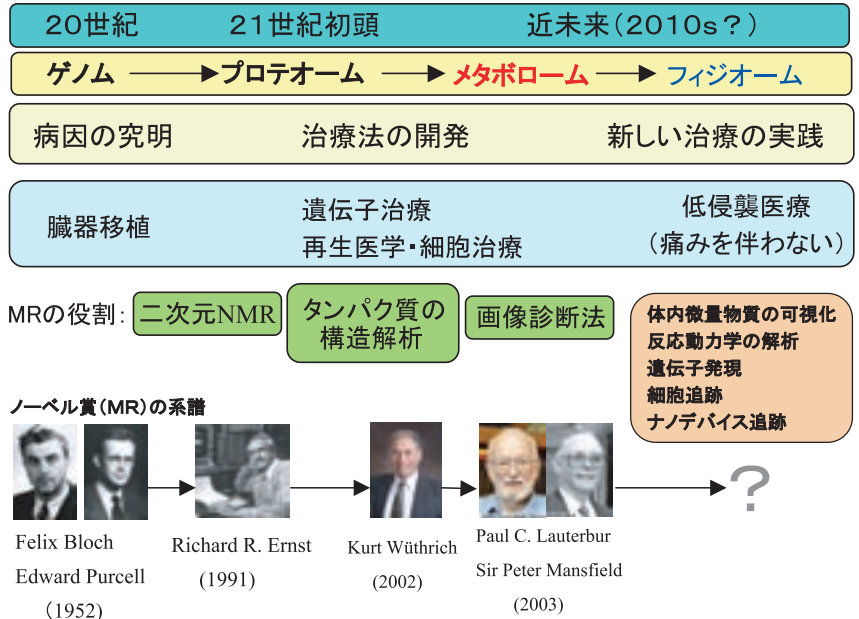
【プロテオーム】

ポストゲノムで特に注目されるのがプロテオームと呼ばれるタンパク質研究である。生体内で実際に様々な働きを持つのは遺伝子ではなく、遺伝子からできるタンパク質だからである。タンパク質の詳しい構造解析や機能解明は、病気の治療や創薬にも直結する。



図1 医学研究の潮流とMR研究の系譜

“人に優しい”医療へのMRの役割



り出した化学物質を調べる必要がでてくる。この代謝産物の科学がメタボロームと呼ばれる。しかし、生体はこの代謝産物だけでは終わらない。今度は、これらの化学物質が、体内で機能し、生命を維持したり、活動に変えたりする、生理的現象を司る。これら生理現象全体を総称して「フィジオーム」と呼ぶ。もちろん、ここまでは分かれば人を含む生き物の生命の営みが解明できることになる。(図1)

この二連の流れを、オーケストラの音楽に例えて見よう。まず、ゲノムとは楽譜である。もちろん、楽譜なしには音楽は奏でられない。作曲家の意図する音楽の図面がそこに盛り込まれている。しかし、この楽譜だけでは、まだ音は聞こえてこない。演奏者が楽譜の指示通りに楽器を演奏して音を出す。この演奏がプロテオームに相当しよう。しかし、機械的に音が出てきただけでは音楽にな

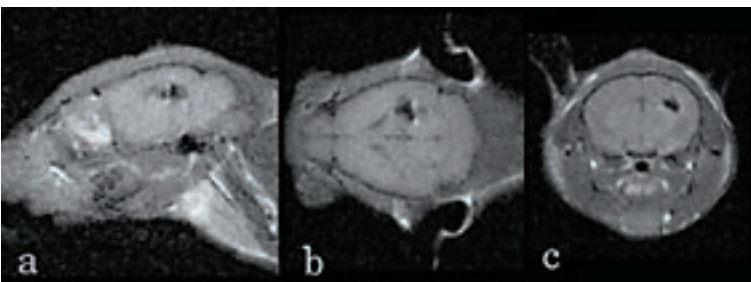
らない。前後の音が互いにつながり、また、他の楽器の音と重なりあい、旋律となりハーモニーになる。このオーケストラの音がメタボロームに相当する。これでも音楽にはならない。そこには聞き手がいて、その音楽を鑑賞する。ある時は喜びを感じ、ある時は悲しみを共感する。また、勇気を与えられる事もある。これがフィジオームであろう。楽譜、演奏、旋律、感動のどれを一つ欠いても、音楽にならないように、我々の体を理解するには、ゲノムに引き続き、プロテオーム、メタボローム、フィジオームを解析しなければならぬ。まだまだ道のりは遠いのである。

新しいMR医学研究

このような医学研究の流れに呼応して、本学におけるMR研究の対象も、ここ数年で大きく変わってきた。その一つは、MR画像を外科治療に持ち込むことであった。術前に撮影したMRやCTの断層画像を参照しながら手術をするのは当たり前であったが、術中にMR画像を撮像する事は無かった。もう一つの変化は、代謝反応の無侵襲解析から体中の細胞を識別しようとする、細胞の生体内追跡(トラッキング)である。幸いにも、これらのMR医学研究は本学の重点プロジェクトに取り上げられ、学内はもとより学外からもたくさんの方々加わり、活発な研究が展開されている。

胚性幹細胞(ES細胞)を使う再生医療では、移植後、生体内での細胞の挙動が追跡できるとよい。この目的で標識剤を細胞内に導入すると、MR画像での検出が可能になる。センダイウイルスの膜エンベロープを使うことで、MR造影剤である超常磁性鉄を細胞内へ効率良く移送できることが分かり、細胞の標識化が容易になった。図2には、マウス神経幹細胞にこのMR標識を施し、マウス脳海馬へ移植し、MRで追跡した結果を示した。MRでは自在に断面を選べることから、移植細胞の脳内での3次元分布がたちどころに視認できる。しかも、何度でも繰り返し計測することが可能になり、治療を行う場合にはその効果判定に利用できる。ちなみに、MR標識を施した神経幹細胞が、数週間に渡ってラット脳の傷害部位に移動することが、連続的MRI撮像で確認されている。

図2 マウス脳内のMR標識神経幹細胞
測定には動物実験用2テスラMR装置を用い、断面は35mm x 35mm、撮像時間はそれぞれ約4分であった。T1-強調画像は頭部全体の描出に優れ、脳内における標識細胞(低信号域:黒色)の分布と周辺部の解剖学的情報との関連の解析が容易となる。



【メタボローム】
生命現象はタンパク質などが作り出す細胞内低分子の量的、質的な変化に連動し、それらの網羅的ならびに特異的な解析が必要となる。これらの代謝分子の総体はメタボローム(metabolome)とも呼ばれ、これを指す学問分野はメタボロミクスと呼ばれるようになってきている。(細胞内の代謝産物を網羅的に解析するmeto)

【フィジオーム】
ポストゲノムとして期待されている「フィジオーム(physiome)」は、physio = life's nature、some = as a whole entity からの造語で、生体の機能を構成的に解析し理解するものと定義されている。

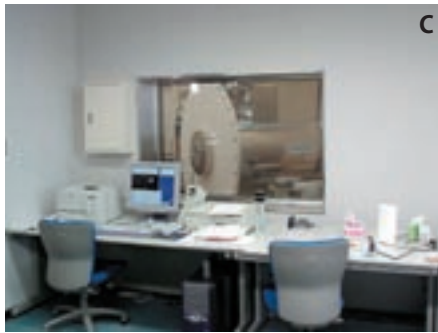


新しいMR装置

このES細胞研究をさらに一歩踏み進めるために、今年から、MR医学総合研究センターには磁場強度7テスラを持つMRの装置が導入された。7テスラとは70,000ガウスで、地表での地磁気の強さ約0.5ガウスに比べれば、14万倍の強さになる。直径2.5メートル、長さ2メートルで40センチメートルの開口径を持つ、アクティブ遮蔽付き超伝導磁石は、重量が98トンで、国内では最大級である。さらに、超伝導状態を維持するための冷媒、液体ヘリウム（マイナス269℃）を補充しなくとも1年以上は保持できる特別な仕掛けを持つ。（図3）また、新しい建物内には、測定・データ解析室、動物処置室、工作室など、MR研究の推進をサポートする施設が整っている。



図3 MR医学総合研究センターと7テスラMR装置
a. 建物全景
b. 実験室
c. 操作卓
d. MR計測実験



MRでは磁場が高くなればなるほど、MR信号の検出感度が向上する。そのため、画像の解像度が格段に高くなる。ちなみに、サル脳の標本をまるごとMRで撮像したところ、図4のような、切片の実物の写真と見間違えるほどの高解像度の画像が得られた。MRの利点は、脳標本を切断することなく、自由自在に断面を選べることにある。従って、解剖写真では得られない断面の画像を手に入れることができる。（図4）

MRの将来像

これからの医療では、患者への負担を軽減するための無侵襲画像診断や低侵襲治療が求められる。この中で、患者さんの体の中を透視したり、目には見えない化学物質あるいは生化学的な情報の可視化はますますその必要性が増してくる。放射性物質を一切使用しないMR法は、今後の医療で必要とされる遺伝子発現の画像化、あるいは、移植細胞、ことに万能細胞と呼ばれるES細胞の体内追跡などに、新しく取り組もうとしている。また、治療用のナノ・デバイスや薬品の輸送カプセルなど、体内の小さなデバイスが、標的に向かって移動するのを追跡し、また、それを標的まで正確に誘導することにもMRが利用できそうである。MR法が新世紀の「患者に優しい」医療を主導する技法になることに期待を寄せている。⑤

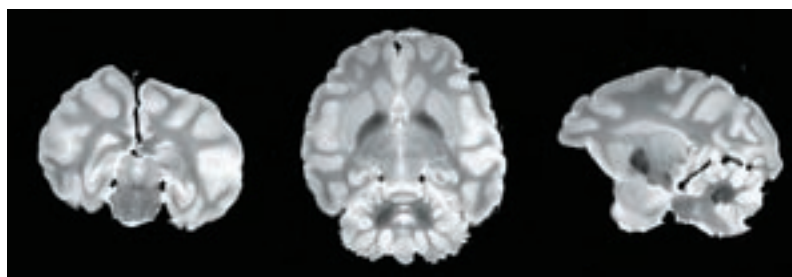


図4 新しい7テスラMRI装置による画像データの一例。サル脳の標本のMR画像を1mmのスライス厚で撮像した。これらの画像は切片の写真に匹敵する解像度が得られている。