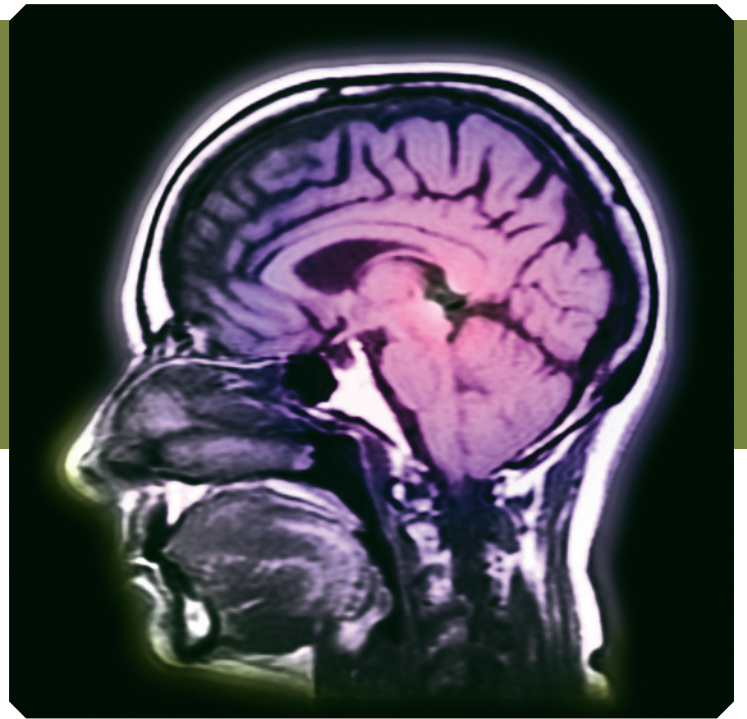


# The big picture

## 医用画像の 将来

Nature Medicine Vol.11 no.2(111-112)/February 2005

人間の「体内」を鮮明に映し出す技術には、コンピューター科学、物理学と化学の進歩があげて注ぎ込まれつつある。Alan Dove が医用画像の最新技術について概説する。



脳の腫瘍は、思考や記憶をめちゃくちゃにしてしまうことで悪名高い。しかし、Greg Lancaster の腫瘍は、ある1つの分野全体を新たに見直すきっかけとなった。米国エネルギー省のアイダホ国立研究所の研究者である Lancaster は、1999年に脳腫瘍と診断された。腫瘍は手術によってうまく取り除かれたが、Lancaster はそれ以来神経科医による定期的な診察を受けている。そして診察の度ごとに、彼の頭部の MRI（磁気共鳴画像法）によるスキャン画像が撮影され、腫瘍が再発していないことが確かめられるのである。

3年ほど前の診察の際に、神経科医が Lancaster に数枚の画像を見せてくれた。その時に、「こうした画像を他の神経科医や医学研究者はどうやって解析しているんですか」と聞いたことを Lancaster は覚えている。その答えは、「2枚の画像をつき合わせて比較し、大変な苦勞をしながらちがう箇所を探すんだ」というものだった。

Lancaster は画像処理の専門家だったので、もっといい方法があることを知っていた。コンピューターを使う彼の方法は変化検出システム（change detection system、CDS）と呼ばれ、

ずっと迅速かつもっと正確に処理を行える。彼はまたこう述べる。「そのときは、こういう技術がもう使えるようになっているのに、一体何で画像の評価にとても原始的な方法でもってそんなに大変な時間をかけているんだろうと不思議に思った」

そのわけは、学際的な研究をしている人達ならしょっちゅうお目にかかるものだった。つまり問題を抱えている人たちとその解決策を知っている人たちが、相手が何をしているかお互いに知らないだけのことだったのである。

幸運にも、少なくとも医用画像の分野では知識の交換はもう結実している。Lancaster の考案したような方法は画像をコンピューターで処理するのだが、コンピューターの処理能力が近年大幅に向上しているため、ソフトウェアを使った画像処理や解析が容易になってきた。コンピューター科学、物理学と化学の進展は、米国立衛生研究所（NIH）のような研究機関からの研究費の増大と相まって新しい技術を次々と生み出し、科学者はいまだかつてなかったほど高品質の画像を見られるようになっている。

最近になってこういった動きが集大成されて、こうした技術が実験にも臨

床にも使われるようになったと、オハイオ州立大学総合癌センター（米国コロンバス）の生物医学情報学の教授、Michael Knopp は語る。

### 兵器から医療へ

新しい進展に遅れずについていくのは難しい。しかし、画像の専門家たちが Lancaster の画像処理法を知らなかったのは無理もないことだ。なぜなら、当初 CDS は国家機密だったのである。

名称は明らかにされなかったが、Lancaster たちはある政府機関の要請で、7年ほど前から画像の比較に関する研究を開始していた。その機関では異なる時期に撮影された風景写真を比較して、そこになにか変化が生じているかどうかを知る必要があった。そのような変化を探しだすもっとも効率的な方法はフリッカー法である。これは2つの画像を急速度で繰り返し入れ替え、ちらちらする部分を見つけるといったものだ。しかし、この方法が使えるのは、画像が全く同一のスケールと角度で撮影されている場合だけである。そうでないと、画像全体がちらついて見えてしまう。

スパイ衛星や MRI 装置はどちらも、

撮影毎に前回と全く同じ条件で画像が得られることはないから、肝心なのは画像を自動的に補正して別の画像とびったり合うように調整するという、相当に複雑なソフトウェアの開発だった。こういうソフトは他のコンピューター科学者も試作していたが、Lancasterのソフトウェアはユーザーが操作しやすいという大きな利点があった。彼は「このソフトは、本来トレーニングを受けていない人でも扱えるようにデザインされており、最初の目標はとにかく容易に扱えるようにすることだった」と語っている。

このソフトウェアは、Lancasterが脳腫瘍の手術をした頃にはすでに機密情報でなくなっており、その後、数組のMRI画像を使ってテストが行われた。アイダホ国立研究所は目下、この技術をフルスケールの臨床試験に持ち込むことについて複数の医学研究機関や医療関係の企業と協議中である。現在の放射線学でも連続した画像の比較は一般的に使われており、CDSはほとんど全ての医用画像について有用なことが実証されそうだ。

### 動画への移行

2つの画像の比較から得られる情報は多いが、神経科学の分野では数年前から知られていたように、連続画像はもっと役に立つ。数秒間隔で連続して撮影されるMRIスキャン画像は、さまざまな刺激に対する脳の活動をリアルタイムで観察しているようなものだ。機能MRI (fMRI) 解析は、神経科学関連の雑誌ですでに目立つほど多くなっており、fMRI以外の種類の医用画像を扱う研究者も、それぞれの動画を撮影するようになってきている。

こうした動画の多くで重宝されるのは血液である。従来のMRIスキャンでは、血液は組織内の静止画像として撮影され、こうした画像はガドリニウムを含む特殊な色素（造影剤）を使うことでより鮮明にできる。しかし、最新

の動向は、色素よりもさらに先をゆく。一連の高速スキャン撮影の間、血流速度を観察して、どの組織への血液の流入が本来よりも多く、あるいは少なくなっているかを見るようになりつつある。

「色素は組織に取り込まれ、それがゆっくりと洗い流される」とKnoppは述べている。こうして得られた情報は次いで薬物動態学的モデルに取り込まれ、ソフトウェアによって循環モデルに変換され、それが画面上にカラーコードを使って表示される。

血流だけでも悪性腫瘍かどうかを知らせるサインとなる。それは悪性腫瘍は自身で血管を増やすからだだが、Knoppらは画像の情報量をさらに多くしようと試みている。もっと強力な磁石を使えば、顕微鏡レベルの分解能を持つMRIスキャン画像が得られるので、この高分解能画像と、DNAマイクロアレイを使って得た遺伝子発現パターンを組み合わせようというのだ。こういった解析法ならば、腫瘍の形態的な差異と遺伝子発現パターンの差異とを関連づけることができる。この2つは両方とも、腫瘍の転移の可能性の高さとも関連がある。

Knoppのこうした手法は、化学工学方面での進歩によってさらに鋭敏なものになりそうだ。例えば、NIH/国立癌研究所の小林久隆は分子画像法の専門家だが、MRI用の新規造影剤を開発中である。小林らは、適当なサイズのナノ粒子が腫瘍からリンパ系へと移動できることを見出した。こうしたナノ粒子にガドリニウムをくっつけてやれば、一連のMRIスキャン画像上で腫瘍からのリンパ液の流れを観察できる。小林は「どのリンパ節が最も大きい排出路か分かれば、それが癌細胞が移動しそうな経路ということになる」と語っている。

小林らはガドリニウムと蛍光マーカーの両方の標識をつけたナノ粒子も開発した。蛍光色素が結合していれば、腫瘍やリンパ排出パターンがMRI画像ではっきりわかるだけでなく、紫外線照

射によって光も発するようになるというわけである。そして、手術で患部を開いた際に、外科医は光っている組織だけを除去すればいい。小林は、この技術はまだこれからのものだが、なんらかの形で間もなく臨床試験に持ち込める可能性が高いと言う。

### 回転させる方法

患部組織が手術で除去されたら、普通はそこから採取した検体が病理学部門に送られ診断が下される。だが、マジック角度回転磁気共鳴法 (magic-angle spinning magnetic resonance spectroscopy) のような新しい画像技術は、こういう分野へも進出しつつある。

核磁気共鳴 (NMR) 分光法を使えば、溶液中にある物質の化学構造について詳しい情報が得られることは、化学の領域では数十年前から知られていた。しかし、固体試料の場合は分解能が著しく低くなる。それは、固体中では隣り合った分子は極めて接近した状態にあるために相互作用が生じ、これが結果をわかりにくくさせるからである。固体試料のNMRスペクトルは、特定種類の構造の存在を示す幅の狭いピークでなく、分離不可能な幅の広いピークを示す。

磁気共鳴分光画像法 (MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging) はMRIの一種で、生体の画像を今までなかったほどの高分解能で得ることができる方法だが、ここでも同じような問題が立ちはだかっている。MRSIによって、MRI技術は細胞代謝物のNMRスペクトルを得られるところまで進歩した。アルツハイマー病から癌にいたるあらゆる病気の病態は細胞の代謝の変化から始まるのだから、この方法が診断技術として興味をひくのは明らかだろう。だが残念なことに、NMRで固体組織を扱う際の物理的な限界は、MRSIの場合にも同じく存在し、解読に使われるピークは比較的幅が広がってしまう。

化学の領域では、この固体試料に関

する問題をマジック角度回転法という技術によって解決することが試みられてきた。この方法では、試料を測定装置の磁場方向に対して特定の角度をとるようにセットして高速で回転させる。回転させる試料の軸が磁場に対して適当な角度にあり、回転速度も適当ならば、分子間の相互作用がキャンセルされてスペクトルのピーク幅が狭くなる。

ハーバード大学医学系大学院の放射線学の助教授である Leo Cheng は化学研究で NMR を使っていた経験から、生体試料でマジック角度回転法を使ってみることにした。MRSI を測定する間に患者自身を急速回転させるというのはいくらなんでもまずいだろう。というわけで Cheng らは、まず生検検体切片を使って解析を試みた。

Cheng は、「試料を回転用ローターの中に入れてやるとすぐに鋭いピークが観察された」と言っている。この方法では試料の回転数をそれほど高くしなくてもいいので、検体の構造が壊れるようなことはない。だから病理学者が生検検体を顕微鏡観察することも、また MRSI によって検体中で起こっている細胞代謝についての詳しい情報を得ることも可能だ。

マジック角度回転法は生検検体を解析する新たな手段というだけでなく、これによって患者の体についてその動き

をチェックすることもできるようになった。「*ex vivo* 研究でマジック角度回転法と病理学的診断の相関関係がわかっていたら、*in vivo* で得られるスペクトルの幅広いピークがどんなことを示しているのか、その推測も可能になるかもしれない」と Cheng は述べている。

マジック角度回転法による測定にはまだかなりの技術的習熟が必要なので、この技術が臨床的に使われるようになるまでには作業の簡素化が必要だろうと思われる。Cheng は「自分で測定や処理をやらなくてはならないというのだったら、この方法が特に役に立つとは思えない」と言っており、何らかのパッケージソフトウェアがあって、組織試料を装置に入れればスペクトルがソフトウェアに送られて解析され、人間が何にもしなくても結果がプリントアウトされて出てくるようにするべきだと述べている。

### 画像法の将来

新たに出現した画像技術の多くは、マジック角度回転法のように MRI から進歩したものだが、MRI は他の画像技術と密接にからみ合いながら進歩してきた。こうした他の画像技術にはいずれも熱烈な信奉者も異論を唱える人もいる。CT（コンピューター断層撮影）スキャンは非常にうまくできたソフトウェアとハードウェアを使って、患者の体の横断面の X 線写真を連続的に撮影するものだが、これが病院で使われだしたのは 1973 年のことである。これと同じ年に、最初の PET（陽電子放射断層撮影）スキャンシステムが開発された。病院がこうした装置に喜んで大金を投じたこと、複数の技術的進展があ

ったことが MRI の開発に拍車をかけ、MRI がデビューしたのは 1980 年のことである。

MRI で使われている技術は、実験室でよく見られる核磁気共鳴装置（NMR）と全く同じなのだが、「核」という言葉に患者が怯えるといけないというわけで、別の名称がつけられた。MRI は、主要な 3 種の画像技術（あとの 2 つは CT と PET）のうちで唯一、電離放射線を使っていない。MRI は強力な磁場の中で特定の振動数で起こる原子の共鳴を利用して

現在発展中の技術によって、画像法は全く新しい領域に進出しつつある。例えば製薬会社は MRI などの技術を使って、薬剤投与によって実験動物に起こる、以前には観察できなかった生理的变化を追跡している。PET や fMRI スキャンは、ここ数年で神経化学研究の分野での標準的な装備となったが、これらはどんどん精巧化しつつある。2003 年には国際脳マッピングコンソーシアムが、7,000 人の患者の脳のスキャン画像を含むアトラスを出版し、これは研究者がいろいろな患者からのデータを比較するのにおいに役立っている。

臨床的には、MRI、PET や CT 装置がますます入手しやすくなったことで画像化が一種のブームとなっており、健康者の全身スキャンといったような異論のある使い方までされるようになった。多くの医師は、こうしたスキャンは不必要、あるいは危険でさえあると述べている。にもかかわらず、郊外のショッピングセンターにも MRI があったり、全身スキャンのできるギフト券が人気があたりと、患者のこうした技術に対する恐怖心は明らかに消えてしまった。一般に広く受け入れられたことは、技術的進歩の新しい成果と相まって、画像化法の未来を明るくしているといえよう。 ■

Alan Dove はニューヨーク在住のフリーライター。

