

IoT時代の病気の診断とモニタリング

山口昌樹 信州大学 繊維学部 機械・ロボット学科
バイオエンジニアリングコース 教授

バイオマーカーは、病気の進行状態や治療の効果を測るための化学的・生物学的な指標である。「ゲノミクス (genomics)、プロテオミクス (Proteomics)、画像診断技術を用いて発見される化学物質」とされている。早期診断や治療反応性の予測・確認などの補助的な尺度となるため、診療における重要なキーテクノロジーの一つである。

バイオマーカー (Biomarker : 生物指標化合物) を超高感度に、網羅的に解析した結果に基づく診断の可能性を解説することで、バイオマーカー研究の今を俯瞰し、多項目1検査による治療反応性のモニタリングの意義を探る。

疾患の発症メカニズム

The University of Western Australia のバリー・マーシャル (Barry James Marshall、1951年～) は、胃酸のなかでも生存する細菌が存在することを実証し、それまでストレス、辛い食べ物、胃酸の分泌過剰などが原因と考えられてきた胃潰瘍の原因がヘリコバクター・ピロリであることを発見して、2005年に共同研究者のジョン・ロビン・ウォレン (John Robin Warren、1937年～) と共にノーベル生理学・医学賞を受賞した^{1) 2)}。

約10年後の2014年、WHO (World Health Organization : 世界保健機構) の外部組織であるIARC (International Agency for Research on Cancer : 国際がん研

究機関) は「胃がん対策はピロリ菌の除菌に重点を置くべきである」との発表を行った。これは、「がんの原因が細菌感染であった」という画期的なものであった。当初、マーシャルの仮説は他の科学者や医師たちに冷笑されていたことを思うと、非常に興味深い。

発病の機構が不明であったり、効果的な治療方法が確立されていない難病には、ウイルスや細菌が関与しているという仮説が提唱されているものが他にもある。人体は生体防御の仕組みの一つとして免疫を備えている。しかし、さまざまなウイルス感染を繰り返し、自己抗体の血中濃度がある程度まで達すると、神経細胞が自己抗体から受けたダメージの修復が追い付かなくなり、精神疾患を発症する可能性が指摘されている³⁾。

精神疾患を予防するためには、よくに神経発達に重要な時期である胎児 (すなわち妊婦) や幼児期における感染症の予防が効果的となるかもしれない。また、パーキンソン病患者の多くが、その診断を受けるしば



やまぐち・まさき

1963年名古屋生まれ。87年信州大学大学院修士課程修了、同年ブラザー工業株式会社入社中央研究所勤務。94年信州大学大学院博士後期課程修了。95年東京農工大学工学部助手、99年富山大学工学部助教授、08年岩手大学工学部教授を経て、15年信州大学教授、現在に至る。生体工学、バイオメテックス、ストレス科学の研究に従事。01年日経BP技術賞受賞。08年ライフサポート学会製品賞受賞。

らく前から便秘などの消化器症状を訴えている。腸内細菌叢のタイプと数が、パーキンソン病を発症するかどうかの判定材料になるかもしれないという仮説がある⁴⁾。これらの研究を可能としている技術の一つが、バイオマーカーの網羅解析である。

生体センシングの可能性

生体は、交感神経系と内分泌系でコントロールされている。さらに生体防御システムとして免疫系がある。この3つのシステムが生理状態を一定に保つ働きを担っている。つまり、これら3つのシステムを

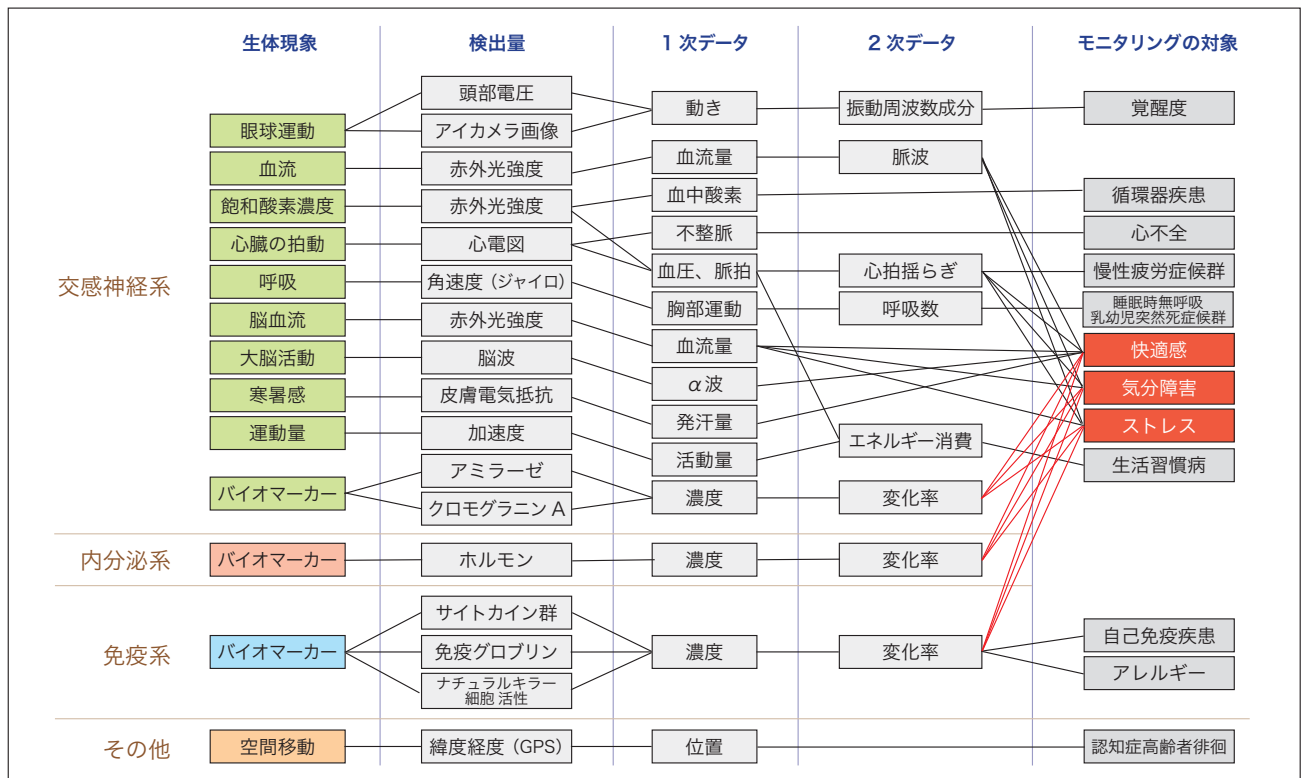


図1 生体现象のセンシングとモニタリング対象 (板生清東京大学名誉教授の助言を得て作成)

モニタリングできれば、生体の状況を正確に把握できるわけである。

これまで、心拍数、血流量、脳波などといった物理量を計測することで、交感神経系の働きを間接的にモニタリングすることが行われてきた。それに対して、バイオマーカーによる検査は、採取した1滴のサンプルから交感神経系、内分泌系、免疫系の3つの指標を同時分析できるというメリットがある(図1)。しかも、唾液や尿など非侵襲的に収集できるサンプルを用いれば、痛みのない検査となる。

バイオマーカーの分析に用いるバイオセンサは、極微量なサンプルを迅速・確実に搬送する「流体制御機構」、目的物質だけを認識する「分子認識素子」、認識したという情報を信号に変換・増幅する「信号変換素子」から構成され、これらの特性が検出性能を左右する(図2)。

タンパク質などのバイオマーカーを分析するには 1pg/mL (ピコグラム/ミリリットル) の極低濃度領域の感度が必要となり、磁気ビーズ法 (Magnetic Beads Method) ⁵⁾ やデジタル ELISA 法 (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay : 酵素結合免疫吸着法) ⁶⁾ などを用いれば定量分析できる。

バイオマーカーの網羅解析

医療の診断現場では1項目1検査が主流で、多項目1検査は世界的にもまだ実用化例がほとんどない。しかし、多項目1検査は生活習慣、環境因子、遺伝的因子など複数の要因が関与する疾患の診断には有効であり、IoT (Internet of Things) にも通じる新しいアプローチである。

1 pg/mL の分解能をもち、1サンプルから 100項目ほどのバイオマーカーを同時分析できるマルチ分

電気信号

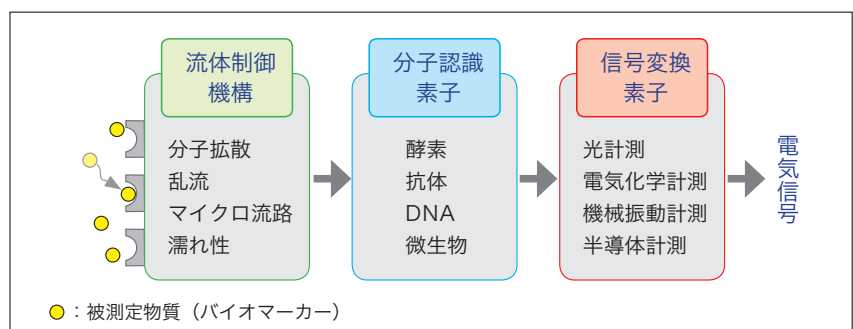


図2 バイオセンサの原理

析システムが、米国の Quanterix 社などから実用化されている。通常の化学発光法は、1つの反応室の化学発光強度をアナログ的に読み取ることで、被測定物質の濃度に比例した検出信号を得ている。しかし、デジタル ELISA は、 $10^5 \sim 10^6$ 個の反応室に分割し、化学発光の信号が検出されるか否かというデジタル信号として検出し、積算することで高感度化している。

細菌の解析では、Roche Diagnostics 社が開発した 16S rRNA 遺伝子配列解析に基づく pyro-sequencing (ピロシーケンシング法) が、細菌叢の群集構造をシーケンズレベルでプロファイリングできる点で有用である⁷⁾。rRNA はリボソームを構成する RNA であり、細菌ではその大きさによって 23S rRNA、16S rRNA、5S rRNA に分類される。現在では 200 万配列以上の 16S rDNA 配列が決定され、公的な遺伝子バンクに登録されている。このように豊富な 16S rDNA 配列を比較することで、ある特定の菌種・菌群に特異的な配列が得られる。

治療反応性のモニタリング

がんの化学療法において、臨床家は経験に基づいて治療薬を選択するのが一般的である。運が良ければ速やかな改善に成功し、そうでなければ副作用などの長い道りを経て、ようやく適切な治療薬にたどり着く。体内で情報伝達を担う化学物質のネットワークを利用し、バイオマーカーの種類、濃度、および変化からがん部位の同定やその状態を可視化する技術がもたらすインパクトは極めて大きい。

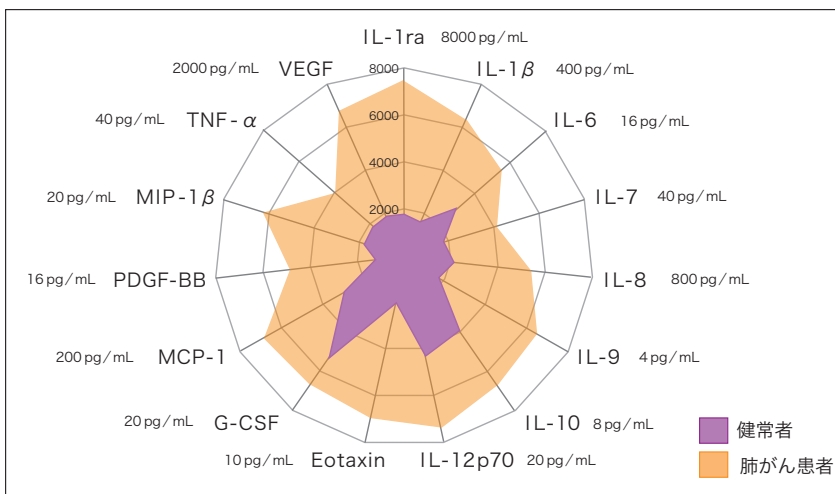


図3 網羅解析により肺がん患者と健康者に有意差が観察された唾液サイトカイン

細胞が産生する生理活性物質で細胞間の情報伝達に利用されるサイトカインは、タンパク質の一種であり、300 種以上が発見され、さまざまな疾患との関連性が報告されている。複数のサイトカインによって体内ネットワークモデルとして記述されている細胞間情報を数値化するセンサーアレイが実現できれば、体内をデジタル的にイメージ化するキーテクノロジーとなる。

筆者は、肺がん、大腸がんなどがん部位毎の臨床研究を実施してきた。バイオマーカー分析装置 (BioRad Laboratories, Inc.) で、唾液から 27 種類のサイトカインを同時分析したところ、15 項目で肺がん患者と健康者に有意差が観察された ($p < 0.05$ 、図 3)。

その結果、3~5 種類のサイトカインの濃度を 1pg/mL 領域で同時分析すれば、肺がんのステージ I を高感度で判別できる可能性がある。ただし、治療反応性、とくに免疫治療薬ニボルマブ (オプジーボ) の薬剤反応性の定量化などがん検査の医療ニーズを満たすには、超高感度な

だけでなく、① 検体採取を含めた分析の全自動化、② 短時間での即時分析、③ POCT (Point of Care Testing: 臨床現場即時検査) に対応する小型化といった要求仕様も満たす必要がある。

● 文献

- 1) B. J. Marshall, J. R. Warren, "Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration," *Lancet*, Vol.16, No.1, pp.1311-1315, 1984.
- 2) B. J. Marshall, "The *Campylobacter pylori* story," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, Vol.23 (Issue Suppl. 46), pp.58-66, 1988.
- 3) E. Flinkkilä, et.al., "Prenatal Inflammation, Infections and Mental Disorders," *Psychopathology*, Vol.49, pp.317-333, 2016.
- 4) E. M. Hill-Burns, et.al., "Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome," *Mov Disord*, Vol.32, No.5, pp.739-749, 2017.
- 5) C. DeCotiis, et.al., "Inflammatory cytokines and non-small cell lung cancer in a CT-scan screening cohort: Background review of the literature," *Cancer Biomark*, Vol.16, pp.219-233, 2016.
- 6) D. H. Wilson, et.al., "The Simoa HD-1 Analyzer: A Novel Fully Automated Digital Immunoassay Analyzer with Single-Molecule Sensitivity and Multiplexing," *J. Lab Autom*, Vol.21, No.4, pp.533-547, 2016.
- 7) J. F. Petrosino, et.al., "Metagenomic pyrosequencing and microbial identification," *Clin Chem*, Vol.55, No.5, pp.856-866, 2009.