マイクロ技術と先端医療

非会員 村田 正治* 正員 橋爪 誠*

Microtechnologies in Advanced Medicine

Masaharu Murata*, Non-member, Makoto Hashizume*, Member

The recent progresses in microtechnologies open new possibilities in terms of design and improve performances. Especially, the microtechnology was a key technology for novel medical devices over the latter half of 20 century. In this review, we described the current status and future prospects of the devices for minimally invasive diagnosis and therapy.

キーワード：マイクロ技術，低侵襲治療，プロテインチップ，手術支援ロボット

Keywords : microtechnology, minimally invasive therapy, protein chip, surgical robotic system

1. はじめに

20 世紀後半の生命科学とテクノロジーの急速な進歩とともに，医療技術は飛躍的に高度化し著しい発展を成し遂げた。とりわけ診断と治療に関わる機器の開発は，これまで見えなかった病変の検出を可能にし，以前は手術不適応であった症例に対しても安全に手術ができるよう道を開いた。このような医療技術の進化は現在もとどまることなく高度化・専門化を続けており，現在も治療の「質」の改善にむけて，非侵襲・低侵襲の診断・治療機器の開発が続けられている。

先端医療機器の開発には，情報工学，コンピュータ技術，材料工学，あるいは精密機械技術など最先端の工学技術が不可欠なものとなっている。たとえば画像診断法として広く利用されている核磁気共鳴断層撮影装置 (MRI) は，強い磁場を発生させる磁石，位置情報を得るための傾斜磁場系，そして電磁波の発生と受信を行うためのコイルから構成され，それらがコンピュータ制御されることによって，生体内で起こるプロトン NMR という物理現象をベースに画像を構築する。MRI は既に広く利用されている診断機器ではあるが，この開発には先に述べた様々な先端技術が高次元で結実しており，疾患の早期発見はもちろんのこと，適切な治療法選択に際しても極めて有力な情報を簡単に得ることが可能になった。

このように画像診断技術一つをとっても，先端技術がもたらす臨床医療へのインパクトは極めて大きく，これまでも人々の健康に大きく寄与してきた。しかしテクノロジー

の進化とともに，さらなる低侵襲医療に対する期待は医師と患者双方から高まるばかりである。この低侵襲診断・治療技術の開発には，分子標的薬などの新しい薬剤の開発と同時に，マイクロ技術を利用した新しい診断デバイスや治療システムの構築が必要となっている。

このような社会的要請を受けて，マイクロ技術利用先進医療調査委員会は平成 17 年 12 月に発足した。当調査委員会では，先進マイクロ技術をいち早く，より効果的に臨床医療へ導入することを第一の目的とした。特に臨床サイドのニーズを実現するための各要素技術，理論および具体的応用分野を広く調査すると同時に，将来の進むべき方向，新しいコンセプトの創出について二年間にわたって議論を重ねた。本稿ではその成果の一部として，マイクロ技術を駆使した診断チップ（プロテインチップ）と，マイクロサージェリ実現のための手術支援ロボットについて解説する。

2. プロテインチップ技術と臨床診断

ヒトゲノム解読が完了した今，生命科学における最重要課題の 1 つは，ゲノム情報から産み出され，種々の生命現象の営みに中心的な役割を果たしているタンパク質が，疾患の発症や悪化，治癒とどのように関わっているのかを解明することである。しかしタンパク質は個々で機能するのではなく，複雑かつ精緻なネットワークによって制御されており，機能的な集合体として取り扱うことが必要である。したがって，疾患に関係するタンパク質を明らかにするためには，その系に存在するタンパク質を網羅的に解析する必要がある（プロテオミクス）⁽¹⁾⁽²⁾。プロテオミクスはゲノム情報そのものの解析を行うゲノミクスと比べて，生体内の情報をよりダイレクトに知ることができるため，臨床診断においても非常に重要になりつつある。

* 九州大学大学院 医学研究院 先端医療医学講座
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
Department of Advanced Medical Initiatives
Faculty of Medical Sciences Kyushu University
3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582

Fig. 1. Schematic representation of protein chip technology

個々のタンパク質については、すでに様々な発現・機能解析法が開発されているが、プロテオミクスにおいては少量のサンプルから多種類のタンパク質を効率よく分析することが必要となる。このためには分析機器の小型化・ハイスループット化が不可欠であり、従来方法にマイクロ技術を導入したプロテインチップシステムが開発された。このプロテインチップは微小基板上に、タンパク質を分離・同定する機構を集積化したデバイスシステムの総称であり、プロテオミクスの有力なツールとしてすでに様々なタイプが開発されている。

プロテインチップシステムは半導体加工技術が多数使われている。特にリソグラフィやエッチング技術等のナノスケールでの表面加工法の進歩は微量サンプルの解析を可能とするために必要不可欠の技術となっている。プロテインチップにはその構造からマイクロチャンネル型とマイクロアレイ型の二つのタイプがあり (Fig.1), 前者は基板上に作成した微小流路を用い、電気泳動やクロマトグラフィーの原理に基づいてサンプルを分離・分析する。一方、後者は基盤上に多数のプロブ分子を固定化し、サンプルとプロブとの親和性によって検出する。これらの分離モジュールを適当な検出法 (質量分析法やバイオセンサ技術など) と組み合わせることによって様々な目的のタンパク質分析に応用されている。

マイクロチャンネル型のプロテインチップは、石英ガラスやプラスチックなどの基板に幅 数 $\sim$ 数百 μm 、長さ数 cm 程度の溝を成型したチップを使用する⁽³⁾。この溝に様々な化学修飾を施したり、あるいはゲルなどの分離基材を充填したりすることによって様々な分離モードを適用することができる。一般的にはオクタデシル (ODS) 基やスルホン酸基あるいはトリメチルアンモニウム基などを化学修飾することによって、各種のクロマトグラフィーモードが使用されている。また微小なマイクロチャンネル特有の物理現象である電気浸透流 (EOF) を利用した、キャピラリ電気泳動チ

ップも様々なアプリケーションに応用されている。

アレイ型プロテインチップは、数 cm 角の基板上に抗体や抗原、あるいはタンパク質や基質などを高密度に固定化したものである⁽⁴⁾。この構造は DNA マイクロアレイとよく似ており、少量サンプルの網羅的な解析を行うのに適している。固定化する生体分子や検出法を適切に選択することによって、タンパク質の発現解析から分子間相互作用の検出、あるいは酵素反応などタンパク質の機能解析にも応用可能である。構造の類似性ゆえに、技術的にも DNA マイクロアレイの技術が応用されているが、核酸と違ってタンパク質の多くは不安定であり、その種類・構造も多様である。したがってプロテインアレイにおいては、基板上に配置する生体分子の固定化法が重要な課題となる。

プロテインチップは肝癌、卵巣癌、脾癌、肺癌、あるいは前立腺癌などを対象とした患者に適用され、これらの疾患に特異的な因子 (バイオマーカー) の探索に使われている⁽⁵⁾⁽⁶⁾。すでにいくつかの新しい癌マーカーが発見されており、これらの研究が進展すれば癌の早期発見はもちろんのこと、治療効果の判定や予後の推定においてもプロテインチップが重要な役割を担うものと期待される。

3. マイクロサージェリのための手術支援ロボット

1987 年に腹腔鏡下胆嚢摘出術が世界で初めて施行されて以来、内視鏡外科手術の症例数は拡大の一途を続けている。現在では消化器だけにとどまらず、呼吸器や泌尿器、あるいは婦人科や整形外科などほとんどの外科領域に導入されており、その適応はますます広がっている。

内視鏡外科手術は 5 $\sim$ 10mm 程度 (3 $\sim$ 5ヶ所) の小さく切開された穴から体腔内へ内視鏡を挿入し、モニターで術野を確認しながら専用の処置具によって行う手術である。大きな切開を伴うこれまでの開腹手術と比較してはるかに傷が小さいため、術後の回復も早く、傷跡も小さく目立たな

a) MR対応小型手術ロボット

b) MRIガントリ内に設置された小型マニピュレータ

Fig. 2. MR compatible surgical assist robot

くなるなど患者にはメリットが多い。また開腹手術に比べて腹腔内の癒着が起りにくいと言われており、合併症の危険度も低い。さらには内視鏡の拡大視効果によってより繊細な手術が可能であり、開腹手術に比べ安全な面も持ち合わせている。これら数々の優れた利点により、内視鏡外科手術は代表的な低侵襲治療法として、外科手術における割合は今後ますます高まってゆくものと期待される。

しかし一方で、小さな穴から手術器具を挿入して行う手技のため視野や鉗子操作に多くの制限があり、感触や立体感覚等に基づく直感的な操作性には難点があることも事実である。最近問題となっている内視鏡外科手術に関する医療事故は、単に外科医の訓練不足だけでなく、内視鏡外科本来の技術的な問題も無関係ではない。今後、内視鏡を用いた低侵襲治療の発展はこれらの技術的課題を如何に克服できるかにかかっている。

手術支援ロボットに代表されるコンピュータ技術を駆使した手術支援システムは、これらの課題に対するもっとも有力な方策である。このシステムはコンピュータ制御された治療機器を用いることにより、外科医がより正確で安全に手術を行えるよう支援することから、むしろ「精密（誘導）手術」と呼ぶのが相応しい。腹部外科手術領域では、ダビンチ、ゼウス、ナビオットなどの手術支援ロボットが実際に商品開発され臨床応用されている^{(7)~(11)}。現在最も普及しているのは、米国ベンチャ企業 Intuitive Surgical 社が開発したダビンチであり、すでに設置台数は全世界で 900 台を超え、米国がこの内の 700 台以上を占めている。

Master-slave 型の手術支援ロボットダビンチは、微細な手術操作が求められる心臓外科手術用に開発された。これまでの内視鏡外科手術と比較し、体腔の三次元映像を提供する内視鏡、関節自由度の高い鉗子を備えている。術者は患者から離れたコンソールに座り、立体画面を見ながらマニピュレータを操作すると、手首の動きがコンピュータ制御によりほぼ同様に患者の腹腔内に挿入したロボットのア

ームに再現される。このように手術支援ロボットは内視鏡外科手術の技術的な課題を克服し、外科医に臨場感あふれる立体画像と開腹手術と同様な操作を提供することができる。しかし現在の手術ロボットでは、患者から得られる情報が内視鏡による患部の表面情報のみに依存しており浸潤や悪性を診断することはできない。もし内視鏡による組織表面の情報に加えて、その内部から得られる生体情報を融合・可視化することができれば、術者は患部の深部への広がりやその悪性度、あるいは周辺の血管情報などをリアルタイムに診断することによって、より安全で確実な操作が可能となるであろう。

このような目的のもと、九州大学を中心とする研究グループでは新エネルギー産業技術開発機構 (NEDO)「未来医療を実現する小型手術ロボティクスシステムの研究開発」プロジェクトとして、非侵襲の画像診断装置である MRI に対応した小型手術支援ロボットを開発した (Fig.2)。MRI は軟部組織に対するコントラストが高く、空間分解能に優れていることから、様々な疾患の三次元画像診断に利用されている。しかし一方で、MRI はその原理上、非常に強い磁場を発生することからガントリ内に金属製の物体を入れることは困難である。そこで我々はアルミや真鍮、あるいはプラスチック等の非磁性素材を多用した手術ロボットを製作した。この MRI 対応手術支援ロボットは、ガントリ内においても MRI 画像を乱すことなく動作可能である。すでにブタを用いた胆嚢摘出術に成功し、現在は臨床応用に向けた改良が続けられている。

これまでの癌摘出手術においては、患者から採取した病変組織の病理診断の結果を待って切除範囲を決定していたが、この MRI 対応手術支援ロボットの開発によって、このような待ち時間は一切不要となる。つまり内視鏡と MRI イメージングによって癌病巣の広がりや悪性度を可視化し、その情報によって切除範囲を術者へリアルタイムにナビゲーションする。もちろん臓器や血管の三次元画像も正確に

重ね合わせることによって、まさにマイクロスケールでの超精密手術が実現されることになるだろう。

4. おわりに

医療技術の進化はとどまることなく進化を続けており、今後もより質の高い医療活動を目指して、さらに高度な機能を持った医療機器が次々と臨床現場に投入されることであろう。現在の臨床医療においては、単に治癒を目指すだけでなく、患者の受ける肉体的・精神的な苦痛をいかに和らげるかが重要なキーワードとなっている。一滴の血液から全ての疾患を網羅的に診断するシステムや傷口を残すことなく患部を治療することは、臨床医療における究極の目標といえる。以前では全くの夢であったこれらの目標は、医学の進歩と最先端のテクノロジーの融合によって一步一步実現に近づいている。とりわけ微細加工や精密制御に代表されるマイクロ技術は、その中核技術として医療の質の向上に大きく貢献することであろう。

(平成 20 年 8 月 6 日受付)

文 献

- (1) M. Tyers and M. Mann : "From genomics to proteomics", *Nature*, Vol.422, pp.193-197 (2003)
- (2) A. Pandey and M. Mann : "Proteomics to study genes and genomes", *Nature*, Vol.405, pp.837-846 (2000)
- (3) D. N. Breslauer, P.J. Lee, and L.P. Lee : "Microfluidics-based systems biology", *Mol. BioSyst.*, Vol.2, pp.97-112 (2006)
- (4) O. Poetz, J. M. Schwenk, and S. Kramer, et al : "Protein microarrays – catching the proteome", *Mech. Ageing Dev.*, Vol.126, pp.141-170 (2005)
- (5) K. R. Kozak, F. Su, and J. P. Whitelegge : "Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer", *Proteomics*, Vol.5, pp.4589-4596 (2005)
- (6) Y. Yu, S. Chen, and L. Wang, et al : "Prediction of pancreatic cancer by serum biomarkers using surface-enhanced laser desorption/ionization-based decision tree classification", *Oncology*, Vol.68, pp.79-86 (2005)
- (7) G. T. Sung and I.S. Gill : "Robotic laparoscopic surgery: a comparison of the da Vinci and Zeus systems", *Urology*, Vol.58, pp.893-898 (2001)
- (8) A. R. Lanfranco, A. E. Castellanos, and J. P. Desai, et al : "Robotic Surgery: A Current Perspective", *Ann. Surg.*, Vol.239, pp.14-21 (2004)
- (9) E. J. Hanly and M. A. Talamini : "Robotic abdominal surgery", *Am. J. Surg.*, Vol.188, pp.19-26 (2004)
- (10) F. W. Mohr, V. Falk, and A. Diegeler : "Computer-enhanced "robotic" cardiac surgery: Experience in 148 patients", *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, Vol.121, pp.842-853 (2001)
- (11) F. Corcione, C. Esposito, and D. Cuccurullo, et al : "Advantages and limits of robot-assisted laparoscopic surgery: preliminary experience", *Surg. Endosc.*, Vol.19, pp.117-119 (2005)

村 田 正 治

(非会員) 1968 年 9 月 18 日生。1996 年 9 月九州大学大学院工学研究院卒業。現在、九州大学大学院医学研究院 先端医療医学講座 災害・救急医学分野 客員准教授。

橋 爪 誠

(正員) 1953 年 1 月 8 日生。1984 年 3 月九州大学大学院医学研究院卒業。現在、九州大学大学院医学研究院 先端医療医学講座 災害・救急医学分野 教授、九州大学病院先端医工学診療部 部長 (兼任)、九州大学病院 救命救急センター センター長 (兼任)。