

2022 年の化学

～あなたが医療従事者として活躍している時代の化学～

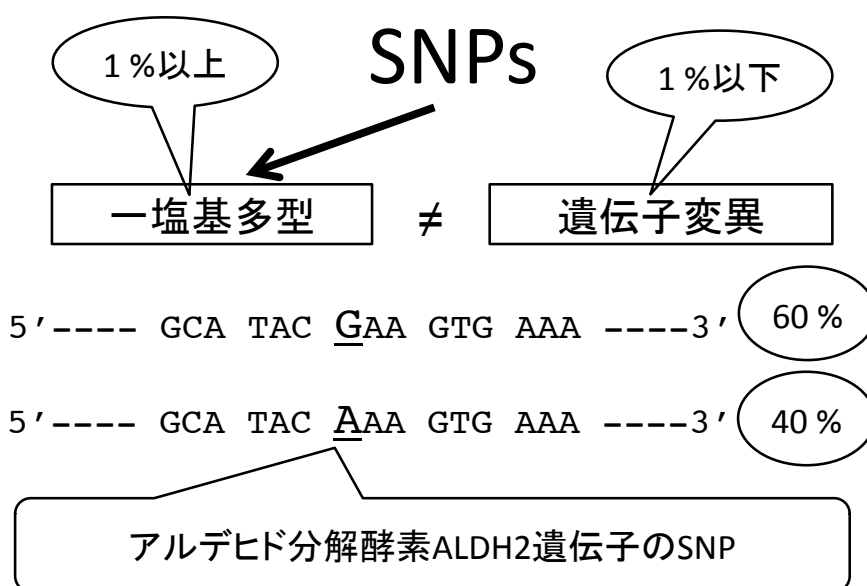
1 はじめに

今から 10 年後、2022 年、世界はどのように変わっているだろうか。医療技術にはどのような技術革新が訪れているだろうか。医療分野に関係する化学について、ここでは現在世界中で実際に進行している取り組みに基づいて、いくつか予測してみた。これらの予測は的中するかもしれないし、外れるかもしれない。10 年後のおたのしみ、である。

2 DNA の個人差に基づく医療

ヒトのゲノム DNA 上には約 1 000 文字に 1 文字の割合で個人的な違いがみられる。その頻度が 1 %を超えてみられるものが**一塩基多型**であり、(SNP Single Nucleotide Polymorphism)もしくは **SNPs** と呼ばれる。SNP は変異ではなく多型である。

ヒトのゲノムは約 30 億文字をコードしているので、各人は 300 万文字の SNP を持つことになる。この SNP の中には、**薬効、薬剤副作用リスク、生活習慣病リスク**などと深く関係するものが見つまっている。そのため、SNP を検出する様々な分析化学的手法が開発されている。



2.1 個人ゲノム DNA シーケンシング

もっとも確実な SNP 検出方法は、個人のゲノム DNA を丸ごとシーケンシングすることである。ヒトゲノム DNA のシーケンシング作業は 13 年間にわたる国際研究プロジェクトとして 2003 年 4 月に終了したが¹、次のステップとして、個人のゲノム DNA シーケンスを読み取っていく作業の需要が生まれてくるだろう。

さて、国際プロジェクトがヒトのゲノムを読み取るために費やした期間は 13 年間であり、解読終了時点のコストダウンがはかられた技術を用いても、ヒト一人分のゲノム DNA を解読するためには最低限 1 億円の費用が必要であった。このような大規模な解析作業を個人レベルの医療で行うことは現実的だろうか？

それが現実的なものになろうとしている。DNA の配列解読に必要な時間と費用は加速度的に減少しているからだ。2012 年 12 月の時点で、個人の全ゲノムを約 8 万円の予算で解読する 1 000 ドルゲノムが現実のものとなりつつある。2014 年には 1 時間・1 万円で可能な個人ゲノム DNA シーケンシングが実現するとの予測もある²。

ところで、2011 年の国内出生数は 105 万人であった。仮にその全員に対して DNA シーケンシングを行ったとするならば、 $(105 \text{ 万}) \times (10 \text{ 万円}) = 1 050 \text{ 億}$ 円の費用が必要となる。一方、国内の医療費は現在、少なく見積もっても 30 兆円である。ここには、適切な健康指導を受けていれば防ぐことのできた生活習慣病や、薬剤投与の副作用に対する治療費も含まれている。これらの多くは、個人の DNA 差異を考慮した健康指導および医療によって防ぐことができる。個人のゲノム DNA シーケンシングは、医療費削減の観点からは十分にペイする³。2022 年、個人ゲノム DNA シーケンスが普及している。

¹ 成果を公開しているおすすめコンテンツ→「ヒトゲノムマップ(京都大学)」
<http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/genomemap/>

² 高速ゲノム解読 人の遺伝子「1 時間、100 ドル」時代へ、
<http://s.nikkei.com/eOgE9T>

³ しかし人間には「知らない権利」というようなものもあるので、技術的に可能になったからといって、実現しない可能性も大きい。

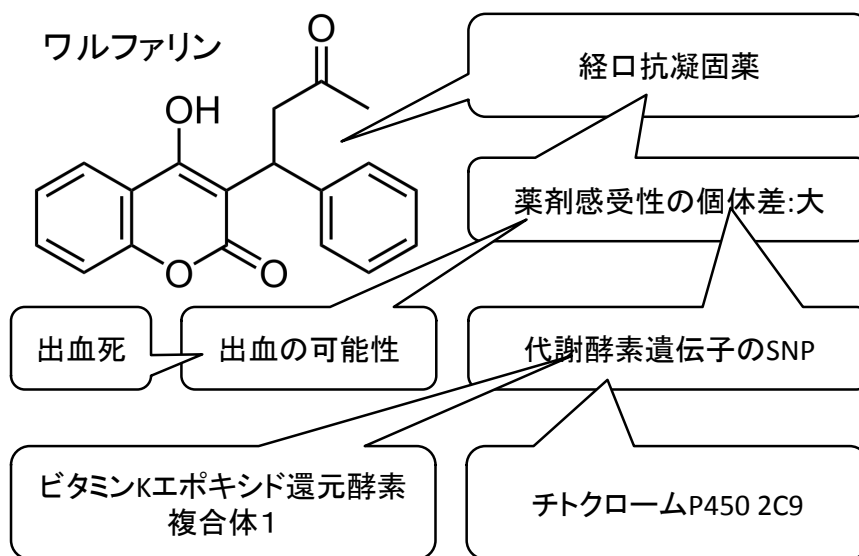
2.2 体質と SNP: 健康指導

脂肪分解や熱産生に関係する SNP が見つかった。このことは同じカロリーを摂取した場合であっても、代謝エネルギーとして使われるか、あるいは脂肪として体内に蓄積されるかが個人で異なることを意味している。カロリー摂取の目安について DNA 差異に基づく健康指導が行われれば、メタボリックシンドロームを減らすことができる。2022 年、健康指導は遺伝子多型に基づいて行われている。

2.3 薬効と SNP: 薬剤投与量決定

同じ薬剤を投与した場合であっても、効き目に個人差がみられる場合がある。ここに SNP が関係している場合がある。たとえば透析治療を受ける患者は、経口抗凝固薬ワルファリンを投与されるが、この薬品の投与量が少ないと血栓が生じ、多いと出血死の可能性が生じる。この薬品の効果は、2 種類の酵素(ビタミン K エポキシド還元酵素複合体 1 と、チトクローム P450 2C9)に関する SNP に支配されている。

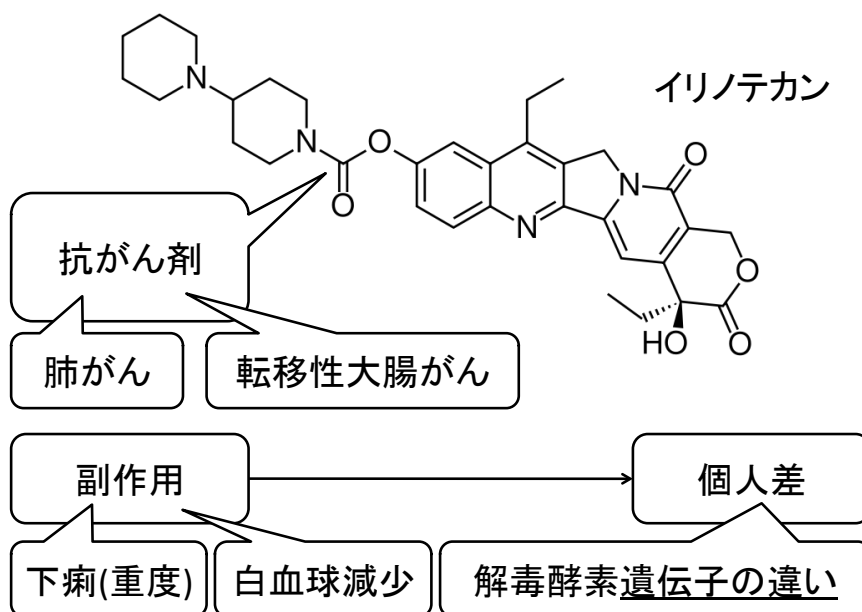
そこで、年齢、体表面積、そして SNP パターンを入力してワルファリン投与量を計算するオンラインサービスが提供されている⁴。同様の例が今後増えて行くだろう。2022 年、投薬量が遺伝子多型に基づいて決められている。



⁴ WARFARINDOSING, <http://www.warfarindosing.org/>

2.4 副作用と SNP: 薬剤選定

薬剤に対する副作用リスクが SNP と関連する例が見いだされている。1998 年の調査では、米国において薬剤の副作用が原因となる入院患者数が 200 万人であり、そのうちの 10 万人が死亡している。これは死亡原因の第 4 位となっている⁵。DNA 差異に基づいて投薬することにより、この問題の多くを解決できる。

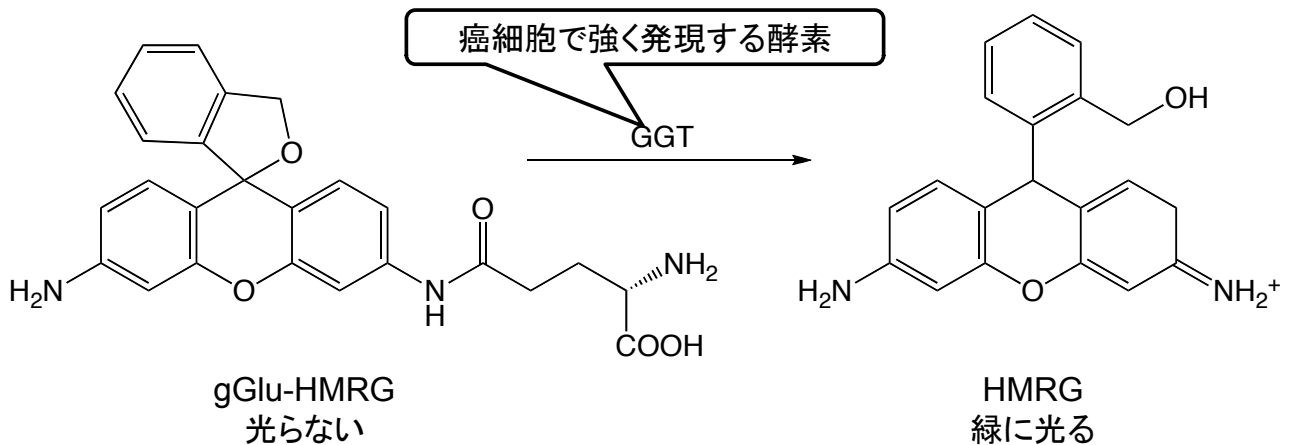


抗癌剤のイリノテカンやイレッサが、SNP 検査の結果をみてから投与されるようになってきた。例えばイリノテカンの場合、肺癌や転移性大腸癌に対して強力な制癌剤として作用するが、重度の下痢や白血球減少といった副作用が生じる場合がある。この副作用の強さは、個人のもつ解毒酵素遺伝子の違いと大きな関係をもつ。そこで、この遺伝子を検査してから投与量を決めることによって、副作用を抑えつつ効果の高い投薬治療が可能になる。2022 年、薬剤は遺伝子多型に基づいて決められている。

⁵ 第 1 位は心臓病、第 2 位は癌、第 3 位は脳卒中。

2.5 リアルタイム癌細胞イメージング

2011年、スプレーするだけで癌細胞を光らせる試薬が開発された*6。この試薬を用いると、外科手術時や内視鏡・腹腔鏡施術時に、癌の存在が疑われる部分にスプレーするだけで、1分前後で癌部位のみを光らせることができる。これまでに技術的限界と考えられてきた、微小がん部位の見落としや取り残しを激減させることができる。現在、実用化をめざして動物実験が進められている。2022年、外科手術は患部をイメージングしながら進められている。



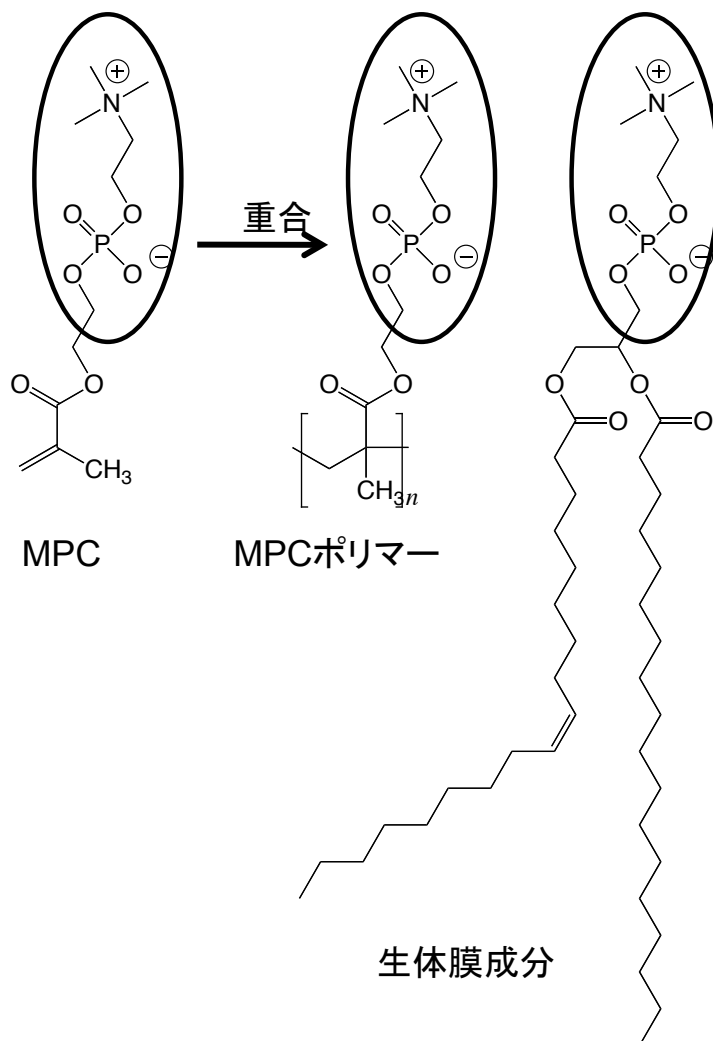
gGlu-HMRG は、それ自体は光らない分子だが、GGTによって分解されてHMRGになると緑色に光る。HMRGは、肺癌、肝臓癌、乳癌、脳腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌などの細胞で強く発現する酵素なので、スプレーして1分待ち、緑色に光る部位を切除すれば良い。

*6 スプレーするだけでがん細胞が光り出す蛍光試薬を開発-外科・内視鏡手術における微小がん見落としの問題に大きく貢献-

<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20111124-2/>
東京大学と米国国立衛生研究所(NIH)との共同研究.

3 生体を模倣した医療材料

血液透析フィルターや人工心臓のような医療機器においては、血液回路の素材として生体適合性の高いものが必要である。細胞膜を模倣した人工ポリマーである MPC ポリマー⁷の利用は、解決法の一つである。たとえば血液透析フィルターにはポリスルホンが汎用的に用いられているが、ここに重量比で 1% の MPC ポリマーを混合しておくことにより、血栓生成を抑える技術が開発されている。2022 年、医療用素材の標準仕様が生体適応性になっている。

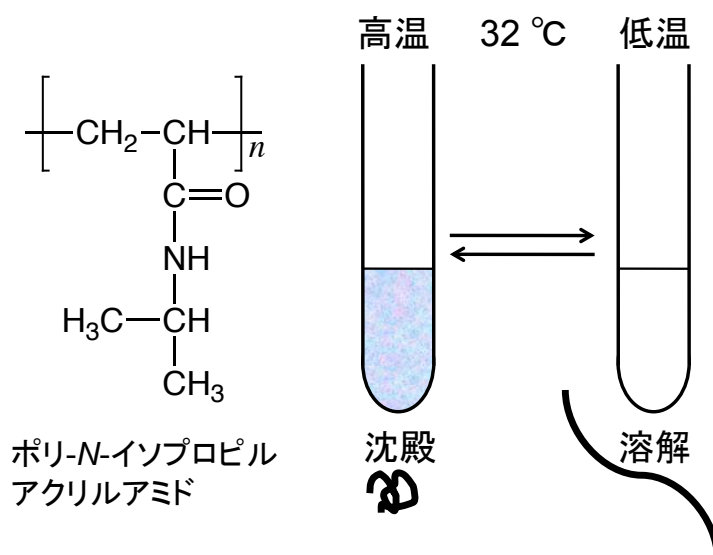


⁷ 2-methacryloyloxyethyl phosphoryl choline の略。日本人研究者による技術解説が公開されている → <http://www.mpc.t.u-tokyo.ac.jp/Biointe.pdf>

4 プログラムできる材料

4.1 温度プログラミング

ポリ-*N*-イソプロピルアクリルアミドは 32 °C以下の温度条件下では水に溶解するが、32 °C以上においては凝集するポリマーである。この過程は可逆変化である。



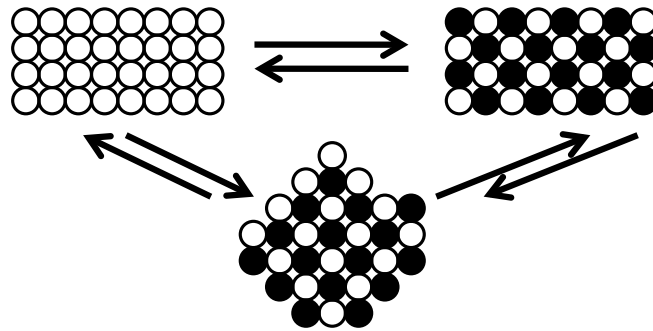
この性質を再生医療に応用する試みがある。細胞をシャーレで培養した際、培養細胞をシャーレから剥がす際にたんぱく質分解酵素による処理が用いられている。このときに細胞どうしの結合も切り離されてしまうため、シート状の細胞を調製することは難しい。

しかし、ポリ-*N*-イソプロピルアクリルアミドでコートされたシャーレで細胞を培養すれば、シャーレの温度を 32 °C以下に冷却することによって容易にシート状の細胞を剥がすことができる。このようにして皮膚や角膜を培養する技術が開発されている⁸。2022 年、医療分野の細胞調製には温度応答性ポリマーが用いられている。

⁸ <http://www.cellseed.com/technology/002.html>

4.2 3D 空間プログラミング

「プログラム可能な材料 Mutating Matter」のコンセプトを Intel が公表している。現在、コンピュータの平面ディスプレイ上では、自由に物体の形を変形させたり、色を変えたりして表示させる操作ができる。これをディスプレイの中ではなく、実世界で行う技術を開発しようという試みである。この技術は、医療分野においても応用が期待できる。



たとえば細胞を生体外で培養し、臓器としての形を取らせてから体内に戻す、という操作を想定した場合、臓器形成の足場となる構造体が必要となる。平面状の培養細胞ならば温度応答性ポリマーでコートされたシャーレを利用できるが、立体構造をもつ培養細胞を調製する際には、足場を安全に解体する必要がある。構造プログラマブルな材料があれば、細胞を望ましい段階まで成長させた後に足場を解体し、人工臓器だけを残す、といった操作が可能になる。2022年、このような技術が実現しているだろうか？



今年度配布したプリントは、著作権の関係で不特定多数に公開できない一部のものを除いて、野島のウェブサイトからダウンロードできる。また、全回の講義録も記録してある。URLは <http://www.takahiko.info/> である。

この URL は将来変更される可能性があるが、検索サービスに「野島高彦」を入力すればヒットする。何年後かに、大学1年生だった頃の自分のコメントを探して読んでみるというのも悪くないだろう。もっとも、医療専門家として大活躍、超多忙な毎日を送っている将来のあなたには、過去を振り返るヒマなんてないだろうけどね。

終