

## 解説



## 医学・生物学におけるコンピュータ

## グラフィックス†

鈴木 勇†† 神 沼 二 真†††

## 1. はじめに

医学・生物学におけるCGの範囲は広い。たとえば、病院の建物の設計や、機器の配置は、典型的なCADの問題である。また、疫学と呼ばれる環境と健康との因果関係を明らかにする科学では、生態圏の広域な視覚化が助けになる。たとえば、大都市の大気汚染マップと、産業的要因マップ、健康被害状況マップ、あるいはそれらの重ね合せ表示が試みられている。最近話題となっているフロンガス（と疑われている）による極地の成層圏のオゾン層の破壊なども、大気圏のグラフィックス表示が説得力をもつであろう。

上にあげた例のうち、病院は医療サービスに関係し、環境問題は政治や行政の課題である。これに対して基礎医学や臨床医学には、研究開発や教育、対人コミュニケーションという要素も含まれている。たとえば、病院の待合室で、病気の仕組み、予防・治療対策をアニメーションで説明するようなビデオ番組を流すことも効果的であろう。医学教育でも、CAIの導入は昔から検討されている。医療機関の事務部門には、一般的なOAシステムの導入対象となる仕事が多い。

したがって、医療とのつながりをもつ医学に関係したグラフィックスは、他の多くの分野のグラフィックスと共通性をもつのである。そこで以下では、対象を主として生体に絞ることとする。ところで、現代の医学と生物学は、その知識基盤を分子のレベルにおける現象に負っている。すべての生命現象は、分子のレベルで解明されなければならないし、疾病の原因とその対策も分子のレベルから追求されている。

分子生物学と呼ばれるこのようなアプローチは、ワトソンとクリックのDNAの二重らせんモデルの提唱に始まる。彼らの仕事は、キャベンディッシュ研究所で

行われたが、この仕事の基礎には、この研究所の所長であったブラッグ父子のX線結晶解析の伝統がある。X線結晶解析は、眼に見えない原子の集合を、X線回折像から数値解析（逆フーリエ変換）によって求める方法である。こうして求めた原子の座標から生体分子（タンパク質）の分子模型を組み立てるという仕事に最初に成功したのは、ペルツである。

生物医学の科学としての究極の目標は、生体分子を含むもの（生体）の構造と機能の関係を明らかにすることである。カギとカギ穴の関係に例えられる、生体膜表面の受容体（レセプタ）と呼ばれるタンパク質と薬物や生体内の情報伝達分子の相互作用、DNAとそのハシゴの間にはさまる（インタカレートする）発癌物質の相互作用は、その典型的な例である。また、魚や鳥の流体力学的に洗練された体型、骨格の構造力学的な合理性、感覚器の機能的な配置など、解剖学および外見的な構造と動きの興味深い例は無数にある。それゆえ、研究者がグラフィックスに期待するのは、第一に構造から機能を類推することである。

もちろんそのためには、構造が大雑把にでもとらえられていなければならない。X線は分子像のほか、臨床においても、いわゆるX線CT (computer tomography) などとして、広く使われているが、このほかにも電子顕微鏡、光学顕微鏡、NMR (核磁気共鳴)、SOR (シンクロトロン軌道放射光)、レーザなど各種の新・旧の計測装置や、それらの組み合わせ技術が使われている。とくに最近では、これらの計測装置とコンピュータの組み合わせにより、再構成手法による撮像技術が大きく発展している。ここでは、画像解析技術も当然使われている。

このように、計測技術や画像解析との結びつきが強いことも、この分野のCGの大きな特徴である。したがって、コンピュータ技術からすると、モデルをいかに表現するかというだけでなく、モデルの基礎となる大量の画像データをいかに蓄え、いかに(高速に)処理するかも問題になる。さらに計測サブシステムから、

† CG in Biomedicine by Isamu SUZUKI (NEC Security Systems Ltd.) and Tsuguchika KAMINUMA (The Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science).

†† 日本電気セキュリティシステム(株)

††† 東京都臨床医学総合研究所

解析や表示へのサブシステムに、いかに（高速に）データを転送するかも、研究の現場では大きな問題である。

既存のコンピュータの機能は、これらの目的からはとても十分とはいえない。また、生体の構造と機能の関係を解明するためには、生体のダイナミックな構造変化をとらえ、それを解析し、制御するいわゆる 4-D の機能が必須である。

以下では、広範囲な題材の中から基礎的な生物医学と、臨床におけるいくつかの CG 課題を紹介し、最後に今後の発展について多少言及する。

## 2. 応用事例

### 2.1 遺伝子

現代の生命科学は遺伝という一次構造と、生体分子の 3 次元構造に基づいて、すべての生命現象を理解しようとする。これは 1953 年のワトソン・クリックによる DNA 二重らせんモデルから始まっている。これらの構造を理解するために当時から現代に到るまで、いわゆる分子模型が用いられている。分子模型とは、金属またはプラスチック製の球や棒を用い各ユニットを作成する。さらにこの各ユニットを対象の構造に関する知識と推測から組み上げてゆくものである。実際 DNA の構造が解明されたドラマでも有名なように、得られた不完全な情報を矛盾なく説明するモデルを構築する道具として、現在でも有効に用いられている。しかし遺伝子にせよ、タンパク質にせよ本来生体高分子はダイナミックな存在であり、ねじれたり、巻いたり、スーパーコイルと呼ばれる高次構造の形態をとったりする。このような柔らかい構造の変化を表現するには、CG が最も有効な道具の一つとして考えられており、多くの研究者により用いられている (図-1, 2) [1137 頁掲載]。遺伝子に関連した CG の応用例として、筆者らによるインタカレーションのグラフィックスを紹介しよう。

ガンは細胞の制御プログラムである DNA 鎖のエラー（損傷）が原因と考えられている。この損傷にはさらにいくつかの原因が考えられているが、その一つとして発ガン物質が生体内で代謝をうけ、DNA の鎖の間に挟まってしまう現象が観測されている。この作用をインタカレーションと呼ぶが、これは、DNA と薬物（発ガン物質）間の相互作用であり、そのメカニズムを追求することはガン発生機構の解明に重要な意味があるといわれている。この過程をシミュレートす

るにあたりわれわれは、CG を活用することにより、数値データのみでは分からない相互作用の特徴を見ることができた (図-3) [1137 頁掲載]。

### 2.2 神経網

神経の CG としては、コロンビア大学の Levinthal の仕事がある。彼は当初 X 線による生体高分子の構造解析にコンピュータを使う仕事をしていたが、後に神経網の構造解析に転じた。彼を中心に開発されてきた CARTOS (Computer-Aided Reconstruction and Tracing of Serial Sections) は、電子顕微鏡の組織の連続切片写真から、神経網の 3 次元像を CG により表現するコンピュータシステムとして完成度の高いものである<sup>2)</sup>。彼らの方法は、神経組織の薄い連続切片を電子顕微鏡で撮影し、この断面写真に映っている神経の横断面を特殊なディジタイザでトレースして 3 次元的に再構成するものである。

彼らはこの方式を用いて脳の中の神経網の結合状況や、CT (計算機断層像) などから得られた断面像をもとに種々の臓器、器管の 3 次元再構成などを実現させている。

### 2.3 白血球

前述したレビンサールの思想は神経系にとどまらず切片像がある程度の分解能で得られるすべての対象について応用可能である。日本においても多くの研究者がこの方向でのシステムを開発し研究に利用しているが、本節ではその中でも精密な測定と強力な CG 手法により電子顕微鏡画像から 3 次元立体像再構築を行うシステムを紹介する。このシステムは小久保ら<sup>3)</sup>によって開発されたもので表-1 のごとき機能を有している。

このシステムの方式は、まず切片像の入力を行い、互いの位置合わせを行い、輪郭の抽出、輪郭の多角形近似とすすむ。こののち同一多角形の接続、3 次元表示の手順となる。このほかにステレオペアによる入力と表示や等高線の表示などもある。図-4 [1137 頁掲載] に、リンパ性白血病の白血球の再構成例を示す。この再構成には 36 枚の連続切片を用いている。写真中細胞膜をオレンジ色、糸粒体を青色、核を緑色、ゴルジ装置を黄色、封入体をピンク色で表現している。

このシステムの特徴として、計測が精密であること、機能が豊富で再構成に要する時間が短いことなどがあげられる。また医学的にみても、従来の光学顕微鏡による 2 次元的なイメージに比べ、はるかに多い情報量を有するこの再構成像は、白血球の機能、構造、

表-1 3次元再構成システム機能

入力方式	ITV カメラ, VTR, 光ディスク, タブレット
機能	連続切片像による立体像構築 ステレオペアによる立体像構築 (ステレオペアソフトを使用) 任意の粒子の体積の測定および表面積の測定 任意の断面の観察
表示モデル	3次元オリジナル・ワイヤ・モデル 隠線消去ワイヤ・モデル ブロック・モデル ソリッド・モデル 半透明モデル
表示機能	拡大, 縮小, スクロール, 背景色の設定, 対象物の色付けおよび抽出, 照明光および観察点の設定
色指定	最大 24 色
表示画面サイズ	512×480 画素
ユーティリティ	3次元データ修正, 3次元データ・バックアップ, 3次元イメージ・バックアップ

状態などを把握する上で大変有意義なものといえよう。また電子顕微鏡の試料台を傾けることによってステレオペア(図-5) [1138 頁掲載] が得られるが、このような立体像は、対象の3次元構造の正しい把握の助けとなり研究者の理解を大きく助けることとなる。

#### 2.4 胚発生・細胞

前節においては生体を電子顕微鏡下で観察することを前提としたシステムおよびCGの例を紹介した。ここでは、当然対象は死んでおりいわゆる生成過程などは捕らえない。ところが、たとえば生物の胚発生などを考える上では、この「生きたまま」ということが重要となる。以下われわれが行っている研究の例を紹介しよう。

動植物は、一般にたくさんの細胞からできているので、多細胞生物と呼ばれる。この多細胞生物も、最初是一个の受精卵から出発する。受精卵が細胞分裂を繰り返しつつ生長して成体になってゆく過程は発生と呼ばれている。

このとき細胞は単に同じ二つの細胞に分裂するのではなく、機能や形態を異にする細胞へと分化してゆく。その中では死滅したり、いくつかの細胞が融合してしまうこともある。この発生の過程を観察し細胞の生成消滅、運動を記録することは発生学における基本的な課題の一つである。

われわれは学名 *C. elegans* という線虫を用いてこの課題に挑戦している<sup>5)-7)</sup>。この虫の特徴として身体が透明に近くノマルスキー微分干渉顕微鏡により細

胞の一つ一つを生きたまま観察できること、また成長が早く体細胞総数も約 1000 個と実験に適した種々の性質を有することなどがある。ノマルスキー顕微鏡はステージの上下により卵の異なる断面層を映し出せるので、細胞1個のときから順次 16mm フィルムに記録しその結果を時間軸に沿って3次元再構成を行えば、胚発生のモデル化ができることになる。ただし、細胞中心位置の決定や、計測自身の時間分解能、空間分解能や、計算機システムの能力などの制限から現在までのところ 100 細胞期までの細胞配位しか決定できていない(図-6, 7) [1138 頁掲載]。

このような研究から発生に関するどのような生物学的知見が得られるかは今後の大きな課題であるが、時間的に正しいデータの蓄積は必ず発生の詳しい解明へとつながるであろう。

#### 2.5 臓器、人体

これまで、遺伝子、神経、白血球、細胞と順次スケールを大きくしてきたが、本節では、臓器、人体に関する応用例を紹介する。この研究は鈴木直樹<sup>8),9)</sup>らによって行われているもので、診断、治療、研究、教育と幅広い応用をめざしてすすめられているものである。

まず形態検索を目的とした人体3次元像システムを紹介する<sup>8)</sup>。このシステムは、臨床における診断支援と医学生教育の学習補助を目的としている。機能として人体の全身、各部における臓器、骨格の形状を3次元像として描くことが可能である(図-8)。臨床の現場では、X線CT, NMR-CT, 超音波断面像などさまざまな撮像装置が発達し普及している。これらはほとんどの場合対象の2次元断面像を医師に示すのみである。医師はこの断面像から本来の構造を3次元的に考える能力が必要となってきている。また医学生の専門課程における解剖実習を始め、その後の臨床をふまえた履修において本の上の図と実際の生身とのギャップを埋める意味においてもこのようなシステムは有効といえよう。応用例として脊柱を中心として回転させた臓器(図-9) [1138 頁掲載]、女性全身を右上から透視した像(図-10) [1138 頁掲載]を示す。彼らの研究には、他にも多くの応用例がある。たとえば超音波断面像を利用した血管形状および血管内構造の3次元再構築<sup>9)</sup>なども行っている。この手法は従来2次元にしか観測できなかった血管を改めて立体構造ととらえることにより循環器系をコントロールする血管をダイナミックな対象として詳しく調べることが可能となっ

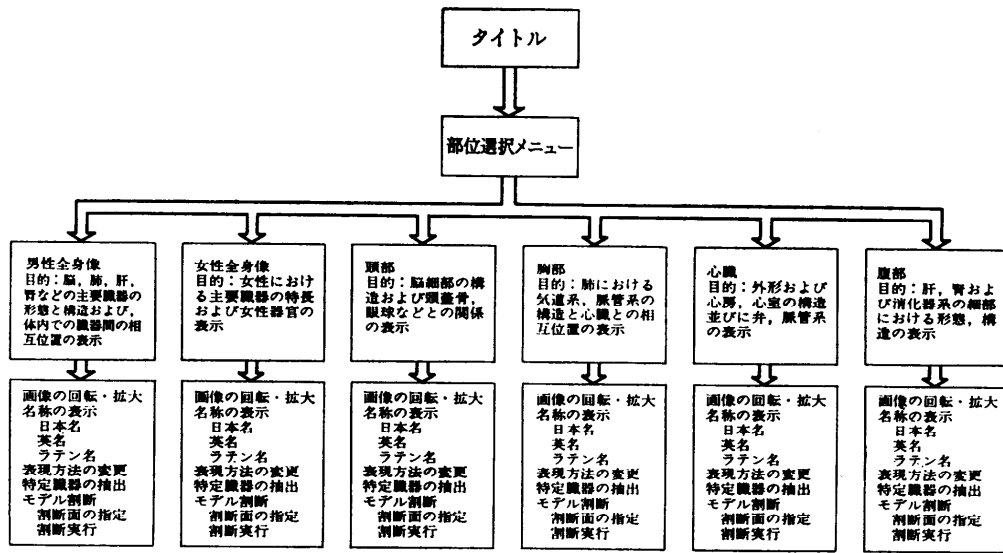


図-8 3次元人体図鑑機能ブロック図

た。今後の進展を期待したい。

2.6 その他

これまでいくつかの例をみてきたが医学・生物学分野は広く、そのうちのわずかをかいまみにすぎない。またこの分野におけるCGの利用は単に見せるものから積極的な活用すなわち診断や治療と直接リンクした形に変わる傾向がある。すでに放射線被曝量の予測<sup>10)</sup>や各種外科手術などにおいて実用化がすすめられている。

最後にマクロな応用例を一つ紹介する。図-11[1138頁掲載]は筆者らが以前に行ったもので、東京都における各種疾患による死亡データ、各種汚染データ、道路、人口密度などを地図の上に重ねて表示したものである。このような表示は単に数値データを取り扱うのみでは分かりにくいデータの構造、たとえば地域特性などが一目りょう然となる。

3. 将来課題

医学・生物学分野におけるCGは、これからどのような方向に発展してゆくのであろうか。

第一に、大衆化という方向がある。計測した画像データのデジタル処理も、3Dの映像化も、今日ではマイコンにボードを差し込むだけで仕事の環境を設定できるようになった。一昔(十年)前であれば、多分億を越える設備投資を必要としたコンピュータ環境が、コンピュータまわりだけなら、一般の研究室単位でも整えられるようになった。ソフトウェアも、パソ

コン用のそれが充実してきているから、あとは各研究者の創意工夫を待つのみという状況にある。

このような環境を活用すれば、生体分子の構造と動き、細胞分裂や発生・形態形成の過程、生体の組織や器官の構造とその動き、生活環境や生態圏の状態などを視覚的に表現した教育的な映像も作成できる。実際、版を重ねている分子生物学の定評のある教科書には、図やイラストが豊富に使われているが、近年これらはコンピュータグラフィックスに移行している。これからは、パソコンによる動く教材も出まわるだろう。

これとは反対の極にあるのが、4Dのグラフィックスである。これは3Dのモデルを、時間に沿って連続的に生成する手法で、筆者らの胚発生のグラフィックスはその例である。また、生体分子の動的な振舞いや、相互作用の映像化も重要な課題である。前者において、3Dモデルは、ある時刻における空間的に連続した2D画像列から生成されるが、モデルの構成と2D画像の解析(輪郭抽出など)とは相互依存的な関係にある。このような仕事においては、原画像列とその抽出図形、さらに3Dモデルとが、同一の環境に存在して、対話的に処理できることが望ましい。現在いわゆるグラフィック・スーパーコンピュータやミニスーパーコンピュータ並の性能のワークステーションが続々と登場している。ただし、上のような仕事は、これらの新鋭機でも多少荷が重いと思われる。しかし、この種の応用に適した安価なマシンが市場に出るのは、す

でに時間の問題であろうと思われる。

最後に、この分野の進歩は、なんといっても計測技術に支えられている。たとえば、最近脚光を浴びているのが、共焦点レーザスキャニング顕微鏡である。これは、レーザ光のスポットを、顕微鏡下の厚みのある試料の任意の位置に当て、その点からの蛍光を計り、映像化する技術であり、生物学の新しい計測技術として期待されている。このほかにも、さまざまな計測手法が研究されており、これらの手法との組み合わせで、新しいグラフィックスが生まれてくることが予想される。

謝辞 本解説を作成するに当たり、何人かの方から貴重な資料とご助言をいただいたので感謝する。

### 参 考 文 献

- 1) 神沼二真, 鈴木 勇: 分子を描く, 啓学出版, 東京 (1988).
- 2) Levinthal, C.: CARTOS, Modeling Nerves in Three Dimensions, NIH Publication No. 81-2289 (1981).
- 3) 小久保増, 鈴木啓介: 電子顕微鏡画像による 3

次元立体像再構築システム, PIXEL (1987年11月).

- 4) Kokubo, Y. et al.: 3D Image Reconstruction from TEM serial section images.
- 5) 神沼二真, 南川玲子: 3次元像の再構成法とその応用, 『バイオテクノロジーとコンピュータ利用』.
- 6) Kaminuma, T., Minamikawa, R. and Suzuki, I.: 3D Reconstruction of Spatio-Temporal Series of Optical Pictures, Pattern Recognition in Practise II (1986).
- 7) 鈴木, 南川, 神沼: 「胚発生・形態形成の細胞グラフィックス」 NICOGRAPH '86, pp. 137-142 (1986).
- 8) 鈴木直樹, 岡村哲夫他: コンピュータグラフィックスによる頸動脈病変の三次元的診断法の開発, 超音波医学, Vol. 14, No. 5, pp. 15 (1987).
- 9) 鈴木直樹, 伊藤幹生: 形態検索のための人体三次元像システムの開発, 映像情報 MEDICAL 18 (25) 1211-1216 (1986).
- 10) 磯部義秀, 鶴野玲治: 3次元画像処理技術による高線量率腔内治療の観察法とその臨床評価, PIXEL No. 69, pp. 160-162 (1987).

(昭和63年8月22日受付)