

Photonics West BiOS 2010 速報 [医療・バイオ応用関連]

石井 克典 (大阪大学大学院工学研究科), 近江 雅人 (大阪大学大学院医学系研究科)

会議名 : SPIE Photonics West BiOS 2010

開催期間 : 2010年1月23日-1月28日

開催場所 : The Moscone Center (San Francisco, CA, USA)

*****要 約*****

BiOS 2010 は、光コヒーレンストモグラフィー (Optical Coherence Tomography; OCT)、光音響、多光子顕微鏡をはじめとして、組織診断や細胞分析などに貢献する分析・イメージング技術に関する研究報告が多かった。OCT に関する発表が全体の 2 割、光音響と多光子顕微鏡に関する発表はそれぞれ全体の 1 割であり、その他の演題の多くも診断・分析の基礎やイメージングに関する研究で、これらの研究が生体光学業界をリードしていることは間違いない。本報告では、治療分野に関しては、皮膚・形成外科、泌尿器科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、光線力学治療 (Photodynamic Therapy; PDT) を、診断分野に関しては OCT を主に、最新の研究動向を紹介する。

1. はじめに

SPIE Photonics WEST 2010 が、2010年1月23日~28日にアメリカカリフォルニア州サンフランシスコのモスコーンセンターで開催された。本国際会議は、アメリカ西海岸でおこなわれる世界最大級の光技術に関する国際会議であり、特に応用研究に関しては広範な話題を聞くことができる。展示会も同時に開催され、規模はこちらも世界最大級であり、最新の光技術や光関連製品に関して広範な情報を得ることができる。2009年までは同州サンノゼでの開催であったが、今年からサンフランシスコに会場を移し、心機一転の開催であった。Photonics WEST は BiOS、LASE、MOEMS-MEMS、OPTO、4つの会議で構成されている。BiOS は医療・バイオ応用に関する演題を取り扱う会議で、4つの中でも最も開催規模が大きい。実際、Biomedical Optics (生体光学) 分野の広範な話題を一挙に集める国際会議としては世界最大級である。今回は前年度とほぼ同等、1573件の演題が集まり、本会議の注目度が非常に高いことが伺える。

今年のセッションを以下に示す。()内の数字は筆者の数えによる演題数である。臨床診断・治療分野では、皮膚科・形成外科 (27)、泌尿器科 (35)、耳鼻咽喉・頭頸部科 (50)、循環器科 (18)、脳神経外科 (17)、骨生物学 (13)、神経科学 (15)、歯科 (22)、眼科 (87)、腫瘍科 (光線力学診断・治療) (42)、低反応レベルレーザー療法 (26)、病原体検出 (25) のセッションがあった。臨床技術・システム分野では、OCT (111)、臨床診断技術 (60)、医学生物学技術 (39)、バイオイメージング (41)、内視鏡 (34)、ファイバー診断治療 (34)、振動分光 (27)、光バイオプシー (42) があった。レーザー生体相互作用分野では、細胞・組織相互作用 (47)、動き・ゆらぎの生体光学 (32)、光音響 (光と超音波の併用) (131)、光免疫反応 (25)、組織工学・再生医療 (20)、バリデーション・ファントム (20) があった。分光・顕微鏡・イメージング分野では、生体イメージング・分析 (74)、多光子顕微鏡 (118)、3次元・多次元顕微鏡 (44)、一分子分光・イメージング (42)、光診断・センサー (25)、光散乱の応用 (47) があった。ナノフォトニクス分野では、ナノ

センシング・イメージング (31)、量子ドット (41)、標識技術・分子プローブ (65)、プラズモニクス (46) があった。例年、OCT に関する演題が非常に多いわけだが、今年は OCT 以外のセッションにも非常に多くの OCT に関する演題があり、全演題数の約 2 割が OCT 関連演題である。また、年々演題数が増加している光音響のセッションは、OCT に匹敵する演題数で全演題数の約 1 割と、生体光学分野でのホットトピックスであることは間違いない。

2. 臨床診療科

2. 1 皮膚科・形成外科

皮膚科・形成外科においては、皮膚の多光子顕微イメージングと皮膚がんの OCT 診断に関する報告が多かった。アメリカ・Vanderbilt Univ.の C.A. Patil の研究グループは、ラマン分光と OCT を組み合わせたハイブリッドシステムを用いた基底細胞がんや扁平上皮細胞がんの評価法について報告した。治療に関しては、アメリカ・マサチューセッツ総合病院 (Massachusetts General Hospital; MGH) の Wellman Center for Photomedicine の F.H. Sakamoto の研究グループから、アブレイティブ・フラクショナルレーザー・スキニリサーフェッシング (皮膚にレーザーで多数の微小な穴をあける美容外科的施術) により PDT に用いる光感受性物質の取り込み量を向上させ治療効果を向上させるという非常に興味深い研究について報告があった。この手法により、光感受性物質の取り込みが広い範囲で一定に取り込まれ、かつ取り込み量が増加するという効果が得られたが、PDT の副作用も増強することが観察され、組織深部の治療効果が極端に良くなるという結果は現状得られておらず、今後のさらなる研究が必要だそう。

2. 2 泌尿器科

泌尿器科は、世界的に治療用ロボティクスの積極的導入による低侵襲治療技術など、最新の技術が応用されている診療科であり、報告も多岐に渡っていた。対象は前立腺がん、膀胱がん、前立腺肥大、結石であり、これらの診断を近赤外分光やラマン分光で行う試みに関する報告が多かった。オランダ・Univ. Medical Center Utrecht の M.C.M. Grimbergen の研究グループは、現在 5-アミノレブリン酸 (5-Aminolevulinic Acid; 5-ALA) の光線力学診断 (Photodynamic Diagnosis; PDD) で行われている膀胱がんの場所、浸潤度、分化の診断をラマン分光で行うという研究を発表した。*in-vivo* の内視鏡下でラマン分光可能なシステムを開発し、脂肪酸由来のピークの違い、特に 1440 cm^{-1} のラマンシフトを利用して膀胱がんの判別が可能であり、病理組織学的評価と 86% の一致を示し、ラマン分光が膀胱がんの診断に有効であると報告した。

BiOS は診断に関する研究発表が多いが、治療に関する発表が非常に多い (約 50%) のが泌尿器科の特徴である。尿路結石や腎結石などの治療法としてのレーザー結石破碎、レーザーによる前立腺がん摘出術、良性前立腺肥大症 (Benign Prostate Hyperplasia; BPH) のレーザー治療 (Photoselective Vaporization of Prostate; PVP)、前立腺がん・膀胱がんの PDT など、多くの報告があった。前立腺がん摘出や BPH には、様々な波長 (532、810、980、1064、1380、2000、2100 nm) のレーザーが使用されている。イギリス・King's College Hospital の G. Muir の研究グループは、安全かつ効率的に前立腺がんを摘出するために最適な波長は 532 nm の緑色であるという報告をした。オランダ・Univ. Medical Center Utrecht の R.M. Verdaasdonk の研究グループおよびアメリカ・American Medical Systems の H.W. Kang の研究グループは、緑色波長 532 nm の KTP レーザーと、それぞれ中赤外波長 $2.0\text{ }\mu\text{m}$ の Tm:YAG レーザー、 $2.1\text{ }\mu\text{m}$ の Ho:YAG レーザーによる PVP の治療効果を比較した研究を報告した。両グループは、KTP レーザーの吸収標的はヘモグロビンであり、凝固作用が顕著である一方、Tm:YAG レーザーと Ho:YAG レーザーは吸収標的

が水であり、水の急激な蒸散による機械的効果が顕著であるため切開に向いていることを実験データを交えながら示した。

また、アメリカ・Mayo Clinic の L.A. Mynderse の研究グループは、再発性の前立腺がんに対するレーザーアブレーション治療を MRI ガイド下で行う術式について報告した。レーザーアブレーションは MRI 下で安定に機能するため、電気メスに比べて優位であることを示した。また、MRI イメージガイド下での治療は、カテーテル穿刺型のレーザー治療の治療部位確定に非常に強力なモニターツールであるとのことであった。

2. 3 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

耳鼻咽喉科・頭頸部外科のセッションは、臨床系セッションで総演題数 50 題と多く、活発な議論が行われていた。診断に関しては、頭頸部がんの OCT に関する報告が多い。イギリス・Univ. College London Hospitals NHS Foundation Trust の Z. Hamdoon の研究グループは、OCT による断層診断により口腔がんや頭頸部がんの切除領域（特に切除時のマージン）を決定する試みについて報告した。

治療に関しては、PDT が非常に多い。咽頭がんや舌がんに関しては機能温存の観点、頭頸部や顔面のがんに関しては審美的な観点が非常に重要で、PDT はなくてはならない術式の位置づけのようだ。しかしながら、頭頸部外科領域のがんは巨大化することが多く、表在型のがんに良い適応の PDT にとっては大きな問題である。イギリス・Univ. College London Hospitals NHS Foundation Trust の J. Osher の研究グループは、Temoporphyin（製品名 Foscan）を用いた巨大な咽頭がん・舌がんに対する超音波診断ガイド下での穿刺型 PDT（interstitial PDT; iPDT）について臨床例を報告した。iPDT を正確に行うためにはなんらかのイメージガイドが必要で、超音波が深部を診断可能かつ汎用的で良いとのことであった。がんが大きい場合はカテーテル 1 本の穿刺では不十分であり、超音波ガイドの下、複数本穿刺する必要があること、また、巨大ながんの場合は再 PDT 治療が必要で、一度目の治療で血管が閉塞することから酸素供給の問題が生じることが、巨大ながんに対する iPDT の問題点であると指摘した。オランダ・Univ. Medisch Center Rotterdam の R.L.P. van Veen の研究グループも、頭頸部がんの iPDT の重要性および問題点について発表した。複数回治療が否定的な Brachytherapy と比較して複数回治療が可能な PDT は、iPDT という治療モダリティにより大きながんへも治療が試みられるようになってきたが、穿刺の位置が関与するドージメトリー（作用量計測）の不確かさにより、再発の可能性が高いことが問題点である。iPDT をより安全な治療法へと改良するには、放射線治療のような事前の緻密な治療計画とその計画を実現する照射方法の確立（ドージメトリーに基づいた治療）が必要であり、具体的な方策として、腫瘍内のレーザーフルエンスを実測する研究を報告した。イギリス・Univ. College London Hospitals NHS Foundation Trust の W.K. Jerjes の研究グループも舌がんの iPDT のドージメトリーの重要性について言及し、超音波や MRI、それらのハイブリッドによる 3D イメージングを基に、3D の照射計画を導入する必要があることを示した。

3. PDT・PDD

PDT は表在型のがんに対する低侵襲かつ繰り返し可能な治療法であるが、今回の PDT・PDD のセッションにおいては、PDT の治療効果を増強させるための方法や、PDT のドージメトリーに関する研究報告が比較的多い印象を受けた。アメリカ・MGH・Wellman Center for Photomedicine の T. Hasan は、光感受性物質 Verteporfin（商品名 Visudyne）と血管内皮細胞増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF）に対するモノクローナル抗体（商品名 Avastin）とを混合したマイクロカプセルを用いて、PDT の治療効果を向上させる研究について報告した。本技術は従来の加齢性黄斑変性症や糖尿病性網膜症に対する PDT 効

果と VEGF 抑制による血管新生の抑制作用が同時に期待できることから、非常に期待の高い治療技術である。アメリカ・Cleveland Clinic Lerner Research Institute の E.V. Maytin は、ALA を用いた非黒色腫型皮膚がんに対する PDT において、Vitamin D を増強剤として用いる研究報告を行った。Vitamin D は細胞内カルシウムを増加させ、細胞のアポトーシス（管理・制御された細胞死）を助長する効果が報告されている。A431 細胞株を用いた表皮がんモデルを用いた *in-vitro* 実験から、Vitamin D 添加を併用した PDT は Vitamin D を用いない場合に比べて治療効果が増強されることを示した。

4. OCT

OCT は 3 日間にわたりプログラムが組まれており、血管内視鏡、消化器系、眼科応用、細胞イメージング、ドップラー OCT、高速 OCT 用の波長走査光源、偏光感受型 OCT、イメージコントラストのセッションに分かれ、例年通りの活発な議論が行われていた。発表件数は、コヒーレンスドメイン法及び OCT のセッションで 111 件（うちポスターセッションは 28 件）、眼科で 33 件を数え、これに加えて治療応用、歯科応用、光バイオプシー（光生検）、内視鏡、医学生物学技術等の分野にも OCT の発表が多数あり、BiOS 総演題数の約 2 割に達していた。その中で、臨床応用の報告が半数以上であった。

4. 1 内視鏡 OCT

内視鏡 OCT 関連では、アメリカ・MGH の G.J. Tearney の研究グループから、Optical Frequency Domain Imaging (OFDI) を用い 2D イメージから 3D イメージへの展開、及び脂質性プラーク、ステントの OCT イメージと動脈硬化の診断についての報告があった。MGH ではライトラボ社の波長 1.3 ミクロン帯の Swept Source-OCT (SS-OCT) を用いた内視鏡 OCT のプロトタイプ (MGH モデル) を試作しており、これにより経皮的冠動脈血管形成術 (PCI) 前後の診断を行っている。アメリカ・Case Western Reserve Univ. の C.P. Flemin の研究グループからは、心筋のラジオ波焼灼療法モニター用の前方照射用の光プローブを装備した OCT 装置が報告された。アメリカ・Harvard Medical School の J. Ha の研究グループからは、ドップラーシフトを用いて内視鏡 OCT のモーションアーチファクト（本来存在しない像が出現すること）を低減する画像処理方法が報告された。アメリカ・Beckman Laser Institute and Medical Center の J. Yin の研究グループは、喫煙による気管支炎の早期診断法を目指し、喫煙モデルのマウスを用いた気管支 OCT の報告がなされた。アメリカ・Massachusetts Institute of Technology (MIT) の C. Zhou の研究グループは、OCT と Optical Coherence Microscopy を併用したシステムによる甲状腺癌の 3D イメージングを報告した。アメリカ・Case Western Reserve Univ. の W. Kang と Thorlab 社の研究グループからは、バレット食道腺癌の 3D イメージと臨床診断についての報告があった。台湾・National Taiwan Univ. の M-T. Tsai からは、口腔用プローブ装備の SS-OCT を用いた口腔癌の進行度の診断に関して報告があった。ここ数年の高速 SS-OCT の進歩により、内視鏡 OCT の分野では 2D イメージから 3D 画像診断への展開が広がってきている。

4. 2 眼科用 OCT

眼科用 OCT では、筑波大の K. Kurokawa の研究グループから波長 1 μm 帯の補償光学系を組み込んだ眼科用 OCT が報告された。アメリカ・Duke Univ. の Y.K. Tao の研究グループからは、レーザ眼底凝固手術プローブに OCT を組み込んだ術中リアルタイムモニターの報告があった。イギリス・Cardiff Univ. の J.R. Fergusson の研究グループからは、150000 スキャンを有する Full Field Swept Source OCT (FF-SS-OCT) を用いたラット網膜の *in-vitro* レベルでの可視化の報告がなされた。イギリス・Kent Univ. の R.G. Cucu の研究グループは、網膜の固視微動を共焦点マイクロスコープでモニターし、光路長をクロズトループで制

御する en-face OCT の報告があった。アメリカ・Duke Univ.の R.P. McNabb の研究グループからは、角膜矯正術に Ring Corneal Topography (RCT) を併用した角膜矯正モニター用 OCT の報告があった。

4. 3 その他の診療科での OCT

他の医療応用では、アメリカ・Southern California Univ.の S. Jiao の研究グループから、OCT に光音響効果を組み合わせてコントラストを増強するマルチモダルイメージングについて報告があった。イギリス・Imperial College の A. Aneesh の研究グループは、800 nm、1060 nm、1300 nm の 3 波長の OCT を用いて、人種による皮膚の光学特性（散乱係数と吸収係数）の違いを評価した研究報告を行った。アメリカ・Texas A&M Univ.の S. Shrestha の研究グループからは、OCT と蛍光寿命顕微イメージングを組み合わせた口腔がんの診断についての試みが報告された。台湾・National Taiwan Univ.の C-K. Lee の研究グループからは、口腔がんにおける粘膜層の厚さを OCT より計測し、診断に利用する試みが報告された。ルーマニア・Univ. de Medicina si Farmacie Victor Babes の C. Marcauteanu の研究グループから、顎関節の靭帯の OCT イメージ及び診断の試みが報告された。ドイツ・JenLab GmbH の K. König からは、多光子顕微鏡と OCT を融合した皮膚癌がん診断の試みが報告された。ドイツ・Technische Univ. Dresden の A. Bunkhardt の研究グループからは、卵の胚盤を OCT 計測して性差を判別する試みが報告された。我々（近江）の研究グループからは、OCT を用いた精神性発汗のダイナミクス解析についての報告を行った。

4. 4 OCT の開発

高分解能 OCT 及び細胞イメージング関連に関しては、イギリス・Cardiff Univ.の S.M. Ray の研究グループから、高分解能 OCT を用いて細胞のマイグレーション（遊走）を 3D 及び 4D（3D+時系列）でのイメージングが試みられている。アメリカ・Univ. of Houston の K.V. Larin の研究グループからは、ラット胎児の構造的および機能的な成長を OCT で生きたままイメージングする報告があった。アイルランド・Stokes Research Institute の S. Joseph の研究グループからは、ヘテロダイン検出の位相変調を用いた生細胞の成長過程のイメージングが報告された。山形大・Y. Watanabe からは、グラフィックプロセスユニットを用いたスペクトルドメイン OCT (Spectral Domain OCT; SD-OCT) の実時間ディスプレイが報告された。

ドップラーOCTに関しては、アメリカ・Oregon Health & Science Univ.の Y. Jia の研究グループから、Optical Microangiography (OMAG) を用いた網膜血管網の 3D イメージが報告された。さらに同グループより、高分解能 OMAG を用いて加齢黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障診断の診断応用についても示された。ポーランド・Nicolaus Copernicus Univ. の D. Bukowska の研究グループからは、ドップラーOCT における血流方向と血管径の違いの影響について報告がなされた。筑波大・F. Jaillon の研究グループは、パラボリック位相変調による眼底網膜血流のドップラーOCT について報告を行った。

OCT の新技術に関しては、ドイツ・Ludwig-MaximiliansUniv.の W. Wieser の研究グループから、フーリエドメインモード同期 (Fourier Domain Mode Lock; FDML) レーザーによる 4,100 A-scans/sec の超高速 SS-OCT の報告があった。カナダ・Univ. of Toronto M.K.K. Leung の研究グループからは、テレスコープ系のないポリゴンミラーを用いた高出力の波長掃引光源を用いたマルチチャンネル SS-OCT が報告された。ベルギー・Univ. Gent と IMEC の G. Yurtsever の研究グループからは、フーリエドメイン OCT (Fourier Domain OCT; FD-OCT) 光学系を光集積回路で構成するシステムが報告された。韓国・Pusan National Univ. の E.J. Jung の研究グループからは、OCT 用の新光源として、ファブリーペローフィルタを用いて波長選択が可能な連続発振のスーパーコンティニウム光源について報告がなされた。

SS-OCT 用の波長掃引光源に関しては、アメリカ・MIT の T-H Tsai の研究グループより、狭帯域波長コ

ムフィルターを用いて走査波長域 135 nm の FDML レーザーが報告された。アメリカ・Axsun Technology 社の M. Kuznetsov の研究グループからは、反射型ファブリーペロー波長可変レーザーが報告された。波長走査幅 100 nm、繰り返し周波数は 20 kHz~100 kHz が実現されている他、半導体レーザーベースの光源でありコンパクトであるため注目を集めていた。ドイツ・Ludwig-Maximilians Univ. の B.R. Biedermann の研究グループからは、4 段のバッファステージを設け 370 KHz の繰り返し周波数で 30 mW の高出力を有する Buffered FDML レーザーが報告された。アメリカ・Univ. of California, Irvine の J. Zhang の研究グループからは、FDML レーザーに波長多重装置と半導体増幅器を導入し 160 nm の広帯域化が報告された。Santec 社の K. Totsuka の研究グループからは、MEMS スキャナーを用いた SS-OCT 用の波長掃引光源の報告があった。

偏光感受型 OCT (Polarization Sensitive OCT; PS-OCT) に関しては、オーストリア・Medical Univ. of Vienna の B. Baumann の研究グループより、メラニン色素を含む皮下組織で減偏光のコントラスト増強を評価していた。筑波大・M. Yamanari の研究グループからは、波長 1 μm 帯の光源による参照光ミラーの BM モードスキャンを用いた網膜深部組織の PS-SD-OCT イメージが報告された。韓国・韓国大の S-W. Lee の研究グループからは、23.5 kHz の InGaAs ラインスキャン CCD を用いた波長 1.3 μm 帯の高速 PS-SD-OCT が報告された。オーストリア・Medizinische Univ. Wien の E. Götzinger の研究グループから、偏光保存ファイバーを用いた光ファイバー型の高分解能 PS-SD-OCT による、網膜色素上皮層のイメージングが報告された。

OCT の造影効果に関しては、アメリカ・Univ. of Illinois at Urbana-Champaign の R. John の研究グループが、磁気ナノプローブを用いた Magnetomotive OCT (MM-OCT) による腫瘍のイメージングについて報告した。アメリカ・Texas A&M Univ. の Q. Wan の研究グループからは、メラノーマをターゲットにした光励起プローブ型 OCT (Pump-probe OCT) についての報告があった。アメリカ・The Univ. of North Carolina at Chapel Hill の R.K. Chhetri の研究グループからは、MM-OCT によるマウス気道の OCT についての発表があった。アメリカ・Beckman Laser Institute and Medical Center の C.S. Kim の研究グループは、金ナノ粒子を用いた OCT コントラストの改善について検討を行い、口腔がんの *in vivo* イメージの試みについて報告した。

Full Field OCT; (FF-OCT) に関しては、オーストリア・Medical Univ. of Vienna の B. Grajciar の研究グループから、512,000 A scan レートのラインフィールド FD-OCT を用いた高速位相マッピングが報告された。フランス・Institut Curie の B. Sigal-Zafrani の研究グループからは、乳がん組織の FD-OCT イメージと顕微鏡による組織学評価の比較について報告があった。

5. おわりに

BiOS 2010 は、OCT、光音響、多光子顕微鏡をはじめとして、組織診断や細胞分析などに貢献する分析・イメージング技術に関する研究報告が多かった。この傾向は例年通りの傾向ではあるが、OCT に関する発表が全体の 2 割、光音響と多光子顕微鏡に関する発表はそれぞれ全体の 1 割であることを考えると、これらの研究が生体光学業界をリードしていることは間違いない。治療分野に関しては、泌尿器科、耳鼻咽喉科、頭頸部外科など、日本のレーザー医療業界ではあまりピックアップされていない診療科の研究が思った以上に多いことが印象的であった。次回は 2011 年 1 月 22 日から 27 日の 6 日間、今年と同じサンフランシスコの The Moscone Center で開催される。