

BiOS 2008 ショート速報 [生体制御・治療, 光音響イメージング関連]

佐藤俊一 (防衛医科大学校 防衛医学研究センター)

会議名 : SPIE Photonics West, BiOS 2008

開催期間 : 2008 年 1 月 19 日 - 24 日

開催場所 : San Jose Convention Center (San Jose, CA, 米国)

*****要 約*****

会議の概況について触れた後、生体制御・治療関係のトピックスとして、レーザーを用いた神経刺激、超短パルスレーザーによるウイルスの選択的破壊、PDT (光線力学的治療) 効果による血液脳関門 (BBB) 開通の各技術について紹介する。また進展著しい光音響診断・イメージング関係の研究動向について、特に超音波診断との結合技術 (デュアル・モダリティー化) と深部診断技術の二点に着目して述べる。

1. はじめに (概況)

BiOS 2008 の全論文数は前回並みの約 1,300 (Conference 数 35) で、論文数が最も多かった Conference (以下 Conf.) は昨年に続き OCT (光コヒーレンストモグラフィ) 関係 (109 件), 2 番目が光音響関係 (85 件) であった。日本からの報告は OCT の Conf. で 1 割を越えたのに対し、光音響の Conf. では 1 件のみであった。一方、論文数の伸び率が最も高かった Conf. は耳鼻咽喉科関係 (3 倍) で、一部 Conf. の名称は変わっているが、一分子イメージング関係 (67%増), バイオメディカル技術の設計・品質関係 (37%増), 光散乱応用関係 (27%増) などが続いた。また、新たに光計測用組織ファントム (モデル) に関する Conf. が立ち上がった。液晶フィルタ技術などを用いたプログラム可能なファントムが開発されている[6870-01, -03]。本稿では生体制御・治療関係, 光音響イメージング関係等のトピックスや研究動向について紹介する。

2. レーザーによる神経刺激

これまで関連論文は散見されたが、今回発表数が目立って増え、光と組織・細胞の相互作用に関する Conf. においてセッションが組まれた。神経刺激は神経科学研究のみならず、脳神経変性疾患の治療や手術のガイダンスなど臨床でも幅広く応用されている。しかし、現在標準的に用いられている電気刺激法は、電極の挿入による侵襲や空間選択性の低さが問題である。Vanderbilt Univ. の Wells らのグループは、レーザーを用いた非接触、精密、無侵襲な神経刺激技術を開発した。最初に自由電子レーザーを用いた実験により、波長 $2.1 \mu\text{m}$ および $4 \mu\text{m}$ において刺激閾値に対する組織損傷閾値の比が大きくなる (> 6) ことを明らかにし、その後は $2.1 \mu\text{m}$ Ho:YAG レーザーを用いて研究を進めている。そして最近、Aculight 社がさらにコンパクトな $1.85 \mu\text{m}$ 半導体レーザー神経刺激装置を製品化した。会場は 60-70 人程度のキャパシティーではあったが、Wells の招待講演[6854-10]は人があふれた。刺激メカニズムの詳細は未解明であるが、熱的効果や LLLT (低レベルレーザー治療) の効果とは異なることが強調された。Northwestern Univ. はこの技術を聴覚神経刺激に応用する研究を進めており、将来的に移植内耳 (蝸牛) への応用が考えられている[6854-11]。また末梢神経のみならず中枢神経系への応用も進められている[6854-12]。

3. 超短パルスレーザーによるウイルス不活性化

昨年 11 月初旬ころ、「物理学者の父親と生物学者の息子が共同で超短パルスレーザーによりウイルスを選択的に破壊することに成功」とインターネット上でニュースになった。論文が出る前であったために詳細がわからずミステリアスで話題となった。間もなく論文が出され²⁾、今回その後の進展を含めた発表があった [6854-22]。Arizona State Univ. の Tsen (父親) と Johns Hopkins Univ. の Tsen (息子) らの研究で、軍の機関も関係している。In vitro における実験であるが、ウイルス (M13 バクテリオファージ) にごく弱い可視のフェムト秒レーザー (> 50 MW/cm², 425 nm, 100 fs) を照射することにより不活性化させるのに成功した。不活性化閾値のレーザーパルス幅、パワー密度依存性より、主要なメカニズムを瞬間的誘導ラマン散乱 (Impulsive Stimulated Raman Scattering: ISRS) によるカプシド (ウイルスの殻) の機械的振動に起因する破壊としている。電子顕微鏡写真はウイルスが軸方向に裂けたような様相を呈しており (axial shearing) 確かに機械的破壊を想像させたが、すかさず、単なる多光子吸収による可能性もあるのではないかとの質問が飛んでいた。閾値の差を利用することにより、正常細胞に影響を与えずウイルスのみを破壊することが可能で、血液感染する AIDS や C 型肝炎の治療への応用を考えているとのことであった。これらの実現性は現時点では不明であるが、メカニズムに関するは論争は熱を帯びそうである。同じくフェムト秒レーザーによる組織中の真菌の選択的破壊に関する発表が予定されていたが [6842A-21]、残念ながらキャンセルになった。

4. 光線力学的効果による血液脳関門の開通

中枢神経系の血管は薬剤を透過しにくい機構 (血液脳関門) を備えており、脳組織はこれにより守られている。一方、悪性脳腫瘍などの治療においては、この血液脳関門 (Blood Brain Barrier: BBB) が抗がん剤等の腫瘍部への送達を妨げ、治療上の大きな問題となっている。このため BBB を過渡的に開通させるための様々な試みがなされているが、これまで有効な方法は確立されていない。今回、通常はがんそのものの治療に用いられる光線力学的治療 (PDT) を、BBB の開通に応用する試みについて報告があった [6842E-100]。Univ. of California/Irvine の Hirschberg らの研究で、ラットの脳 (腫瘍無しおよび有り) を対象に ALA (アミノレブリン酸) を用いた PDT を施行し、MRI を用いて BBB の破綻について評価した。その結果、一定のフルエンス条件下で BBB の開通効果が認められ、その効果は 72 時間持続したという。今後、組織損傷等に関する詳細な評価が必要であるが、空間選択的 BBB 開通技術として注目される。

5. 光音響診断・イメージング技術の進展

光音響法は生体中の吸収体を光で励起し、熱弾性過程により発生する音波 (光音響波) を検出する診断法で、深部組織の深さ分解情報が得られることが最大の特長である。従来、高空間分解イメージングで先行した Wang らのグループ (Washington Univ. in St. Louis) の独壇場であったが、昨年くらいから世界規模で研究の高度化が進み、今回それがいっそう進展したとの印象を持った。セッションはトランスレーショナル・リサーチ、定量的イメージング、分子イメージング、高分解イメージング、機能イメージングなど多岐にわたって充実している。四日間の会期は BiOS 中で最長で、最終日の午後には Open Forum と Best Paper Award の選出が行われた。冒頭述べたが、この技術に関して日本において研究が不活発なのは不思議なことである。ここでは実用化の観点から注目される既存の超音波診断装置との結合によるデュアル・モダリティ化、および深部イメージングを目指した研究を中心に紹介する。

5. 1 超音波イメージングとのデュアル・モダリティー化

光音響波は広帯域の超音波であるため、一般の超音波診断装置用スキャナを用いて検出することが可能である。昨年6月のECBOにおいてミュンヘン工科大とGE（ドイツ）の共同研究グループが、同社の超音波診断装置にOPO（光パラメトリック発振器）を光源とする光音響計測機能を付加した乳がん診断装置を発表した³⁾。今回、Philips Research North Americaより同様の技術に関する三件の報告があった。Philips社製超音波診断装置（HDI5000）とNd:YAGレーザー励起OPO（700–850 nm）を組み合わせたデュアル・モダリティーシステムを用いた血管構造イメージング[6856-22]、腫瘍や膀胱にcontrast agentを注入した場合の薬剤動態イメージング[6856-23]などである。いずれも動物実験の結果であるが、比較的臨床応用に近いと思われる。超音波イメージは音響特性（音響インピーダンス）の分布を表すのに対し、光音響イメージは血液や薬剤などの吸収分布を表す。装置の大部分を共有しながら全く違う情報が得られる利点は大きい。今後同様の試みは増えそうである。

5. 2 深部組織イメージング

脳血管の光音響断層イメージングはこれまで小動物に限られていたが、今回上記Wangらのグループが、ホルマリン固定標本ながらサル（20週齢アカゲザル）を対象とした脳皮質イメージングを発表して驚かせた[6856-07]。1064 nmの励起光を用い、頭皮、頭蓋骨がそのままの状態とそれらを除去した状態のイメージング結果を比較し、前者の条件においても主要な血管構造がイメージングできることを示した。音響波の検出角度、周波数を検討した上で達成した成果である。また同グループは表面信号を除去するため、暗視野リング型光照射（804 nm）と球面集束超音波検出器を組み合わせることにより、組織深度19 mmにおいても144 μmの高分解能（深さ方向）でイメージングが可能であることを実証している⁴⁾。この技術により、ラットの脾臓、胃、センチネルリンパ節をイメージングした結果が紹介された[6856-67]。今後光音響法は、さらに深く、さらに高精細・高付加価値なイメージングを実現してゆくであろう。眼が離せない。

6. おわりに

ここ10年ほど続けてBiOSに参加している。毎年衝撃を受けて気が引き締まり、そして疲れて帰国する。この分野の技術はまだまだ高度化し、競争はますます熾烈になるであろう。今回はこれまで通りSan Joseで開催され（2009年1月24-29日）、2010年はついにSan Franciscoに場所を移すそうである。観光スポットのないSan Joseは評判が悪いらしい。我々も毎年文句を言いながら参加しているが、それで会議に集中できている面もある。長年親しんだSan Joseを離れるのが寂しくも思えてきた。最後に、本レポートをまとめるにあたり川内聡子氏の協力を得た。この場を借りて感謝の意を表させていただきます。

参考文献

- 1) J. Wells et al., J. Biomed. Opt. 10, 064003 (2005).
- 2) K-T. Tsen et al., J. Biomed. Opt. 12, 064030 (2007).
- 3) C. Haisch et al., Proc. SPIE 6631, 663105 (2007).
- 4) K. H. Song and L. V. Wang, J. Biomed. Opt. 12, 060503 (2007).