

Photonics West 2009 速報 [医療・バイオ応用関連]

石井 克典, 栗津 邦男 (大阪大学大学院工学研究科)

会議名 : SPIE Photonics West 2009

開催期間 : 2009年1月24日-1月29日

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

*****要 約*****
 今年の BiOS における話題は、診断分野の台頭と治療分野の衰退が顕著であった。盛況だったテーマは、例年参加者の多い Optical Coherence Tomography (OCT)、眼科、光トモグラフィ、超音波、脳科学、顕微イメージングであった。診断基礎技術の対象としては「がん」と「生細胞」が多く、CARS などに代表される新しいイメージング技術の適応に関して報告が多数あった。治療分野に関しては新しい技術の臨床例に関する報告は少なく、メカニズム解明に向けた基礎研究が中心であった。しかしながら、泌尿器科や耳鼻咽喉科といった治療色の強い診療科に関する研究が見直されてきている傾向もあり、今後の研究動向に注目すべきである。

1. はじめに

SPIE Photonics WEST 2009 が 2009 年 1 月 24 日～29 日にアメリカカリフォルニア州のサンノゼで開催された。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。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 BiOS だけで約 1600 件の演題が集まり、前年度から約 300 件増加したというから、本会議の注目度が非常に高いことが伺える。

BiOS は、生体光学を基礎とする研究分野に関して討論が行われる。今年のセッション (討論の枠) を以下に示す。臨床診断・治療分野では、皮膚科・形成外科、泌尿器科、耳鼻咽喉科、心臓科、脳神経科、歯科、眼科、腫瘍科 (光線力学診断・治療)、低反応レベルレーザー療法、骨の科学 (整形外科)、病理学のセッションがあった。臨床技術・システム分野では、OCT、臨床に近いイメージング技術、システムデザイン、複合技術、内視鏡技術、ファイバー技術、断層撮影技術、分光診断技術のセッションがあった。レーザー・生体相互作用分野では、細胞・組織相互作用、生体光学におけるダイナミクス、光と超音波の併用、免疫応答、組織工学・再生医療、神経の光刺激・制御、熱治療のセッションがあった。分光・顕微鏡・イメージング分野では、分子・細胞・組織のイメージング、多光子顕微鏡、3 次元 (多次元) 顕微鏡、一分子分光・イメージング、光センシング、散乱の応用のセッションがあった。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、量子ドット、分子プローブ、蛍光イメージング、プラズモニクスがあった。

毎年、ニーズの低いセッションは廃止され、その分新しいセッションが誕生するわけだが、今年は例年以

上に新しいセッションが増えた気がする。特に注目すべきは、臨床治療分野の充実である。泌尿器科や耳鼻咽喉科領域に関するセッションがそれぞれ立ち上がっていたことには驚いた。

2. 診療科別トピックス

2. 1 皮膚科・形成外科

皮膚科・形成外科領域は、レーザーの使用頻度が高い診療科である。今年の BiOS においては治療に関する報告は少なく、診断の報告がほとんどであった。診断研究におけるターゲットは、皮膚中のメラニンやヘモグロビンといった発色団(吸収物質)、メラノーマ等のがん、含水量やコラーゲン量から推定する皮膚年齢、レーザー脱毛、フラクショナルレーザー治療(表皮にレーザーアブレーションで小さな穴を多数あけ、皮膚を活性化する主に美容目的の治療法)、低レベルレーザー治療後の皮膚などである。これらの対象に対して、可視拡散反射分光診断やラマン分光診断、またこれらのイメージング(ケミカルイメージングやハイパースペクトラルイメージングと呼ばれる)に関する報告が多かった。アメリカ・University of Texas at Austin と University of Texas M.D. Anderson Cancer Center の研究グループは、米国で近年増加傾向にある非黒色腫皮膚がんの光診断のために、非黒色腫皮膚がん組織の光学特性値および蛍光特性の計測・算出に関する研究を報告した。ノルウェー・Norwegian University of Science and Technology のグループは、喫煙者の皮膚中の血流と発色団の分布をハイパースペクトラルイメージングで評価するという面白い研究報告を行った。日本からは、防衛医科大学校と慶應義塾大学の研究グループが2件、レーザー誘起応力波で肝細胞増殖因子 HGF を遺伝子導入した人工皮膚の接着促進効果についてと、移植人工真皮中の肉芽組織の超音響モニタリングについて報告した。

2. 2 泌尿器科

泌尿器科は、欧米ではロボットなどを導入した低侵襲手術が一般的になってきており、非常に工学技術が貢献できている診療科の一つである。対象は前立腺がん、膀胱がん、前立腺肥大、結石である。膀胱がんの診断に関して複数のアイデアが紹介され、オランダ・University of Medisch Center Utrecht の研究グループは膀胱鏡下のラマン分光分析、スイス・Ecole Polytechnique Federale de Lausanne と Center Hospitalier University Vaudois の研究グループは光感受性物質 Hexvix (ヘックスビックス)を用いた膀胱鏡下光線力学診断、アメリカ・Weil Cornell Medical College の研究グループは多光子吸収顕微鏡を用いた *in-vitro* (人工的に構成された条件下)分析について報告した。アメリカ・University of Texas at Arlington と University of Texas at Austin の研究グループは、前立腺がんや腎臓がんの可視反射分光に関して報告した。台湾・National Yang-Ming University の研究グループは、低侵襲手術で摘出された尿路結石をラマン分光で組成分析する試みを報告した。このように、泌尿器科領域における診断研究は、基礎から臨床まで非常に数多くの研究がされていた。日本では泌尿器科領域での応用研究はほとんど耳にすることはなくアクティビティが低いので、今後注目すべき診療科であろう。治療分野では波長 1.94 μm のファイバーレーザーによる腎臓の切除術、波長 980 nm の半導体レーザーによる前立腺肥大術、Tm:YAG レーザーによる結石破碎術に関する報告があった。泌尿器科領域では近赤外波長域の使用が標準的であるといえそうだ。

2. 3 心臓科

心臓科の主要トピックスは、心筋梗塞の発症要因である動脈硬化症をどのように診断するかである。近年、Optical Coherence Tomography (OCT)を血管内で経カテーテル的に行うことができるようになったが、アメリカ・Massachusetts General Hospital の研究グループは血管内 OCT による冠状動脈の動脈硬化診断の

臨床試験について報告した。また、同グループは、レーザースペックルイメージングによる動脈硬化診断についても研究を行っており、専用のイメージングカテーテルによる診断例について報告した。アメリカ・Texas A&M University やアメリカ・University of California, Davis の研究グループはそれぞれ、Fluorescence Lifetime Imaging (FLIM)を用いた動脈硬化病変の不安定プラークの診断について報告した。治療に関する演題は我々のグループだけであった。波長 5.75 μm のナノ秒パルスレーザーによる血管形成術に関して報告したが、臨床の先生とディスカッションができ非常に有意義であった。

2. 4 光線力学診断・治療

どの診療科においても、最重要課題はやはり「がん」の診断・治療である。しかしながら、光線力学診断 (Photodynamic Diagnosis; PDD) および光線力学治療 (Photodynamic Therapy; PDT) のセッションに関しては、新規な光感受性薬剤の登場や新規光源の適用など目新しい話題がなかったせいか、研究が下火になってきている印象を受けた。しかしながら、興味深い研究例もいくつか報告されている。PDT は表在型がんに対して非常に良好な治療法であり数多くの臨床例が報告されてきているが、近年問題視されているのがドーズが不確かなことによる治療効果の曖昧さと、単独治療での限界である。これらの解決策の一つとして、混合療法 (PDT ともう一つの処置法の併用) が注目されている。アメリカ・Children's Hospital Los Angeles の研究グループは、腫瘍の周辺環境における PDT 後の血管新生促進や PDT に強い表現型の出現という負の作用に注目し、PDT とこれら負の作用を抑制する薬剤の投与という組み合わせの重要性を説いた。アメリカ・Massachusetts General Hospital の研究グループは、PDT と抗血管新生治療を組み合わせた混合治療法について、特に PDT 後の抗 VEGF 剤 (VEGF: 脈管形成と血管形成に関与する糖タンパク質) 投与の有効性について報告を行った。PDT はがんの低侵襲治療として非常に有用な治療法であるため、さらなる適応拡大と普及を目指し、基礎研究が盛んに行われるべきである。

2. 5 低反応レベルレーザー療法の基礎

低反応レベルレーザー療法 (Low Level Laser Therapy; LLLT) は、皮膚科、美容・形成外科、歯科、ペインクリニックなど様々な診療科で、症状改善や疼痛緩和に用いられている治療法である。その有用性は臨床において認知されているわけであるが、治療の作用機序がはっきりとしないことが問題である。ここ数年、世界的に LLLT の基礎・臨床研究が流行っているが、今回の BiOS において研究報告は少なかった。LLLT は様々な波長でその効果が報告されており、これまで多数の報告がある HeNe レーザーに代表される赤色波長及び 800 nm 帯に加えて、波長 405 nm の青紫色波長の利用の報告もあった。LLLT 基礎の世界的権威であるアメリカ・Massachusetts General Hospital の Dr. M.R. Hamblin の研究グループは、LLLT における活性酸素種の役割に着目し、活性酸素発生経路の NF- κ B (遺伝子の発現を調節する細胞内のタンパク質) や TGF- β (細胞の働きを調節し、創傷治癒促進効果など多彩な機能を持つタンパク質) 活性について報告した。光化学反応を利用したレーザー治療において近年活性酸素種の役割が重要視されており、非常に興味深い研究報告であった。また、アメリカ・University of Virginia の研究グループは、パーキンソン病の新治療法として光治療の可能性について言及した。トピックスとしては非常に鮮烈なものがあり、今後の研究展開が期待される。

2. 6 顕微内視鏡

内視鏡のセッションは、例年研究報告数は多くはないものの、非常に聴講者が多く盛り上がり、今年も同様に盛況であった。このセッションは新しい内視鏡観察技術を扱うわけであるが、形態的には「より細かく 3 次元的な情報」、機能的には「新しい観察方式の導入で化学的な情報」を取得するための研究報告

が多数行われていた。アメリカ・Stanford University School of MedicineとUniversity of Michiganの研究グループは、MEMS技術を用いたマイクロミラースキャナを内視鏡に組み込み、コンフォーカル蛍光内視鏡の開発について報告した。アメリカ・Wellman Center for PhotomedicineとMassachusetts General Hospitalの共同研究グループは、Spectrally Encoded Confocal Microscopy (SECM)とOptical Frequency Domain Imaging (OFDI)を組み合わせたシステムについて報告し、胃食道生検組織からバレット食道がん等を診断できることを示した。アメリカ・University of MichiganとSTI Medical Systems社の研究グループは、分子振動の指紋領域にあたる $1800\sim 950\text{ cm}^{-1}$ を分析可能なATR-FTIRファイバーカテーテルを開発し、大腸がんの*in-vivo*診断（生体内診断）について報告した。本技術は組織生検の補助ツールとして臨床で使用することであった。また、カナダ・University of Lavalの研究グループは、Coherent Anti-Stokes Raman Scattering (CARS)内視鏡の開発動向について発表した。結果は良好ではなかったが、新しい試みであり開発が成功すれば低侵襲的に振動分光情報で内視鏡イメージを取得することができることから、非常にインパクトのある技術であると考えられる。

2. 7 組織工学・再生医療

近年、医学分野において再生医療が重要視され、我が国においても重点領域の1つとして推進されており、注目度の高い分野である。再生医療においては、移植前の細胞・組織・スキャホールド（細胞の支持体）の形態的・化学的品質評価、移植中のモニタリング技術、移植後の生着評価技術を、非接触、非標識、非侵襲に、繰り返し診断が可能な分析・診断技術が求められており、光技術はこれらをブレイクスルーすることができる。BiOSでは3年前より光技術の組織工学や再生医療分野への応用のセッションがある。演題数は多くはなく、トピックスは新生血管やスキャホールドの評価技術がほとんどであった。イギリス・Keele Universityの研究グループは、靭帯再建用のコラーゲンファイバースキャホールドのOCTによるモニタリングについて報告した。アメリカ・Oregon Health and Science Universityの研究グループは、コラーゲンゲルに播種する細胞種の違いによるOCTイメージの差異について報告した。また、アメリカ・Oregon Health and Science Universityの研究グループは微小多孔質スキャホールド中の流体（スキャホールド中の血管新生性を想定したモデル）のドップラーOCTイメージングについて報告した。この分野は、実際的な対象を用いた研究はまだ行われていないのが現状である。世界的にみてもいまだ未知数の領域であるが、大きく変化する領域であり、今後も注目していきたいと考える。

2. 8 分子・細胞・組織の分析・イメージング

バイオ分野における光技術といえばやはり分子イメージングを中心とするバイオイメージングであり、細胞・組織をより良く観るためのアイデアは尽きない。このセッションでは、日本からの発表者も多かった。流行りはやはり生細胞の分子イメージングおよびケミカルイメージングである。大阪大学の研究グループは、通常のラマン分光イメージングによる生細胞の多色イメージングについて報告し、シンプルな実験系で生細胞のケミカルイメージングが可能なことを実証した。アメリカ・University of Illinois at Urbana-Champaignの研究グループは、光学的病理診断に向けた乳がん組織の中赤外分光イメージングについて報告した。FTIR（フーリエ変換赤外分光）はラマン分光に比べて試料に制限があるが、対象が病理切片の場合は容易に測定可能で、情報量も多く非常に有効な分析手法である。

似たようなセッションで多光子顕微鏡法のセッションがあったが、こちらは蛍光減衰イメージング顕微鏡（Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy; FLIM）と誘導放出制御顕微鏡（Stimulated Emission Depletion Microscopy; STED）に関する演題が多かった。これらと肩を並べるかそれ以上に多かったのが

CARS である。カナダの National Research Council Canada の研究グループは、高非線形フォトニック結晶ファイバーによるスーパーコンティニューム (Super continuum; SC) 光源を用いた CARS 顕微鏡によって、非標識で動脈硬化発症ウサギの動脈硬化部位をイメージングする試みについて報告した。アメリカ・Brigham and Women's Hospital の研究グループは、神経膠腫、転位病変、脱髄、脳梗塞のマウスモデルを用いて、CARS イメージと HE 染色像を比較し、ある程度傾向が一致することを報告した。HE 染色は時間がかかることが脳外科手術において問題であることから、MRI と CARS を組み合わせることができれば、*in-situ* (生体内のその場所) で迅速に病理診断を行うことができるとコメントしていた。また、CARS と第 2 高調波発生顕微鏡、CARS と多光子顕微鏡といったように、非線形過程を利用した顕微イメージング技術の組み合わせについて報告が多数あった。分光情報を利用した顕微鏡技術は年々高機能化に向かっていることを実感するものの、魅力的な測定例はさほどない印象もあり、今後、何を測定するかが焦点となると考える。

2. 9 レーザー生体相互作用

例年我々のグループが発表を行うレーザー・生体相互作用のセッションは、今回で 20 回目を迎えた。セッションの冒頭で、セッションチェアーズの Dr. Steven L. Jacques (Oregon Health and Science Univ.) が SPIE より表彰を受けた。このセッションではレーザー診断・治療の基礎や生体組織の光学特性測定などがメインテーマであり、非常に基礎的な話題を聴講することができる。すなわち、どの波長を使って何を診るか、何を治療するか、どのくらいのエネルギーを照射するかである。アメリカ・Texas A&M University、The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center と Washington University in St. Louis の研究グループは、皮膚がんの光学特性値を *in-vivo* で拡散反射分光計測結果から見積もる研究報告を行った。通常、光学特性値決定は *in-vitro* で行われることから、実際の生体との解離が問題となっていることから、基礎的に非常に興味深い報告であった。われわれの研究グループは、双積分球光学系と Inverse Adding-Doubling 法 (光学特性値の算出プログラム) によるレーザー治療による生体組織の光学特性値の変化について報告を行った。このような光学特性値に関する研究は、アメリカやヨーロッパには長きにわたって推進している研究グループがいくつもあるのに対し、日本はアクティビティが異常に低いため、日本でこのような基礎的な研究の必要性を啓蒙する必要があると実感した。また、治療関連で筆者が興味深かったのは、赤外領域の波長の効果比較に関する研究である。波長 1100 nm~1300 nm の近赤外レーザーの眼組織への侵襲性の報告や、波長 1.46 μm 、1.94 μm 、10.6 μm の熱効果の比較の報告などがあつた。レーザー照射の安全性に関する研究は、現在臨床で使用されていない新しい波長に関しても進みつつある。

3. おわりに

例年参加者の多い、OCT、眼科、光トモグラフィーと超音波に関するセッションは今年も盛況であった。眼科のセッションも演題の半数は OCT であることを考えると、OCT 研究者の数は非常に多く、BiOS をリードしていることは間違いない。また、光断層撮影や近赤外分光による脳研究も非常に多い印象を受けた。いずれにせよ、診断の研究者が圧倒的に多い構図となってきた。一方、歯科などのレーザー治療を代表する診療科のセッションは盛り上がり欠けていた。他の治療にレーザーが使用されている診療科でさえも、圧倒的に多いのは診断に関する報告である。この傾向は年々顕著であり、あと数年で光診断の国際会議になってしまうのではという嫌な予感さえする。レーザー治療研究を推進する筆者にとっては悲しい状況ではある。日本もさることながら世界の光治療研究を盛り上げられるよう精進しなければならないと今年は特に実

感した。

BiOS における話題の傾向は、近年大きく変化してきている。診断分野の台頭と治療分野のやや衰退が顕著であった今回ではあるが、泌尿器科、耳鼻咽喉科などの治療色の強い新しい診療科のセッションが立ち上がったことは、喜ぶべきことでありそうだ。今年でサンノゼでの開催はいったん終了である。次回は 2010 年 1 月 23 日から 28 日の期間、サンフランシスコの The Moscone Center で開催されるとのこと。日本で光技術の医療・バイオ分野への応用研究に携わっている方々、是非参加していただき BiOS を盛り上げていただければと思う。