



京都府立医科大学大学院医学研究科

高松 哲郎

現在医療の現場において CT、MRI などのイメージング機器の果たす役割は大変大きいですが、これらのイメージング技術は原理的に低い時間・空間分解能や大掛かりな設備が必要などの問題点があります。一方、光を用いたイメージングは、分子を直接観察できる高い空間分解能とミリ秒のスピードで画像の取得が可能な高い時間分解能を持つとともに、大掛かりな設備は不要なため、病態の解析を簡便に行うことができます。

### ● はじめに

光による分子イメージング技術は、組織中に存在する機能分子を高空間・高時間分解能で観察可能で、生体に対し高い安全性を有し、装置が比較的簡便です。しかし、これまで報告された多くの光による分子イメージング技術は、コントラストを上げるため蛍光タンパクなどのプローブを投与する必要があり、ヒトに応用するには適当なものではありませんでした。光を生体組織に入射すると、その表面および内部で反射、屈折、吸収、散乱などの現象が起きます。これらの現象を正確に測定すれば組織内機能分子の濃度や動きを生体内で知る手がかりになりますが、光と組織の相互作用によるシグナルは極めて微弱なため十分には利用されていませんでした。ところが最近、レーザー発振器、検出器など光学機器の飛躍的な性能向上やデータ処理技術の進歩により、これまで測定困難であったラマン散乱分光、光音響、第2高調波などの微弱な現象を捉えることが可能になり、プローブを用いない分子イメージングをも可能になってきました。ここでは医療応用を目指した光による分子イメージングの試みについて紹介します。

### ● 蛍光を利用した腫瘍イメージング

ヒトに用いることが可能な腫瘍特異性蛍光プローブも最近開発されています。中でも 5-Aminolevulinic acid (5-ALA) は、膀胱癌や脳腫瘍において原発腫瘍の診断に実際用いられています。正常細胞では蛍光を認めない“ヘム”にすばやく代謝されますが、腫瘍細胞ではその代謝が障害されているため、蛍光物質である protoporphyrin IX (PpIX) が蓄積します。すなわち、5-ALA を生体に過剰投与し一定の時間を経て観察すると、PpIX が腫瘍細胞に選択的に残存し腫瘍の蛍光診断が可能となります。我々はマウス直腸癌モデルを用いて検証したところ、簡便な方法で高いリンパ節転移検出能を有することが分かりました。さらにヒト消化器癌においてもこの方法がリンパ節転移の検出に有効であることを報告しました(図 1)。

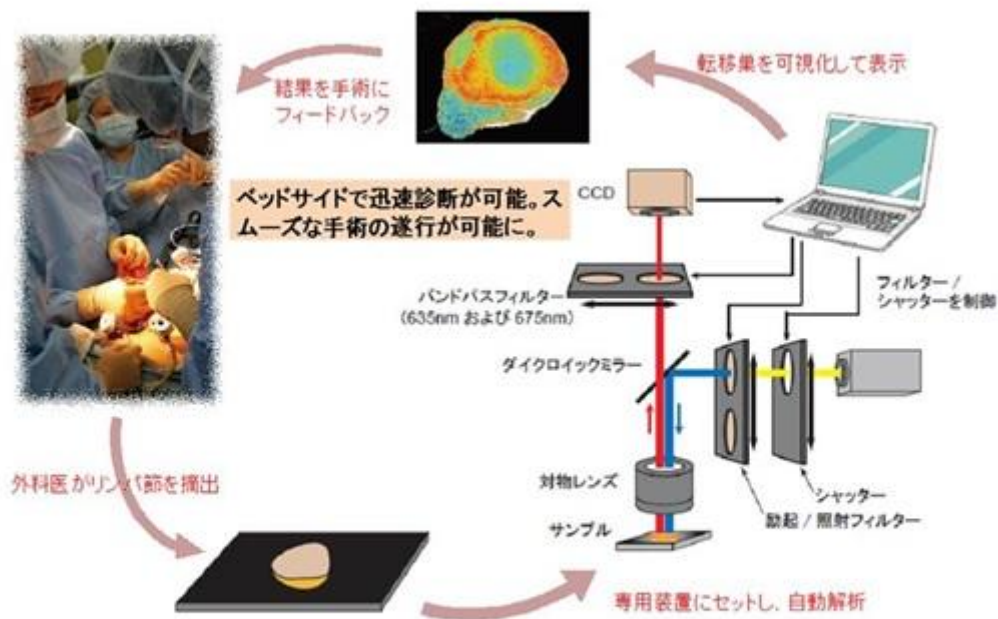
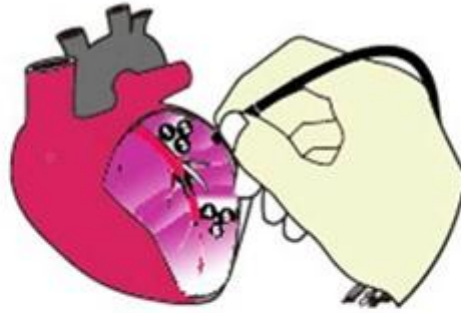


図1:5-ALAを用いてリンパ節転移を数分以内に検出

### ● ラマン散乱光による生体組織イメージング

光を物質に照射するとその一部は散乱します。散乱光の大半は入射光と同じ波長を持ちますが、一部は異なった波長のラマン散乱光になります。波長のシフト量はその物質を構成する分子構造に固有のため、測定されたラマンスペクトルを解析することにより構成分子の同定が可能です。すなわち、ラマン散乱分光は、生きた細胞・組織中に存在する分子の構造やその変化を非破壊・プローブなしで解析可能であり、生体内での診断に適した手段です。しかし、ラマン散乱の散乱断面積は非常に小さいため、これまで医学・生物学の領域でほとんど用いられてきませんでした。

近年の光学技術の急速な発展により、生理的な環境下でかつ十分な速度でラマンイメージングを行えるシステムが登場してきており、ラマン分光法を生体機能解析に利用する道が拓けてきました。我々は、532 nm 励起によるチトクロームの共鳴ラマン散乱を利用し、主成分分析によるイメージ再構築を行うことにより、無標識でラット心筋梗塞巣の生体組織診断が可能であることを示しています(図2)。さらに、無標識で分子構造の変化を捉えることができるので、正確な薬物動態が得られることや手術中に末梢神経の検出が可能なることも明らかにしました。我々はこのラマン散乱を用いた技術による生体内での無標識生体組織診断を目指しています。



## 図2: ラマン散乱による心筋バイアビリティー評価

血管の走行などを確認しながら、心筋組織と瘢痕組織を心臓表面から定量する

### ● 光音響による生体組織イメージング

元来、光を用いてミリメートル以上の生体深部を観察することは困難でした。これを克服する方法として、我々は光音響イメージングに注目しています。照射した光を吸収した非常に小さな領域で発生する音波を、蛍光の代わりに用いてイメージングを行うものです。レーザーパルスを励起光として使用することによって高コントラストとなり、光散乱の大きい生体組織に対しても、深部の観察が可能となります。我々は、長距離伝播が可能な低周波光音響波を検出として利用でき、空間分解能を高く保ちながら、さらに深部の観察が可能となる2光子励起を用いた光音響イメージングを提案しています。この方法では空間分解能が2光子励起により決定されるため、高周波光音響波を利用しなくてもよく、高い分解能で生体深部の観察が可能となります。

### ● これから

今後、光による生体組織イメージングは、プローブによる制限や組織深部の観察など医療応用を進めていくための課題を解決することにより、CT、MRI とは異なった役割での医療への貢献が期待されます。

第96回日本病理学会 宿題報告（平成19年日本病理学賞）

「不整脈源性基質を求めて-バイオフォトリクスを用いた心臓病理学-」