

NIH のワークショップに参加して

田村 守 (北海道大学電子科学研究所)

山田 幸生 (工業技術院機械技術研究所)

1999年9月16~17日の2日間、米国 National Institute of Health (NIH) (Bethesda) で “Inter-Institute Workshop on *in vivo* Optical Imaging at the NIH” に参加し、NIHの行政にたずさわる人たちと、今後のアメリカの医療分野への方向に関して個人的にも意見交換を行う機会を得た。このワークショップは、現在 NIH が設立を計画し、アメリカ議会の承認を待つ段階にある新しい研究所 Institute of Biomedical Imaging and Engineering の活動の一環と考えられ、多くの示唆に富むものであった。この背景には、Human Genome Project が2003年に終了後、ポストゲノムとしてアメリカがどこへ向かうかという次の戦略が秘められていると考えられる。この NIH の研究所設立の流れは、がん研究所が最初に作られ、30年ほど前に心臓・肺・血液研究所、近年には小児の発達、発生そしてヒト高次機能研究や脳卒中と続き、最近のひとつの病名である糖尿病の研究所が作られており、アメリカ社会の現状および近い将来における最も重要な医療分野に順次焦点が当てられてきている。ちなみに今回 “Office of Research on Woman’s Health” も会議のスポンサーとして加わっている点は、今後を考える上で示唆的である。また、日本ではちょっと考えられないことだが、アメリカ光学会 (OSA) もスポンサーに名を連ねている。日本物理学会や日本光学会が厚生省の会議のスポンサーになるだろうか？

ポストゲノムの一環である新しい研究所に単に medical engineering とつけず、biomedical imaging の名を冠した意味も、今回のワークショップで少しわかったような気がした。以下、筆者らの独断であるが、今後の方向性を考える上で興味深い演題等を紹介する。

初日は顕微鏡関係の話が中心であった。周知のように、共焦点顕微鏡に代表されるこの分野の進歩は目覚ましく、

広く単一分子観察、分子操作の視点から、STM や AFM も含め、本邦においても近年急激に盛んになってきた分野である。

このワークショップの特徴は、生きた生体の観察が中心課題であり、明らかに臨床分野 (clinical science) への応用を強く意識したものであった。このため AFM や STM などの *in vitro* での生体分子の観察の話は除外され、臓器など生きた生体組織での発表が大部分を占めていた。

最初に R.K. Jain (ハーバード大) が over-view を行った。彼のタイトル “*In vivo* monitoring of gene expression and function using intravital microscopy” は今回の key word をほとんどすべて含むものであった。まず、生きたまま細胞や組織を観察し (*in vivo*)、遺伝子操作による GFP (green fluorescence protein) で蛍光ラベルした特定の遺伝子の発現を追い、細胞の機能 (function) を調べる。この際、特に培養細胞 (ここではあえて *in vitro* に分類) を対象とせず、生きたまま臓器や生体組織 (例えば肝臓等) を見ることが可能な生体顕微鏡 (intravital microscope) を開発することである。臨床医学分野でこのような生体顕微鏡の必要性の例として、例えばがんの診断、治療があげられる。がん組織では、血管や血流および血管壁の透過性等は不均一に分布している。このとき、がん細胞の pH や PO_2 、その他種々の生化学、生理学パラメーターは個々の細胞で異なっており、抗がん剤を注入したり組織全体に放射線照射を行っても、その感受性はそれぞれの細胞で違い、その結果、非常にわずかながん細胞は生き残る場合がある。この生き残ったがん細胞がやがて再発、転移の原因となり得る。したがって、がん組織を作りあげている血管系も含めた個々のがん細胞の状態を知る必要があり、この組織を作り上げている細胞の “heterogeneity” を顕微鏡レベルの空間スケールで観察することが臨床分野で要求されている。

顕微鏡において、深さ方向の情報が取れないのが最大の欠点であり、現在では表面より ~1 mm 程度であろう。し

かし1 cm以上の情報が欲しい。共焦点顕微鏡を生体丸ごとで利用する方法 (R.H. Webb, ハーバード大) も試みられた。次に、多光子顕微鏡の開拓者である W.W. Webb (コーネル大) は “Multiphoton microscope: Imaging spectra and dynamics of molecular function deep in living tissue” のタイトルで、表面より~4 cm 近くまで多光子励起蛍光で測定できることを示した。そして生体の内在性の蛍光物質 (NADH, セロトニン, コラーゲン等) のイメージから光による診断の有用性を示した。この中で、“遺伝子ラベル” した GFP を FCS (fluorescence correlation spectroscopy; FCS) で測定し、細胞内 pH が測定可能なことを示した。また、蛍光寿命測定の臨床診断への応用の可能性を強く示唆した。

一般に蛍光励起波長は紫外-可視領域のため、生体組織で表面から1 cm以上透過させるのは難しく、したがって内部の蛍光を検出することは難しい。しかし、近赤外光 (700~1500 nm) では容易に5 cm程度は透過できる。よって、励起効率率は低いが、2光子、3光子のプロセスを利用した近赤外領域での多光子蛍光の有効性を強く示した。

OCT (optical coherence tomography) は MIT の Fujimoto らによって提案実用化された最近の光イメージングのトピックスである。今回の主役はこの OCT で、10 題近くを占めていた。すでに原理等はほかで述べてあるのでここでは触れないが、眼科以外の臨床応用例をまとめて聞くことができた。がんや心臓病等の種々の疾患への応用と、高速でリアルタイムの検出、内視鏡への接続、カテーテルの利用などの技術的進歩は目を見張るものであった。これ以外に目新しいものとしては、光音響 (opto-acoustic) イメージングや蛍光寿命イメージなどがある。ラマン散乱を利用した光診断も報告された。ラマン散乱の利用は今後の有力な方法のひとつとみられる。生体組織の蛍光スペクトルを利用した光診断も実際の患者を対象としての有効性が示された。

2 日目は、比較的大きな生体組織の光イメージングに焦点を絞った発表が集められていた。生体組織を光で観察するのにもっとも厄介な現象が光の散乱であり、従来型の顕微鏡では深さ1 mm程度までしか見ることができない。そのため、これまでは生体物質の光学特性の測定は基本的に透明な溶液で吸収特性のみ可能であった。しかし、過去10年の生体医用光学 (biomedical optics) の進歩により、強い散乱系であってもその光学特性 (散乱特性、吸収特性、蛍光特性など) を測定することが可能となった。今回の会議で、これらの研究の最終目標である光 CT の開発が大幅に進展していることは心強かった。これは顕微鏡のよ

うに表面から数 mm という深さでなく、10 cm 程度の大きな生体組織を対象として光により断層像を描き出そうというものである。解剖学的画像の空間分解能は従来の X 線 CT や MRI には及ばないが、血液量や酸素飽和度の画像を簡便かつ安全に得ることを主な目標としている。

1992年10月から1999年3月まで実施された通産省のプロジェクト「光断層イメージングシステム」はその先駆けとなる研究開発であり、このプロジェクトに刺激されて各国で光 CT の開発が続けられている。本ワークショップでも数多くの光 CT 関連研究が発表され、この分野の活発な活動が印象的であった。

光 CT に関する発表が13件あり、そのうち装置の開発と試験的に得られた画像に関する発表は6件で、ほかは主に光 CT のアルゴリズムに関する発表であった。

通産省のプロジェクトのほかに注目すべき光 CT 装置開発は、ロンドン大学 (Prof. Delpy ら) の32チャンネル時間分解測定装置、ニューヨーク州立大学 (Prof. R. L. Barbour ら) の16チャンネル連続光装置、ダートマス大学 (Prof. Pogue ら) の16チャンネル強度変調方式測定装置、ロスアラモス国立研究所の時間分解測定装置である。これらの装置を用いて各種の断層像が得られており、光 CT 技術が着実に進歩していることが示された。

興味深かったのは Barbour グループの研究発表である。彼らの装置は定量性を求める代わりにスピードを追求し、最高150 Hz で画像を得ることができる。そして得られた画像間で相関をとってみると、ある相関周波数によって異なる画像が得られる。心拍に同期する周波数で相関をとった画像は血管を描き出し、胸部では心拍に同期しない腫瘍等の異常が発見できるとしている。

また、ロスアラモス国立研究所で開発中の時間分解測定装置は、通産省のプロジェクトで開発された装置を大いに意識したものであり、日本のプロジェクトのオリジナリティーが認められたといっても過言ではない。

光 CT の画像再構成アルゴリズムの研究も精力的に行われている。強い散乱を受けた光信号の中から散乱と吸収特性を抽出するアルゴリズムはいわゆる逆問題解法にならざるを得ないが、そのため数値計算量が膨大になる性質がある。また、光が拡散的に伝搬するため空間分解能に劣ると考えられている。これらの課題を解決してスピーディーに画像を得ることと、空間分解能を上げる方向で研究が進められている。逆問題解法は工学や物理学の非常に多くの分野で広く用いられる汎用な数値解法である。本ワークショップでも光 CT を対象とした多くの新しい逆問題解法が発表された。中でも注目されるのは、バーモント大学と

Purdue 大学のグループが発表したアルゴリズムで、地殻構造の解析用に開発されたアルゴリズムを転用し光 CT 用に発展させたものである。このアルゴリズムを用いればパソコンを使い 3 次元の光 CT 画像が数分で再構成でき、最もオーソドックスな逆問題解法であるニュートン法に比べてきわめて速く、またより精密な結果を得ることができる。このように、他の分野で開発された逆問題解法がうまく応用されて光 CT のアルゴリズムが急速に進展する可能性は今後ますます増えると考えられ、これまで大量の計算をこなすワークステーションのみで可能であった画像再構成が、近い将来にはパソコンでリアルタイムに行われるであろう。

また、これまでの光 CT はほとんど透過型であったが、成人では透過型で測定できる部位は限られており、今後反射型の光 CT、特にアルゴリズムの研究開発が進められるであろう。反射型光 CT に対しては連続光による測定では限界があると考えられ、時間分解測定法が注目されると考えられる。

光による診断の最大のターゲットは乳房診断である。特に欧米では乳がんが深刻な疾患であり、日本でも増加しているため、近い将来安全で簡便な光による乳房診断が強く求められる可能性がある。本ワークショップでも 6 件の発表があった。内容的には、正常な乳房組織と腫瘍組織の光学特性の違いが、組織中の血液体積分率、ヘマトクリット、酸素飽和度、水分含有量、脂肪含有量、細胞構造などの違いによる吸収係数や散乱係数の差となることなどが研究されている。カリフォルニア大学 Irvine 校の Prof. Tromberg のグループは近赤外光の多波長を用い、強度変調方式の手持ちプローブを開発し、乳房腫瘍の光による画像化を行い、光学特性値と生理学的パラメーターとの定量的関連性を確立しようとしている。臨床結果では光学特性値が年齢や閉経前後で異なること、散乱特性の画像ではコントラストが乳腺/細胞増殖、コラーゲン/脂肪含有量に依存することなどを示している。乳房診断においても、光 CT と同様に逆問題アルゴリズムの開発が重要なテーマとなっている。

近赤外光診断の新しい応用として、ペンシルバニア大学の Prof. Chance のグループは、子宮内胎児の脳血液状態を定量的に測定するための経腹壁で 2 波長の近赤外光デバ

イスを研究開発している。光による 2 次元マッピングの技術の応用であるが、ファントム実験やシミュレーションを行うとともに、7 cm の照射点・検出点間距離で帝王切開直前に母体腹部中央で測定を行った。近赤外光による血液の酸素飽和度推定値とへその緒の血液酸素飽和度を比較することにより、経腹壁の近赤外光デバイスの有効性を確認している。今後の発展が期待される。

また、脳手術支援を目的として、脳血流の測定や脳組織の判別などの研究、皮膚の多波長可視スペクトルから皮膚の酸素飽和度を推定する研究も発表された。これらの研究においても生体組織の強い散乱を考慮して逆問題を解く手法が取り入れられており、散乱と吸収を分離する技術の発展により、生体医用光学が今後ますますその応用範囲を広げていくことが確実視される。

光による医療診断は、すでに約 10 年前に NIH で近赤外光に関して最初に評価が行われ、3 年おきにミーティングが開かれている。筆者らが出席したときも、臨床側からの厳しい評価がなされていた。今回、われわれの光 CT による脳活動領域の絶対値表示は、臨床家へのひとつの解答であり、多くの注目を浴びたと思われた。

今回のワークショップは、ポストゲノムとして次にアメリカがどこへ向かうか、その国家戦略の一端を垣間見た気がした。少なくとも、光技術を中心とした医用光学は、設立が予定されている新しい研究所の biomedical imaging の中心をなすと思われる。ヒトゲノムでアメリカが一人勝ちをおさめつつあるとき、このゲノムの成果をふまえた次の目標をわれわれもスタートすべきであることを痛感させられた。医用光学は今始まったばかりであり、少なくとも光 CT を中心とした現在の日本のレベルは十分にアメリカ、ヨーロッパと競争し得る。本邦においても、早急に医用光学の研究体制を作るべきであろう。

これに関連して、O plus E に連載された「新・光を使った生体計測—医用光学への招待」(1997 年 11 月~1999 年 3 月)を参考にいただければ幸いです。そこでの内容は今回のワークショップで大部分議論されました。今回のワークショップの内容は、OSA より出版されることを付記します。