

# 分子振動領域の中赤外パルスレーザーによる 生体分子手術に向けて

部 谷 学・深見 裕子・栗津 邦男

## Status and Prospects of Mid-IR Pulsed-Laser Researches in Molecule-Vibration Region for Bio-Molecule Surgery

Manabu HEYA, Yuko FUKAMI and Kunio AWAZU

Mid-infrared (IR) pulsed-lasers can selectively excite bio-molecular vibration modes, and control and improve morphologically and functionally biological tissues. This scheme is one candidate for a novel non-invasive bio-molecule surgery. At present many researchers have carried out theoretically and experimentally basic studies using tunable mid-IR free electron lasers (FELs). Tunable mid-IR FELs with a high repetition rate can control simultaneously the selective excitation of a given molecular vibration mode and the extent of thermal effect by changing the wavelength and the pulse-train structure, respectively. In this article we describe bio-molecular vibration and laser-tissue interactions. In addition we summarize the status and prospects of mid-IR FEL researches.

**Key words:** mid-IR pulsed-lasers, non-invasive bio-molecule surgery, tunable mid-IR FEL, laser-tissue interactions, bio-molecular vibration, thermal effect, pulse-train structure

### 1. はじめに

多くの生体物質（例えばアミノ酸，タンパク質，核酸，脂質，生体色素等）は中赤外光を強く吸収する。これは生体物質を構成する生体分子の基準振動やグループ振動（多くの基準振動モードを含んだ分子振動）による（詳細は2章1節に譲る）。すなわち，すべての生体物質は中赤外領域においてその組成を反映した固有の吸収スペクトルをもつ。ここではその吸収スペクトルに着目する。多くの場合，吸収ピーク波長はある特定の官能基の振動による。中赤外域パルスレーザーによって特定の官能基の振動（グループ振動）のみを選択的に励起させ，生体組織（患部）の機能・形態を分子レベルで化学的・熱的・機械的に制御・改質できる。現在この手法は照射部位周辺への影響を最小限に抑えた低侵襲な生体分子手術法として有望視されている。本稿では生体分子手術法を特定の生体分子のグループ振動の

励起を用いた手術法と定義する。

低侵襲とするためには「熱効果」と「非熱効果」とを分離して制御する必要がある（2章2節参照）。生体組織の主成分は水であるため一般的に両者は中赤外域の水の熱緩和時間「1  $\mu$ s」によって大別される。熱は生体組織全体に伝搬し，マクロな相互作用を引き起こし，照射部位のみならず周辺組織へも多大な損傷を与える恐れがある。高繰り返しパルスレーザーの場合，繰り返し周波数制御が熱効果の抑制の鍵となる。また，照射パワー密度によっても生体相互作用はさまざまな機構に分類される（2章2節参照）。

このように中赤外領域において生体相互作用は照射パルスレーザーの（1）波長，（2）繰り返し周波数，（3）パワー密度の組み合わせによって決まる。これら3つのパラメーターを任意に選択できる唯一の中赤外域パルスレーザーとして mid-infrared free electron laser (mid-IR FEL) があ

る。FELは相対論的なエネルギーをもつ電子ビームと電磁場との共鳴的な相互作用によってコヒーレントな電磁波を発生させる<sup>1)</sup>。原理の詳細については省略するが、mid-IR FELは中赤外域において発振波長を連続的に変えることができ、他の中赤外域放射光光源と比較してコヒーレントでかつ高輝度(高ピークパワー)である。また、高周波直線加速器を用いたFELは高繰り返しのパルス列構造をもつ。

以上のように高繰り返しのmid-IR FELは中赤外域において生体分子の相互作用を制御し得る唯一のパルスレーザーであり、近年国内外のFEL研究施設において生体組織の吸収スペクトルに注目したレーザー手術法・診断法のための基礎研究が行われている。本稿では2章で生体分子の振動モード励起とレーザー/生体相互作用、3章においてmid-IR FELを用いた最近の主要な研究成果について述べる。そして、4章ではこれからの研究展開を含め本稿を総括する。

## 2. 中赤外域における生体分子とレーザー/生体相互作用

1章で述べたように生体分子振動の選択的な励起によって特定の物理的・化学的な相互作用を引き起こすことができる。この現象は相互作用時間とレーザーパワー密度によって支配される。相互作用時間は照射レーザーのパルス幅とパルス繰り返し周波数に関係している。一般的に数十Hz以上の高繰り返しパルスレーザーでは相互作用時間はパルス幅ではなく露光時間に相当し、逆に低繰り返しパルスレーザーでは相互作用時間はパルス幅に相当する。ここでは2章1節で生体分子振動、2章2節でレーザー/生体相互作用について述べる。

### 2.1 生体分子振動<sup>2)</sup>

一般に生体分子のような多原子分子の振動は複雑であるが、調和振動子近似を用いると分子振動は基準振動とよばれる簡単な振動の重ね合わせで記述できる(調和振動子近似とは原子核の平衡位置からのずれを元に戻そうとする復元力がフックの法則に従うとする近似のことである)。N個の原子からなる分子は $3N-6$ 個(直線分子の場合は $3N-5$ 個)の基準振動モードをもっている。

最も簡単な直線分子である2原子分子( $N=2$ )の振動について考える。基準振動モード数は1個( $=3\times 2-5$ )である。この振動モードは伸縮振動とよばれ、分子が伸び縮みする振動である。伸縮振動は2個の原子核がばねによって結ばれていると仮定した古典力学モデルによって説明できる。古典力学によると、原子核の質量とばね定数によって

決まるばねの振動数で原子核は単振動する。ここでばねの振動数が分子の振動数に、ばね定数が化学結合力にそれぞれ相当する。分子の伸縮振動数は化学結合が強くなればなるほど、原子核の質量が軽くなればなるほど高くなる。多原子分子の基準振動モードにはその他に対称伸縮振動、逆対称伸縮振動、変角振動、縮重振動等がある。詳細については文献2)を参照されたい。

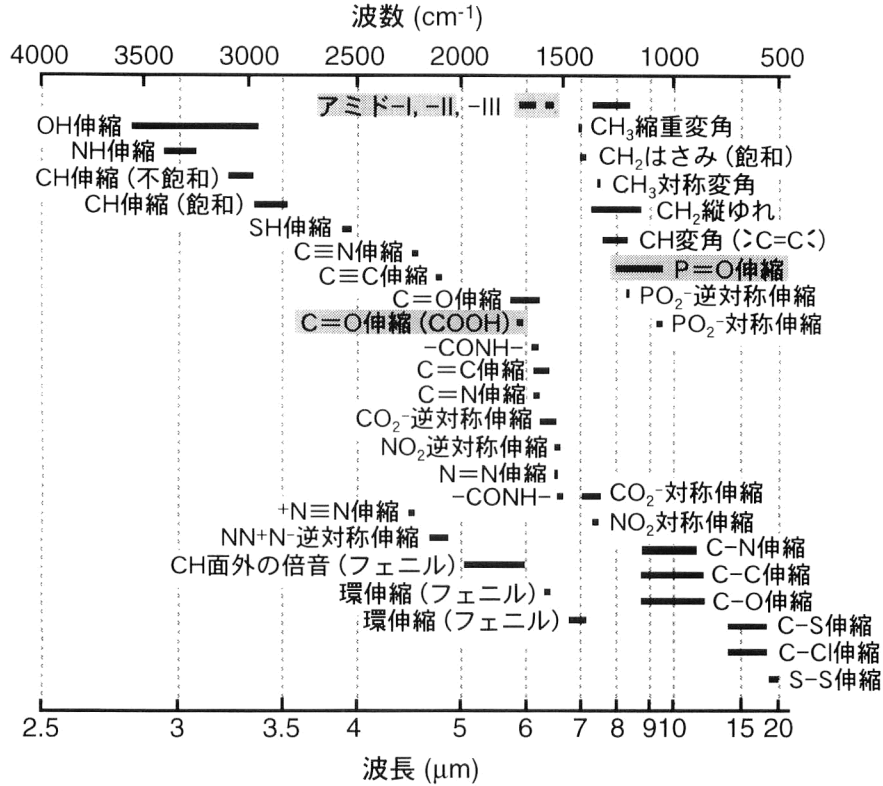
生体組織中に存在する生体分子は複雑な多原子分子からなる。この場合、特定の官能基の振動(グループ振動)という考え方が有効となる。この考え方はある基準振動において特定の原子団の振幅がそれ以外の原子の振幅よりも大きい場合に成立する。表1に主な生体分子のグループ振動数を示す。中赤外域において多くのグループ振動が存在することがわかる。特に重要な官能基のひとつとしてアミド基がある。これにはアミド-I、-II、-IIIとよばれるグループ振動モードがあり、 $5.9\sim 8.1\mu\text{m}$ ( $1690\sim 1230\text{cm}^{-1}$ )付近に存在する。特定の官能基由来の振動モードに対応した波長の中赤外光を用いてその官能基を選択的に励起できる。

### 2.2 レーザー照射による生体分子相互作用<sup>3)</sup>

相互作用時間が、対象とする生体組織の熱緩和時間よりも短い場合には中赤外域のレーザー光は低フォトンエネルギーの光子として振る舞う。この場合、特定のグループ振動モードを熱緩和時間内に励起でき、選択的な現象を引き起こせる。しかしながら中赤外域の光は熱作用が大きい熱線である。この二面性はパワー密度と相互作用時間(パルス幅と繰り返し周波数に依る)によって決まる。いいかえるとこれらのパラメーター領域によって2つの相互作用に分類できる(図1)。1章で述べたように相互作用は「 $1\mu\text{s}$ ルール」によって熱効果と非熱効果に大別される。ここでいう非熱効果とはある生体分子振動に着目した、熱拡散を伴わない相互作用、すなわち波長選択性のある相互作用を指す。一方、熱効果とはよりマクロ的な相互作用を指し、この効果が顕著になる時間領域では波長選択性は少ない。図1では指標として水の熱緩和時間によって相互作用を分類したが、対象とする生体組織の形態・状態や着目する振動モードによって異なることに注意されたい。熱効果には光化学作用(photochemical interaction)と光熱作用(photothermal interaction)がある。また、非熱効果は光衝撃作用(photomechanical interaction)ともよばれ、光アブレーション(photoablation)、プラズマ誘起アブレーション(plasma-induced ablation)、光破壊(photodisruption)に分類される。ここで相互作用を決めるのはエネルギー密度ではなくパワー密度であることを付記しておく。

熱効果は相互作用時間が水の熱緩和時間 $1\mu\text{s}$ より長い

表1 生体分子における主なグループ振動，濃い部分は3章のFEL実験で用いたグループ振動を示している。



場合に起こる。パルスレーザーでは繰り返し周波数が10~20 Hz以上でも同様な熱効果が起こることが知られている。この効果は熱の拡散を伴うため照射対象の周辺部へも影響を与え、広範囲にわたって生体組織を改質できる。光化学作用は1 mW/cm<sup>2</sup>以下、1 s以上で顕著となる。PDT (photodynamic therapy) においては活性酸素の殺細胞性による悪性腫瘍治療に、光感受性物質とレーザー光によって引き起こされる光化学作用を利用している。一方、光熱作用は1 μs以上で起こる。これは従来の機械的メスに代わる生体軟組織切除法として応用されている(3章1節参照)。

非熱効果は高パワー密度(10<sup>6</sup> W/cm<sup>2</sup>以上)、短パルス幅(1 μs以下)、繰り返し周波数(10~20 Hz以下)の領域で顕著となる。照射周辺部への熱拡散を無視できるため相互作用領域を限定できる。パルス幅1 ns以上で光アブレーションが、1 ns以下でプラズマ誘起アブレーションや光破壊が顕著になる。光アブレーションとは高光子エネルギーのレーザー光(例えば紫外光)を用いた原子・分子の直接励起によるアブレーションを指し、白内障手術や近視矯正手術などレーザー眼科治療法に応用されている。プラズマ誘起アブレーションは10<sup>11</sup> W/cm<sup>2</sup>以上の高パワー密度領域で起こる。このような状況下ではオプティカルブレイクダウンによってプラズマが発生し、これに付随し

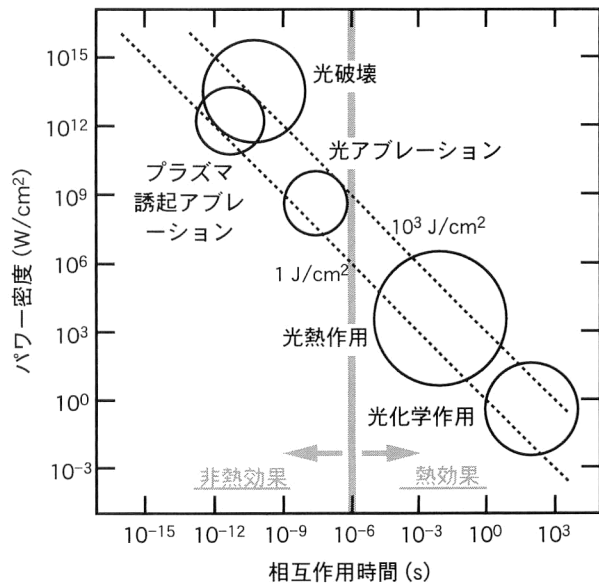


図1 パワー密度(W/cm<sup>2</sup>)・相互作用時間(s)とレーザー/生体相互作用。図中にエネルギー密度1, 10<sup>3</sup> J/cm<sup>2</sup>を点線で示した。

てアブレーションが起こる。この相互作用はレーザー波長依存性を強く示さないことが知られており、歯科治療において虫歯除去等に応用されている。光破壊はプラズマ発生をトリガーとする衝撃波によって引き起こされる。熱拡散を伴わない応力によって生体硬組織(例えば胆石)を破碎

できる。

このようにパワー密度と相互作用時間（パルス幅と繰り返し周波数）との組み合わせによって種々の治療に適合したレーザー/生体相互作用を選ぶことができる。さらにレーザー波長をも任意に選択することによって、より高精度でしかも分子レベルで相互作用を特定できる。これが中赤外域パルスレーザーを用いた生体分子手術法の他に類をみない利点である。

### 3. 中赤外域自由電子レーザーによる選択的生体分子プロセッシング

本章では中赤外域パルスレーザー照射による生体分子手術法の開発・基礎研究を数例紹介する。1, 2節ではアミド結合, 3節ではC=O伸縮振動, 4節ではP=O伸縮振動を励起する波長を用いた。また, その他のmid-IR FEL研究としてアミド結合由来の6.45  $\mu\text{m}$  FEL照射による生体組織の縫合技術<sup>4)</sup>やO-HやC=Oの伸縮振動を用いた蛋白質分析研究<sup>5)</sup>等が報告されている。3章1節の切除実験は米国のVanderbilt大学で, その他は(株)自由電子レーザー研究所(現:大阪大学大学院工学研究科自由電子レーザー研究施設)で行われた。これらのFEL(Vanderbilt大学/大阪大学)は2重パルス構造(マクロパルス(mp)とマイクロパルス( $\mu\text{p}$ ))をもっており, パルス幅 $\sim 6/\sim 20 \mu\text{s}$ のmpが30/10 Hzで発振している。1 mpは $\sim 1700/\sim 330$ 個の $\mu\text{p}$ 群からなる。 $\mu\text{p}$ のパルス幅は数/ $\sim 5$  ps程度である。これらから容易に推察されるように誘起される相互作用は光熱作用と光衝撃作用の両者である。

#### 3.1 生体軟組織切除<sup>6)</sup>

文献6)では蛋白質のアミド-II由来の6.45  $\mu\text{m}$  FELを用いて生体軟組織(目の強膜, 神経組織, 皮膚組織)の切除を試みている。比較対照としてOH基の伸縮振動モード3.0  $\mu\text{m}$ 光を用いて同様の切除実験も行われた。

いずれの軟組織においてもOH基ではなくアミド-II励起によって高効率なアブレーションが起こり, 切除端面もシャープであることが確認された。この説明は次の通りである。光熱作用によって水の蒸散なく蛋白質(コラーゲン)が融解しゼラチンに変性する。これはコラーゲンからゼラチンへの変性に要するエネルギーが水の蒸散に必要なエネルギーに比べて非常に小さいためである。ゼラチンはコラーゲンよりも機械強度に劣る。この強度低下と光衝撃作用によってアブレーション作用が助長されたとしている。

生体軟組織は水分を多く含んでいるためOH基の振動モード励起がアブレーションには有効であると考えられて

きたが, G. Edwardsらは軟組織切除には軟組織を構成する生体分子の振動モード励起がより効果的であることを初めて実験的に明らかにした。この軟組織切除法は水の蒸散によるアブレーションを用いないため切除部位近辺のみに相互作用を限定でき, 低侵襲な生体分子手術法としてすでに実用されている。

#### 3.2 衝撃波による細胞内への遺伝子導入<sup>7,8)</sup>

バイオテクノロジーにとって遺伝子操作, 特に低侵襲で高効率な遺伝子導入法の開発は不可欠である。従来の導入法には生物的方法, 化学的方法, 物理的方法等がある。代表的な例としてウィルスやファージをベクターとして用いる方法や機械的に細胞膜に小孔をあける方法等がある。しかしながら両者ともに細胞へのダメージが問題となっている。物理的導入法のひとつとしてレーザー照射法がある。低侵襲という観点から考えると低フォトンエネルギーの中赤外光を用いることが望ましい。民谷らはアミド-I由来の6.1  $\mu\text{m}$  FELを用いて遺伝子導入の最も基本となる細胞, 大腸菌への遺伝子導入に成功した<sup>8)</sup>。細胞膜は6.1  $\mu\text{m}$ で吸収ピークをもち, 構造上脂質2重層を有している。レーザー照射に誘起された温度上昇によって細胞が断熱的に膨張し, 脂質2重層において瞬間的に間隙ができる。その間隙から遺伝子が細胞内に取り込まれたと考えられている。

このようにアミド結合由来の振動モード励起を用いた光衝撃作用による遺伝子導入の可能性が示された。しかしながら光熱作用による細胞へのダメージも観測されている。相互作用時間を最適化し, より高効率で低侵襲な遺伝子導入法としての開発研究が急務の課題である。

#### 3.3 動脈硬化部位コレステロールエステル分解<sup>9-12)</sup>

アテローム動脈硬化症はコレステロールと脂肪酸がエステル結合したコレステロールエステルの動脈血管壁での蓄積に起因する。粟津らはこのエステル(C=O)結合の伸縮振動モードに着目し, 5.75  $\mu\text{m}$  FEL照射によってコレステロールと脂肪酸の分解を試みた<sup>9)</sup>。比較対照として正常組織を模擬した蛋白質アルブミンを用いた。この吸収ピーク波長はアミド-I由来の6.1  $\mu\text{m}$ であった。図2に照射結果を示す。図2(a), (b)は5.75  $\mu\text{m}$ に対するオレイン酸コレステリル, アルブミンの照射結果である。5.75  $\mu\text{m}$  FEL照射において形態変化はオレイン酸コレステリルのみに観測された。図2(a)の透明部が相互作用領域であり, 照射後のこの部分では5.75  $\mu\text{m}$ の吸収ピーク強度は減少し, 短波長側に新たなブロードな吸収帯が現れた。一方アルブミンには形態変化, 吸収スペクトル変化は観測されなかった。6.1  $\mu\text{m}$ 照射の参考データではアミド結合をもつアル

ブミンのみに炭化が観測された。これらは  $5.75\ \mu\text{m}$  照射によってエステル結合をもつオレイン酸コレステリルに対してのみ選択的ななんらかの効果が誘起されたことを意味する。

深見らは図2(a)に示した透明部位における生成物質の同定を行い、オレイン酸コレステリルの加水分解によって生成されるカルボン酸およびアルコールが主成分であることを突き止めた<sup>12)</sup>。生体内では酵素がこの分解を担っている。また、定常加熱効果と FEL 照射による分子振動励起効果の比較も行っており、定常加熱ではエステル結合分離は観測されなかった<sup>11)</sup>。

現在までの見解ではオレイン酸コレステリルは  $5.75\ \mu\text{m}$  照射によってそのエステル結合が選択的に励起され、生体内での代謝プロセスに似た分解メカニズムによってエステル結合の分解が行われたと考えられている。分解メカニズムの解明、*in vivo* (生体中)における照射実験、血管中への赤外光導光技術等、いくつかの課題はあるものの、画期的な低侵襲動脈硬化症手術法としての期待は大きい。またこの技術は胆石除去技術にも応用できる。柘原らによって  $\text{C}=\text{O}$  振動励起を用いた胆石(ビリルビン結石)の破碎に成功している<sup>13)</sup>。

### 3.4 歯質象牙質の表面改質<sup>14-16)</sup>

象牙質・エナメル質の主成分はハイドロキシアパタイト  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$  (HAp) で 6 方晶系に属す。中赤外領域において注目すべきはリン酸基の伸縮振動モードである。P が多く低結晶性の象牙質と P が少なく高結晶性のエナメル質ではリン酸基による吸収ピーク波長が異なる。象牙質は約  $9.6\ \mu\text{m}$  付近、エナメル質は約  $8.4\ \mu\text{m}$  付近、つまり、 $9.6\ \mu\text{m}$  付近の中赤外光によって象牙質中に豊富なリン酸基を選択的に励起できる。通常は象牙質はエナメル質に覆われており、エナメル質が口中の細菌が排出する酸から歯質を守っている。なんらかの原因によって露出した象牙質あるいは溶解中のエナメル質を歯内部の組織に損傷を与えることなく表面のみを再び結晶化(エナメル化)する技術が虫歯予防法のひとつとして注目されている。

荻野らは  $9.4\ \mu\text{m}$  FEL を用いて象牙質の再結晶化による表面改質を試みた。結論からいうと照射後の象牙質の表面は再結晶化され、エナメル質に類似した物質に改質した。照射後のサンプルの吸収スペクトル分析・元素分析・X線回折分析・形態変化のすべてがこれを支持している<sup>14,15)</sup>。説明はこうである。象牙質中のリン酸基の伸縮振動モードを励起することによって象牙質中の格子間中にある

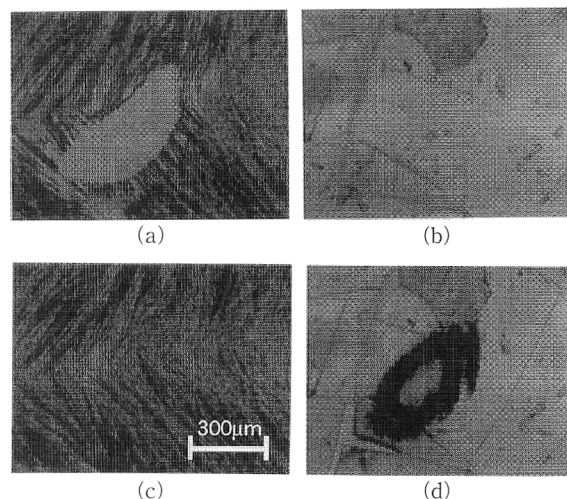


図2 オレイン酸コレステリルおよびアルブミンに対する  $5.75\ \mu\text{m}/6.1\ \mu\text{m}$  FEL 照射効果。(a)  $5.75\ \mu\text{m}$  FEL 照射後オレイン酸コレステリル、(b)  $5.75\ \mu\text{m}$  FEL 照射後アルブミン、(c)  $6.1\ \mu\text{m}$  FEL 照射後オレイン酸コレステリル、(d)  $6.1\ \mu\text{m}$  FEL 照射後アルブミン。

結合エネルギーの低いリン酸基が選択的にアブレーションされ、元素比でみるとエナメル質に近づく。と同時に歯質は熱伝導率が低いいため高繰り返し照射によって照射部に熱が蓄積する。局所的に高温まで熱せられた照射部は照射後に自然冷却される。このときに再結晶化(アニーリング)が起こる。すなわちリン酸イオンの優先的なアブレーションと熱蓄積・冷却によるアニーリングが同時に起こったと考えられている。

このように荻野らはリン酸基の伸縮振動モード励起が虫歯予防法として有効であることを明らかにした。 $9.4\ \mu\text{m}$  は TEA (transversely excited atmospheric)  $\text{CO}_2$  レーザーで発振可能であるため、田中らはこれを用いた象牙質の表面改質を行い、FEL 照射と同様の結果を得ている<sup>16)</sup>。近い将来歯科治療法として実用化が期待される。

## 4. 結 論

mid-IR FEL を用いた官能基の振動モードの励起によって生体分子・生体組織の形態・機能を選択的に改質・制御できることが多くの事例について実証された。米国の Vanderbilt 大学<sup>†</sup>では  $6.45\ \mu\text{m}$  FEL 照射が軟組織切除治療技術としてすでに用いられている<sup>17)</sup>。一般的な医療応用のためには中赤外域で発振可能な小型レーザー装置の開発が不可欠である。例えば光パラメトリック発振固体レーザー、カスケード発振ファイバーレーザー、 $\text{Ho}:\text{YAG}$  レーザー、 $\text{Er}:\text{YAG}$  レーザー等<sup>18)</sup>。このように中赤外域レー

<sup>†</sup> <http://www.vanderbilt.edu/fel>

ザー医療技術実現に向けて mid-IR FEL を用いた基礎的検討および光源の開発研究が精力的に行われており、従来の手術法に代わる新たな低侵襲治療技術として注目されている。

最後に筆者の FEL 医療研究に関する見解について述べる。グループ振動励起の相互作用を解明する上で鍵となるのは 2 章で述べたように熱効果と非熱効果の分離である。3 章で紹介した FEL 照射実験のすべてにおいて両者の効果を分離できず、誘起された現象はきわめて複雑であった。両者は生体組織の熱緩和時間と相互作用時間によって関係づけられる。FEL は高繰り返しパルスレーザーであるため生体組織に対してはパルスレーザーと連続波という 2 つの性質をもつ。つまりパルス切り出しによって繰り返し周波数を変えることで熱効果・非熱効果を制御した相互作用を誘起できる<sup>19)</sup>。この技術は中赤外域パルスレーザー医療技術にとって本質的に重要である。今後はレーザー波長、パワー密度に加え繰り返し周波数をパラメーターとして生体相互作用の解明・制御を図る必要がある。

## 文 献

- 1) C. A. Brau: *Free-Electron Lasers*, Ch. 2 (Academic Press, New York, 1990) pp. 51-99.
- 2) 尾崎幸洋, 岩崎秀夫: 生体分子分光学入門, 第二章(共立出版, 1992) pp. 56-111.
- 3) M. H. Niemz: *Laser-Tissue Interactions*, Ch. 3 (Springer, Berlin, 1996) pp. 45-147.
- 4) B. S. Sorg, B. Choi, K. M. McNally, E. D. Jansen and A. J. Welch: "Free-electron laser tissue-soldering *in vitro* with an albumin solder," *Proceedings of Biomedical Applications of Free-Electron Lasers*, eds. G. S. Edwards and J. C. Sutherland, San Jose, CA, Proc. SPIE, **3925** (2000) 97-105.
- 5) R. Cramer, R. F. Haglund and F. Hillenkamp: "Matrix-assisted laser deposition and ionization in the O-H and C=O absorption bands of aliphatic and aromatic matrices: Dependence on laser wavelength and temporal beam profile," *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.*, **169/170** (1997) 51-67.
- 6) G. Edwards, R. Logan, M. Copeland, L. Reinisch, J. Davidson, B. Johnson, R. Maclunas, M. Mendenhall, R. Ossoff, J. Tribble, J. Werkhaven and D. O'day: "Tissue ablation by a free-electron laser tuned to the amide II band," *Nature*, **371** (1994) 416-419.
- 7) 粟津邦男, 荻野誠司, 永井昭夫: "自由電子(FEL)による細胞内色素取込", *IONICS*, **23** (1997) 89-94.
- 8) 民谷栄一, 粟津邦男, 長塩尚之: "FEL を用いた遺伝子導入", *日本レーザー医学会誌*, **19** (1998) 27-31.
- 9) K. Awazu, A. Nagai and K. Aizawa: "Selective removal of cholesterol esters in an arteriosclerotic region of blood vessels with a free-electron laser," *Lasers Surg. Med.*, **23** (1998) 233-237.
- 10) 深見裕子, 前田佳均, 粟津邦男: "粥状動脈硬化部位コレステロールエステルの自由電子レーザー分解に関する基礎的検討", *日本レーザー医学会誌*, **19** (1998) 1-8.
- 11) 深見裕子, 粟津邦男: "赤外自由電子レーザーのオレイン酸コレステリルに対する熱効果", *レーザー研究*, **27** (1999) 840-844.
- 12) 深見裕子, 粟津邦男: "オレイン酸コレステリルに対する赤外自由電子レーザーの分子振動励起効果", *レーザー研究*, **28** (2000) 695-700.
- 13) 柘原宏久, 炭山嘉伸, 渡辺 学, 中村光彦, 中村順哉, 田中英則, 寺田武史, 碓井貞仁, 会沢勝夫, 粟津邦男: "自由電子レーザーによる胆石破碎に関する基礎的検討—ビリルビン結石に関する破碎実験", *日本レーザー医学会誌*, **19** (1998) 9-16.
- 14) S. Ogino, K. Awazu and T. Tomimasu: "Effect of free electron laser (FEL) irradiation on tooth dentine," *Proceedings of Laser Applications in Medicine and Dentistry*, Vienna, Austria, Proc. SPIE, **2922** (1996) 184-192.
- 15) S. Ogino and K. Awazu: "The surface modification of tooth dentine with a free electron laser (FEL)," *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B*, **144** (1998) 236-239.
- 16) 田中幹朗, 加藤純二, 粟津邦男: "分子振動励起領域のレーザーによる象牙質の表面改質", *日本レーザー歯学会誌*, **11** (2000) 104-108.
- 17) C. A. Brau: "The Vanderbilt University Free-Electron Laser Center," *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A*, **318** (1992) 38-41.
- 18) 粟津邦男: "赤外レーザー光の医療最前線", *レーザー研究*, **28** (1999) 291-297.
- 19) M. Heya, Y. Fukami, H. Nagata, H. Nunoyama and K. Awazu: "Design of micropulse-picking system with acousto-optic modulators in mid-infrared region FEL," *Proc. SPIE's Photonics West LASE 2001*, San Jose, CA (2001) (in press).

(2001年5月19日受理)