

先端的分光内視鏡と光バイオプシー技術の開発

佐藤 英俊*1・田代 英夫*2・松浦 祐司*3・下瀬川 徹*4
浦 信夫*5・金井 源一*6

Development of Advanced Spectral Endoscope and Optical Biopsy Techniques

Hidetoshi SATO*1, Hideo TASHIRO*2, Yuji MATSUURA*3, Toru SHIMOSEGAWA*4, Nobuo URA*5
and Gen'ichi KANAI*6

Development of the optical biopsy system for experimental small animals is in progress. The system consists of a miniaturized gastro endoscope unit and advanced spectroscopic tools including miniaturized Raman probes. The endoscope is 2.5 mm in diameter and is equipped an imaging bundle fiber, illumination fibers, a channel and a mechanism to angle the probe head. The endoscope is connected to diffuse reflection absorption and fluorescent image measuring instruments. The head of the Raman probe comes out through the channel and it is possible to aim the probe to the target watching on the monitor. The endoscope was inserted into the anaesthetized healthy rat under the breathing support. It was successfully observed inside of the stomach of the living rat and measured Raman spectra. The present results demonstrate high potential of the system in the *in vivo* Raman study using the rat model.

Key words: optical biopsy, Raman spectroscopy, endoscope, *in vivo*, gastric cancer, noninvasive

近年、医療現場では負担がより少ない医療技術が注目されており、内視鏡や腹腔鏡を用いた治療には、より安全で高度な診断技術が求められている。国内の内視鏡メーカーは世界で高いシェアをもっており、使いやすく信頼性の高い製品を作る技術でも先んじている。これらは、内視鏡メーカーが内視鏡医とともに長年開発してきた貴重な財産であり、今後も内視鏡開発において必要不可欠な技術である。近年、光を用いた生体の非侵襲的分析法である光バイオプシーが注目を集め始めた¹⁾。光バイオプシーは光と物質の相互作用、すなわち光学をその基礎とし、光を用いるために生体への負担が少なく、あるがままの状態を分析することが可能である。光学の中でも特に分光光学は、古くからさまざまな物質の分析に使われているため、情報の蓄積

が豊富であるうえ、分析装置や解析技術の面でも熟成された技術である。医師の経験と知識に分光光学をアクセスさせ、より客観的な診断と情報伝達・蓄積を可能とすることが、医科学の発展に重要な貢献をもたらすと期待される。本稿では特に、筆者らが取り組む実験動物用の光バイオプシーシステム（図1）の開発と国内外の取り組み、ラマン分光分析、可視-近赤外拡散反射吸収および蛍光イメージング技術について紹介する。

1. 光バイオプシー

光バイオプシー技術は、光学技術を用いて無・小侵襲的に医学的に価値のある生体情報を得る技術の総称である。光CTによる脳活動の測定や、OCT (optical coherence

*1 理化学研究所光バイオプシー開発研究ユニット (〒351-0198 和光市広沢2-1) E-mail: hidesato@riken.jp

*2 理化学研究所田代分子計測工学研究室 (〒351-0198 和光市広沢2-1)

*3 東北大学大学院電気通信工学専攻 (〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉04)

*4 東北大学大学院医学系研究科 (〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1)

*5 (株)相馬光学 (〒190-0182 東京都西多摩郡日の出町平井23-6)

*6 (株)町田製作所 (〒113-0021 東京都文京区本駒込6-13-8)

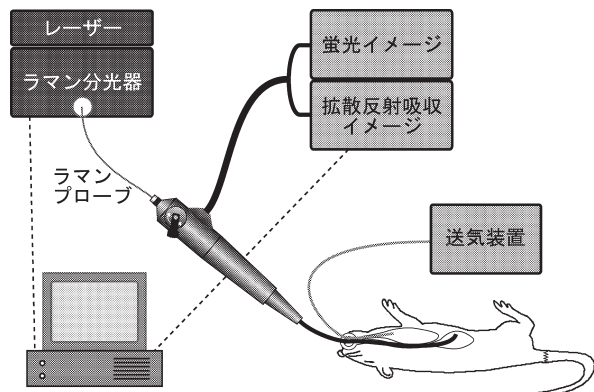


図1 実験動物用の光バイオブシーシステムの構成図。

tomography) による眼球の測定なども、体の表面から内部情報を取り出す光バイオブシー技術である。しかし、光（ここでは紫外線 (200 nm) からテラヘルツ光 (~数 mm) までを意味する) は X 線、磁気、放射線等に比較して、生体内の光散乱・吸収により到達距離が小さいため、体表からアクセスできる範囲が限られている。この問題を解決するため、生体深部へアクセス可能な分光内視鏡装置の開発を進めている。臨床応用を目指した装置の開発では、常に「安全性」という大きな壁がある。通常光源による可視～近赤外光の生体内照射については、安全性へのコンセンサスができていたために問題は少ない。一方、蛍光分光用紫外光源やラマン分光用レーザー光源の体内での使用については安全基準がなく、動物での安全性の検証が必要である。

2. 拡散反射吸収・蛍光内視鏡

原理的に、既存の光学デバイスを用いて内視鏡への搭載が可能な分光分析技術は、可視・近赤外吸収および蛍光分光とラマン分光法だけである。ラマン分光法はイメージ測定への拡張が難しい。可視・近赤外吸収と蛍光分光は照射光強度が比較的少なくてすむので、高感度なイメージ CCD を用いればイメージ測定が可能である。さて、ヒトの目は赤 (R)、緑 (G)、青 (B) の 3 色を用いてカラー画像を得ており、これはイメージが 3 波長のスペクトルをもっていることである。従来の技術でも、診断に重要なカラー画像の色調は構成色素分子の存在比率を反映しているが、3 色のスペクトルからは、原理的に 3 種以上の構成要素・分子を同定して定量することはできない。したがって、分析できる要素の数を増やすためには、検出波長の増加と測定波長範囲の拡大が必要である。もちろん、検出波長や測定領域をむやみに増やしても、検出できる要素数には限界がある。また、検出波長を増やすと互によく似た画像

がたくさん測定されることになり、わずかの差から有用な情報を抽出する技術として、統計的解析の一種であるケモメトリックスを用いる必要もある。Gebhart と Mahadevan-Jansen は、液晶チューナブルフィルターを用いた拡散反射吸収イメージ (400~720 nm; サンプル間隔 5 nm) と蛍光イメージ (励起波長 365 nm) を用いて、脳腫瘍摘出手術中に切除範囲を画面上で指定し、過剰な切除と取り残しを防止する装置を開発している²⁾。可視光の波長領域でも、スペクトル情報を的確に処理することにより、目視を越えた情報が得られることを示している。

生体の吸収と蛍光スペクトルは、それぞれヘモグロビンとチトクローム、NADH とコラーゲン組成等、生体の代謝にかかわる重要な情報を含むことが知られているが³⁾、分光イメージの重要性はそれだけではない。形態と色調をベースとした医師の知識をスペクトル情報へ結合することができて、はじめて臨床的に有用な診断技術となりうる。一方、スペクトル情報は、ラマン分光分析で得られる局所的な分子レベルの情報と結合させることが可能であるため、分光イメージを介してすべての定量的な情報を結合することができる。形態と色調に知識と経験を照らし合わせて、より多くの情報を読み取ることができるのが優秀な医師であるが、知識と経験の伝達は容易でない。医療ミスを恐れるがゆえに、経験を積みにくくなる恐れもある。光バイオブシー技術の用途として、色調や形態を客観的に定量的に記録し蓄積することも重要である。

図 2 に、マウス小腸がんと正常小腸の切片の自家蛍光イメージを示す。250~400 nm の励起波長を用い、約 10 nm のスペクトル幅をもつ 500 nm のフィルターを用いて検出している。正常部位にも光る部分と光らない部分があり、単一励起波長ではがんと正常組織の区別はつかない。しかし、励起プロファイル进行分析すると、がんと正常部位を区別できる。従来の蛍光内視鏡測定では多くの場合、複数の励起波長を用いることはなく、図 2 のような場合は正常組織も異常組織も光ると認識されてしまう。また、2 つの励起波長 350 と 400 nm を用いて蛍光測定をしたとしても、両者の差は小さいので、目視ではなく画像を記録して解析しなければがんの検出に用いることはできない。

3. ラマン分光分析技術

ラマン分光学は、古くから生体応用が期待されている分析技術である。波長 λ のレーザーを試料に照射すると、レーザーと異なる波長 ($\lambda \pm \delta\lambda$) をもつラマン散乱光が発生する。 $\delta\lambda$ は励起波長によらないため、紫外から近赤外域の励起波長が試料や装置の特性に合わせて自由に選択

できる。ラマン分光は色がない分子に対しても応用できるため、吸収や蛍光分光で分析できない分子の検出も可能である。試料の前処理も必要なく、励起レーザー光を絞込みすることによって、局所的な情報を得ることが可能である。一方、ラマン分光法には欠点もある。よく知られているのは、強い蛍光との競争により微弱なラマン信号が検出できなくなることである。蛍光を回避するために、生体物質の蛍光が少なくなる近赤外域の励起光を用いる NIR-ラマン分光法が現在の主流となっている。しかし、肝臓など組織によっては、近赤外の励起光でも回避できない蛍光を出すため、新たな蛍光除去技術の開発が求められている⁴⁾。ラマン散乱光の弱さも短所のひとつであり、この問題は生体への安全性と結びついている。検出感度を上げるためには励起光強度を上げればよいが、あまり上げすぎると試料が焼けることがある。近赤外ラマン分光の生体応用の報告を調べると、一般的に用いられているレーザー強度は100 mW程度であるが、組織の温度上昇は焦点の大きさに左右されるため、安全性について一概には結論できない。Hakaらは最近、*in vivo* ラマン分光分析をはじめて手術中の乳がん診断に応用したことを報告している⁵⁾。彼らは、ラマンプローブを使って乳房の部分切除術中に患部の測定を行い、腫瘍部位を検出して切除範囲の探査が可能であることを示唆した。これまで *in vitro* の研究が数多く発表されてきたが、この報告が示すように、ラマン分光分析はようやく実用的な臨床診断技術として成果を上げつつある。ラマン分光分析の生体応用にはラマンプローブの登場が大きな役割を果たしているが、この例は手術中に露出した組織の測定であり、体内で成果を上げるためには内視鏡とカップリングしたツールの開発が必要である。

3.1 ラマン分光測定における蛍光除去技術

励起波長を長くすればするほど、生体が発する蛍光は小さくなる。しかし、CCD 検出器を用いる近赤外ラマン分光法では、CCD の感度が1000 nm 付近で急速に低下するため、1800 cm^{-1} までのラマンスペクトルを測定しようとするると850 nm が励起波長の限界である。蛍光とラマンは発生機構が異なるため、ラマン散乱光だけが励起波長のわずかな変化を敏感に反映する。Stellman と Bucholtz は、アルゴンレーザーの異なる輝線を用いて AOTF により波長を切り替え、両者で得られるスペクトルの差分を用いて蛍光を除去する分光法について報告している⁶⁾。Zhao らは、同様の手法で得られる差分型スペクトルを通常のスเปクトルに変換する手法を開発した⁷⁾。筆者らは、定量分析に注目し、安定な無背景放射電子制御チタンサファイアレーザー (BF-ETL) と、光ファイバーを束ねたファイバー

励起波長

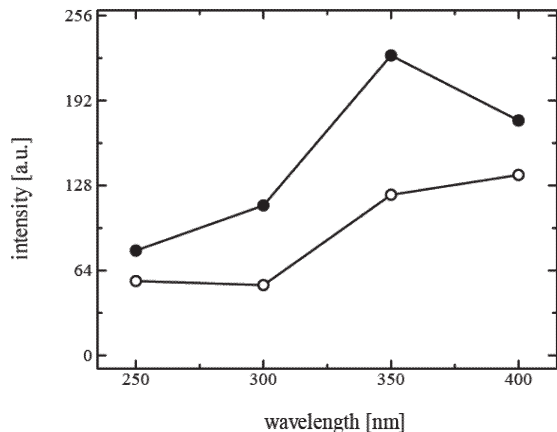
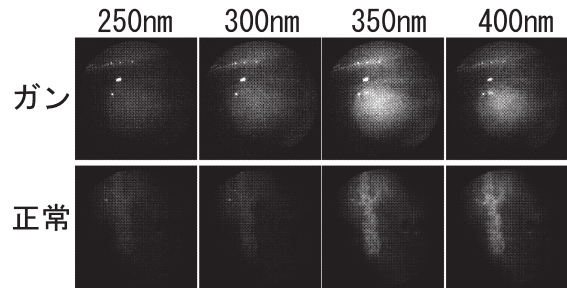


図2 マウス小腸がん組織と正常組織の蛍光励起プロファイル (検出波長500 nm) と組織中心部の蛍光励起プロファイル。●: 小腸がん, ○: 正常組織。イメージ上列, 球形に見えるのががん組織。イメージ下列, 正常組織内でも明るく光る場所と光らない場所がある。

プローブおよびケモメトリックスを用い、強い蛍光を発する試料中のタンパク質濃度を定量することに成功している。図3 A に、任意量の蛍光色素を添加したウシ血清アルブミン (BSA) 水溶液 (濃度: 0~100 mg/ml; ポリエチレングリコール入り: 20% v/v) のラマンスペクトルを示す。強い蛍光バックグラウンドのため、ラマンバンドはほとんど認識できない。次に、分光器を動かさずに励起波長だけを3 nm シフトして同一試料のスペクトルを測定し、図3 A のスペクトルとの差分をとったもの (濃度: 50 mg/ml) を図3 B に示す。蛍光のバックグラウンドはきれいになり、ポリエチレングリコールと BSA の微分型ラマンバンドが観測される。最小二乗回帰分析 (PLSR) で分析し、第1主成分だけで検量モデルを作成した結果、0.997 の相関係数をもつ検量線が得られた。第1主成分だけのモデルで高い相関係数が得られたことは、スペクトル強度の変化が高い直線性をもっていることを示唆している。ポリエチレングリコールのバンドを除いたタンパク質バンド強度は、蛍光バックグラウンド強度の約200分の1であった。

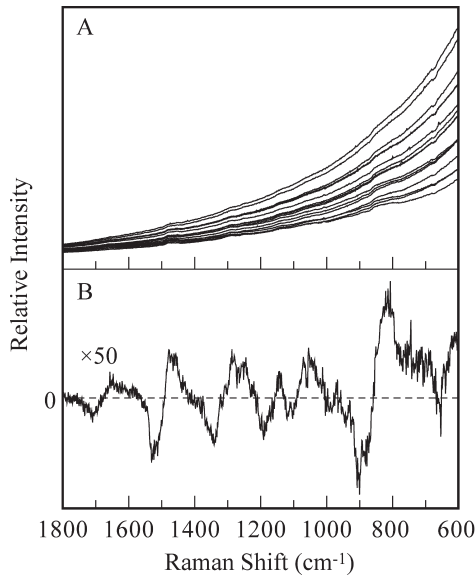


図3 任意量の蛍光色素を添加したタンパク質水溶液（濃度：0～100 mg/ml；ポリエチレングリコール添加：20% v/v）のラマンスペクトル。励起波長 750 nm で測定したラマンスペクトル (A) と、励起波長 747 と 750 nm で測定した同一試料（濃度：50 mg/ml）ラマンスペクトルの差スペクトル (B)。スペクトル (B) は強度を 50 倍にして表示。

3.2 生体測定用小型ラマンプローブ

ラマン分光学を生体中で応用するためには、生体中に挿入できる小型のプローブが必要である。筆者らは、マイクロラマンプローブと中空ファイバースペクトルを開発した^{8,9}。前者は光ファイバーを用いており、フレキシビリティが高く曲げ損失がほとんどない。しかし、製作には高い技術と費用が必要で、特定波長のフィルターを用いるため励起波長ごとに専用のプローブが必要である。後者は中空ファイバーを用いており、どの励起波長を用いてもラマンノイズの発生が非常に小さい。また、伝送効率の曲げ損失が比較的大きいため、少ない曲げですむ計測で威力を発揮する。

3.2.1 光ファイバースペクトル

内視鏡に应用できそうなファイバースペクトルは、1999年に Shim らが外径 2 mm のものをはじめて開発に成功した¹⁰。2004年には Motz らが、先端にボールレンズをつけた外径 2 mm のファイバースペクトルを開発している¹¹。筆者らは、冠動脈の動脈硬化症の診断を目指して外径 650 μm のマイクロラマンプローブ（図 4）の開発に成功した⁸。光ファイバーには純粋石英ファイバーを材料とし、特注したバンドパス (BP) フィルターとロングパス (LP) フィルターを小さく削り出してプローブ先端部に設置した。BP フィルターは、チューブ内から支えて光ファイバーとの間に空間を設け、レーザーに

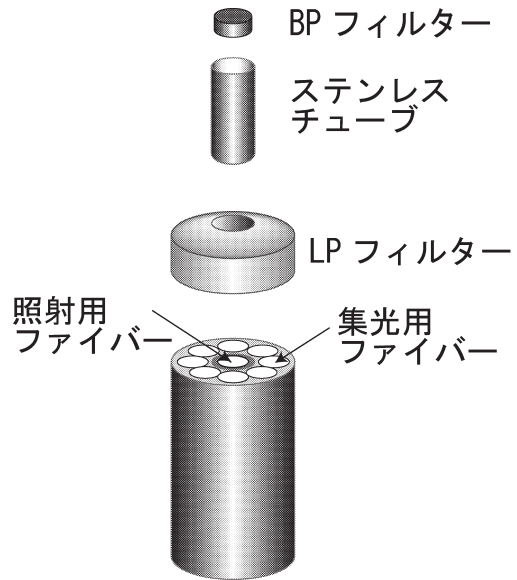


図4 マイクロラマンプローブの構造。

よる接着剤の焼き付きを防止している。また、チューブは、照射と検出ファイバー間のクロストークを防止するためにも必要である。光ファイバー先端部へのフィルターの蒸着も試みたが、均質な膜が形成されないことや、端面周囲でのチッピング（欠け）が発生し、十分な品質が得られなかった。図 5 に、先端部フィルターなし (a)、および照射・検出両ファイバー先端部にそれぞれ BP および LP フィルターを設置 (b) したファイバースペクトルで測定した、炭酸カルシウムのラマンスペクトルを示す。1081 と 706 cm^{-1} のバンドが炭酸カルシウムのバンドである。798, 595, 481, 448 cm^{-1} のバンドは SiO (シリカ) に帰属される。生体のラマンスペクトル強度は炭酸カルシウムよりさらに 1～2 桁小さいことを考えると、生体応用にはフィルターの設置が必須である。

3.2.2 ボールレンズ付き中空ファイバースペクトル

照射と検出を 1 本のファイバーで行うことができれば、ラマンプローブのさらなる細径化が可能である。筆者らは、新たに中空ファイバーを利用したラマンプローブを開発した⁹。ラマンプローブに用いた中空ファイバーは、外部をポリイミドで保護された石英ガラスチューブの内面に銀がコーティングされたもので、誘電体膜はコーティングされていない¹²。文字通りコアが空気なので、酸素等の気体分子の鋭いバンド以外ラマンノイズの発生がなく、フィルターも不要である。図 5 (c) に、中空ファイバーで測定した炭酸カルシウムのラマンスペクトルを示す。マイクロラマンプローブで測定したラマンスペクトル（図 5 (b)）に比較すると、706 cm^{-1} のバンド強度が強く観測されて

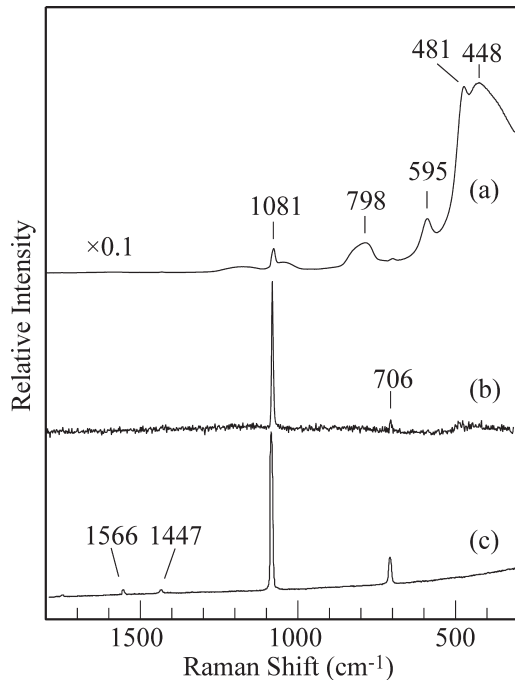


図5 ラマンプローブで測定した炭酸カルシウムのラマンスペクトル。フィルターなし (a), フィルターあり (b) のマイクロラマンプローブ, および中空ファイバーラマンプローブ (c) で測定。

いる。これは、マイクロラマンプローブでは、スペクトルの低波数側が LP フィルターによって削られてしまうからである。1447 cm^{-1} のバンドは炭酸カルシウムに帰属できる。1566 cm^{-1} のバンドは酸素に帰属される。低波数側にベースラインの上昇が観測されるが、これはポリイミドの蛍光で、中空ファイバーの銀コーティングが非常に薄いため観測される。現在、銀コーティングの膜厚を調整して、ベースラインの上昇がない中空ファイバーも誕生している。

中空ファイバーは、そのままでは NA が光ファイバーの 10 分の 1 以下でラマン散乱光の集光能力が小さいが、図 6 に示すように先端部でボールレンズを用いると、高い集光力が得られる。NA の小ささが幸いして、一種の共焦点光学系を構成するため焦点が小さくなり、かつ焦点で発生するラマン散乱光を同軸で検出するため高い集光効率が得られる。内径 300 μm の中空ファイバーに BK7 製のボールレンズを用いると、深さ方向で約 70 μm の分解能が実現できた。図 7 に、ボールレンズ中空ファイバーラマン (BLHR) プローブで測定した指の皮膚のラマンスペクトルを示す。励起光は、波長 785 nm でプローブ端での出力約 25 mW, 分光器のスペクトル分解能は約 10 cm^{-1} であった。スペクトル (a) は露光時間 10 秒で測定しており、1654, 1454, 1321, 1005 cm^{-1} にそれぞれアミド I, CH,

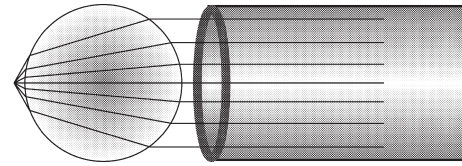


図6 ボールレンズを取り付けた中空ファイバーラマンプローブの光路図。中空ファイバーは端面に対してほぼ直角に入射する光だけを伝送するため 1 か所に焦点を結ぶ。

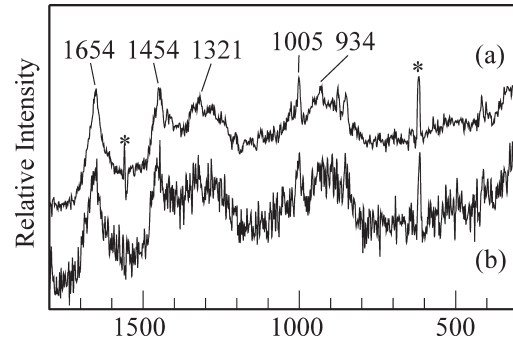


図7 BLHR プローブで測定した皮膚のラマンスペクトル。(a) 露光時間 10 秒, (b) 露光時間 1 秒。(*) 空気成分によるバンド。

アミド III, フェニルアラニンによるバンドが観測されている。これらのバンドは、露光時間 1 秒で測定したスペクトル (b) でも十分に観測でき、BLHR プローブの高い集光能力を示している。

4. 内視鏡によるラット胃内のラマン測定

Boere らは、ラット食道がん (パレットがん) モデルで光ファイバーラマンプローブでの検出を目指した、*ex vivo* での予備実験結果について報告している¹³⁾。パレットがんは上皮がん、組織の表層に発生する。彼らは、ラマンプローブの先端部にフッ化カルシウム製のスパーサーを入れて焦点を調整し、組織表面の選択的な測定を試みている。筆者らは、(株)町田製作所と協力してラット用内視鏡を開発した。先端部の外径は 2.5 mm で、 ± 120 度まで先端部の角度を調整できる。内径 0.9 mm のチャンネルは後部の鉗子口とほぼ一直線につながっており、中空ファイバーラマンプローブと蛍光照明用の石英ファイバーが挿入される。先端部に近い鉗子口には、水流ポンプが接続され、計測サイトの洗浄が可能である。消化器上部、下部どちらにも利用できる。まだ開発途中であり、拡散反射吸収・蛍光イメージとの接続は完成していない。図 8 は、健康ラット食道 (A), 前胃 (B), 腺胃 (C) の内視鏡観察像である。ラットには前胃があることがヒトとは異なる。食道と前胃には血

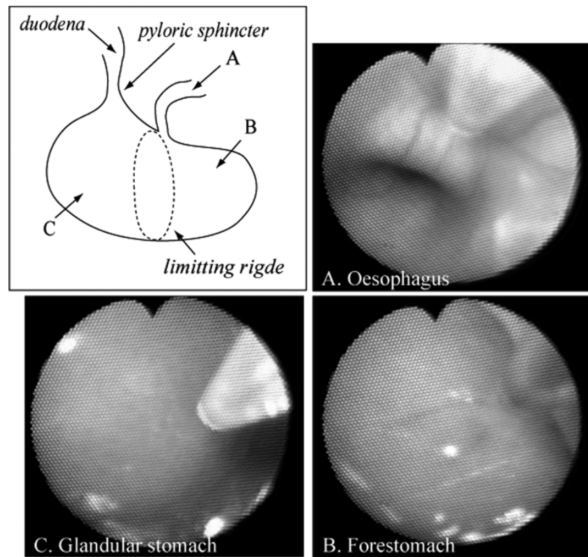


図8 内視鏡で観測したラット体内の画像。A：食道，B：前胃，C：腺胃。各図で右上部に見えるのはラマンプローブの先端。(巻頭カラー口絵参照)

管が観察できるのに対し，前胃は全体的に均質に見える。右上部にラマンプローブの先端が見えており，モニター上で確認しながら測定位置を選択することができる。図9に，前胃(a)，前胃の別の場所(b)，腺胃(c)のラマンスペクトルを示す。スペクトル(a)に観測される1658，1457，1317，1005 cm^{-1} のバンドは，それぞれタンパク質組織のアミド I，CH 偏角，アミド III，フェニルアラニンのフェニル基のバンドに帰属できる。スペクトル(b)は同じ前胃のラマンスペクトルであるが，脂質のバンドの寄与が大きい。1754，1663，1444，1306 cm^{-1} のバンドはそれぞれ，エステル C=O，C=C，CH 偏角，C-C のバンドに帰属される。腺胃のスペクトルであるスペクトル(c)も，脂質のバンドの寄与が大きい。画像で見ると，前胃の組成は均質であるように見え，腺胃も筋組織によく似た色をしている。目視とラマン測定結果の違いは，ラマン測定が胃壁外面に接する組織の情報を取得していることを示唆している。これは，内視鏡で肉眼的に観測できない組織の分子組成や表層下の生体組織に関する情報であり，ラマン分光測定が通常の内視鏡のイメージに多くの情報を付加できることを示している。

内視鏡技術は光学技術であるが，同様に光を用いる分光分析技術との融合はあまり進んでいない。その理由には，臨床診断ツールであるため安全性の面での不確定要素を看過できないこと，また，医師の知識や経験と光学測定情報を融合する方法が曖昧であることが考えられる。筆者ら

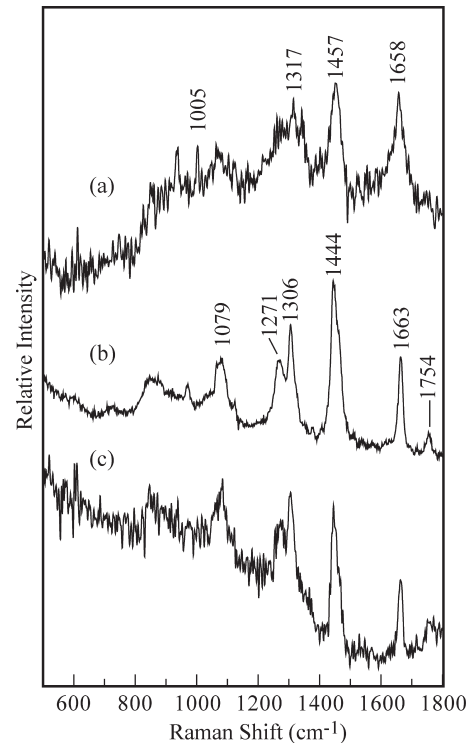


図9 ラット胃のラマンスペクトル。(a) 前胃，(b) 前胃の別の場所，(c) 腺胃。

は，その解決法として，動物実験の利用と統計解析によるスペクトル情報の画像化を提案し，装置の開発を進めている。小さく作ることが難関ではあるが，小型化された装置は将来内視鏡のターゲットを拡大することにつながる。現在，開発を続けながら胃がんラットモデルの測定を開始しており，測定データも順次蓄積される予定である。動物実験の利点は，先端的な治療薬・技術の検証に利用できることにもある。

この開発は独立行政法人科学技術振興機構の先端計測分析技術・機器開発事業による成果である。本稿で紹介した成果を上げるため貢献してくださった，開発事業参加者の皆様に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 晝馬日出男：“医療における光の可能性”，*Gastroenterol. Endosc.*, **47** (Suppl. 2) (2005) 1764.
- 2) S. C. Gebhart and Mahadevan-Jansen: “Brain tumor demarcation with liquid-crystal tunable filter spectral imaging,” *Proc. SPIE*, **6080** (2006) 60800I-1.
- 3) R. S. Dacosta, B. Wilson and N. Marcon: “New optical technologies for earlier endoscopic diagnosis of pre-malignant gastrointestinal lesions,” *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **17** (Suppl.) (2002) S85-S104.
- 4) 佐藤英俊，小町祐一，朝倉 徹，下瀬川徹，會沢勝夫，田代英夫：“動脈硬化症診断のための分光分析技術”，*日本レーザ*

- 医学会誌, **25** (2004) 93-100.
- 5) A. S. Haka, Z. Volynskaya, J. A. Gardecki, J. Nazemi, J. Lyons, D. Hicks, M. Fitzmaurice, R. R. Dasari, J. P. Crowe and M. S. Feld: "In vivo margin assessment during partial mastectomy breast surgery using Raman spectroscopy," *Cancer Res.*, **66** (2006) 3317-3322.
 - 6) C. M. Stellman and F. Bucholtz: "Suppression of fluorescence interference via wavelength shift-keyed Raman spectroscopy using an argon ion laser and acousto-optic tunable filter," *Spectrochim. Acta Part A*, **54** (1998) 1041-1047.
 - 7) J. Zhao, M. M. Carraba and F. S. Allen: "Automated fluorescence rejection using shifted excitation Raman difference spectroscopy," *Appl. Spectrosc.*, **56** (2002) 834-845.
 - 8) Y. Komachi, H. Sato, K. Aizawa and H. Tashiro: "Micro-optical fiber probe for use in an intravascular Raman endoscope," *Appl. Opt.*, **44** (2005) 4722-4732.
 - 9) Y. Komachi, H. Sato, Y. Matsuura, M. Miyagi and H. Tashiro: "Raman probe using a single hollow waveguide," *Opt. Lett.*, **30** (2005) 2942-2944.
 - 10) M. G. Shim, B. C. Wilson, E. Marple and M. Wach: "A study of fiber-optic probes for *in vivo* medical Raman spectroscopy," *Appl. Spectrosc.*, **53** (1999) 619-627.
 - 11) J. T. Motz, M. Hunter, L. H. Galindo, J. A. Gardecki, J. R. Kramer, R. R. Dasari and M. S. Feld: "Optical fiber probe for biomedical Raman spectroscopy," *Appl. Opt.*, **43** (2004) 542-554.
 - 12) Y. Abe, Y. Matsuura, Y.-W. Shi, Y. Wang, H. Uyama and M. Miyagi: "Polymer-coated hollow fiber for CO₂ laser delivery," *Opt. Lett.*, **23** (1998) 89-90.
 - 13) I. A. Boere, T. C. Bakker Schut, J. van den Boogert, R. W. F. de Bruin and G. J. Puppels: "Use of fibre optic probes for detection of Barrett's epithelium in the rat oesophagus by Raman spectroscopy," *Vib. Spectrosc.*, **32** (2003) 47-55.

(2006年6月12日受理)