HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	光診断学：分子から生体まで
Author(s)	田村, 守
Citation	電子科学研究, 5, 77-78
Issue Date	1998-01
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/24417
Type	departmental bulletin paper
File Information	5_P77-78.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

光診断学ー分子から生体まで

超分子分光研究分野　田村　守

近赤外分光法を中心として、生体の生理機能、特に脳機能解明のいくつかの例と、散乱系における光の挙動の研究を示した。時間分解計測法及び光ＣＴの現状を紹介し、今後蛍光相関法等による単一分子検出、単一分子診断の生体への応用の可能性を示した。今後の医用光学の展望を行った。

1　はじめに

近年レーザーを中心とした種々の光学技術を医学・生物学へ応用する試みは多大の興味を持たれ、特に近赤外光を利用した生体組織の酸素モニターの臨床応用の成功とその実用化は新しく光を用いた医療診断—Optical Diagnosis—の可能性を拓いたといえる。この光診断法は生体組織特有の種々の光学パラメーターを計測することで、生理的、生化学的状態の把握、あるいは病態の検出を行うものである。以下ではこの光診断のいくつかのトピックスとこの技術の基本をなしている不均一散乱系での光の振る舞いをまとめてみる。

2　近赤外光を中心とした不均一散乱系での巨視的及び微視的ベールランバート則

一般に生体組織に代表される不均一散乱系では入射光強度と拡散反射あるいは拡散透過光強度との関係は波長 λ の光に対して以下のようにベールランバート則で近似される。

$$\log\{I_0(\lambda)/I(\lambda)\} = \sum \varepsilon_i(\lambda)\cdot C_i\cdot\beta(\lambda)\cdot D + S(\lambda) \quad (1)$$

ここで $I_0(\lambda)$、$I(\lambda)$ は入射、及び拡散透過（反射）光強度、$\varepsilon_i(\lambda)$、$C_i(\lambda)$ は i 番目の吸収成分のモル吸収係数、モル濃度、D は測定試料の物理的厚さ、$\beta(\lambda)$ は見かけの光路長の補正項、$S(\lambda)$ は散乱のみの光の減衰項である。従って $\beta(\lambda)\cdot D$ が真の光路長（pathlength）である。式(1)は実際の生体試料で成立することは確認されている。$\beta(\lambda)\cdot D$ は以下に述べる時間分解計測法で実測できる。

通常の生体では近赤外領域の光の吸収物質は血液である。この場合、式(1)は酸素化ヘモグロビン（HbO_2）と脱酸素化ヘモグロビン（Hb）の２つの成分であり、

$$\begin{aligned}\mathrm{Abs} &= \log\{I_0/I\}\\ &= k_1[HbO_2] + k_2[Hb] + S \end{aligned} \quad (2)$$

で実験的に k_1、k_2、S を求めることにより、$[HbO_2]$、[Hb]の変化を吸光度変化から求められる。この原理では絶対値は求まらないが相対変化を与えるため、脳機能計測等に広く応用されている。

3　時間分解計測法による絶対値測定

従来の連続光を用いた計測法では生体内部を多重散乱してきた光子の光路長が決定できないため、ひとつの検出点の情報からは吸光度変化しか求められない。これに対しピコ秒領域の時間分解計測からこの絶対値が求め得る。

散乱系における微視的なベールランバート則は

$$f(l) = f_0(l)\cdot 10^{-\varepsilon C l} \quad (3)$$

と書ける。ここで $f(l)$、$f_0(l)$ は吸収が存在する時及び存在しない時の分布関数、l は個々の光子の光路長、ε は吸光係数である。式(3)は時間測定では光子の飛行時間、t と $l = vt$（v:その系での光速度）でtime-of-flightから求められる。従って、

$$f(t) = f_0(t)\cdot 10^{-\varepsilon C v t} \quad (4)$$

となる。2つの異なる波長（λ_1、λ_2）に対して近赤外領域において、

$$f_0^{\lambda_1}(t) \doteqdot f_0^{\lambda_2}(t) \tag{5}$$

が成立するような近い波長を選ぶと（通常 10 nm 前後）

$$\begin{aligned} \mathrm{Abs}_{\lambda_2-\lambda_1}(t) &= \log\left\{f^{\lambda_1}(t)/f^{\lambda_2}(t)\right\} \\ &= (\varepsilon_2-\varepsilon_1)Cvt \end{aligned} \tag{6}$$

と書け、$f_0(t)$（吸収のない時の散乱分布関数）を消去できる。式(6)は、

$$\begin{aligned} \Delta\mathrm{Abs} &= \mathrm{Abs}_{\lambda_1-\lambda_2}(t)/vt \\ &= (\varepsilon_2-\varepsilon_1)C \end{aligned} \tag{7}$$

となり、この波長（λ_1、λ_2）の時間応答曲線の傾き（言い換えると単位の時間すなわち単位の長さに対する吸光度）が求まる。この手法を用いて人の腕やブタ頭部での HbO_2、Hb、酸素飽和度の絶対値が求められた。

4　光による医用診断

式(3)は散乱系において吸収と散乱は独立事象であることを意味する。この独立性は、今後、吸収測定以外に蛍光やリン光の測定、また、散乱係数の測定に有用である。蛍光の測定として自家蛍光を利用したり、最近では“光造影剤”の開発も試みられている。散乱係数、μ's は細胞の状態で大きく変わることが予測されており、今後の幅広い応用が期待される。

5　生きた生体での分子診断

蛍光相関分光法（FCS）は数 $\mu\ell$ の volume で数個の分子を検出し得る。この手法は細胞（～数 μm の大きさ）の中の局所の特定の物質の同定やその運動を追跡できる可能性を持つ。今後、この分子レベルの光診断を実際の生きた生体の細胞レベルに応用する新しい試みを次の目標としたい。最終的に巨視的な人体から細胞内の1分子検出まで行い、新しい研究分野－医用光学の開拓を目指す。