



研究ノート

## 近赤外光による生理機能の画像化

永井克也\*, 鏡連太郎  
磯島康史, 中川八郎

### 1. はじめに

筆者らは生体リズムの体内時計機構について検討している過程で、脳内局所の神経活動を無侵襲的にしかもリアルタイムで測定したいという切なる望みを抱いていた。その試みの端緒として340~360nmの波長の励起光によって凍結脳切片から得られる主にNADHによる蛍光を写真にとり、局所の神経活動の変化を計測する方法を検討した<sup>1)</sup>。脳は通常グルコースのみをエネルギー源として利用するので、解糖によって生じたNADHを測定することによって、局所のエネルギー消費の変化、即ち脳の活動の変化を捕捉しようとしたのである。しかし、この方法では無侵襲的計測が行えない。ところで、この時の共同研究者である北海道大学応用電気研究所の田村守教授は以前から近赤外光が生体組織を透過することに着目して、生理機能解析に利用出来ないかと考えていた<sup>2)</sup>。そこで、その考えを基に田村教授と筆者らは島津製作所の協力で近赤外線CT装置の開発に取り掛った。幸いにも、昭和62年度に文部省から本CT装置の予算が認められたので、大阪大学蛋白質研究所に本装置を設置することが出来た<sup>3)</sup>。その後この装置を改良すると共に、動物実験の条件を検討していたが、最近、このCT装置でラット脳の画像を得ることに成功した<sup>4)</sup>。そこで、本稿では近赤外線CT装置による生理機能の画像化についての筆者らの知見について述べたい。

### 2. 近赤外光の特徴

近赤外光とは一般に700~3,000nmの波長の光を言うが、このあたりの光は生体の透過性が良く、400nm辺りの光では、2mm位の厚さの筋肉しか透過し得ないのに対して、1,000nm辺りの光は20~30cmの厚さの生体組織を通過出来るといわれる。このことは光が生体を通する時の内部散乱が波長が長い程少ないことによる(散乱は波長の逆数の6乗に比例する)。これに対して、生体内のヘモグロビン、ミオグロビンやシトクローム酸化酵素はこの付近の波長にその吸収帯が存在する。一方、水もこの付近に吸収帯を持つ。水の吸収は700nmや900nmではごく弱いですが、1,200nmを越えると漸次吸収が強くなる。そのため、水分含量の極めて大きい生体に存在する物質の吸収を測定するためには700~1,200nmの近赤外光を使用する必要がある。この範囲での近赤外領域に吸収帯を持つ生体物質はヘム蛋白質と銅蛋白質であるが、通常の測定対象はヘモグロビン、ミオグロビン及びシトクローム酸化酵素aa<sub>3</sub>だけと考えられる。700~1,200nmの波長の近赤外領域でのヘモグロビン及びミオグロビンの吸収は殆ど差異がなく、酸素化型(即ちoxyhemoglobinとoxymyoglobin)では900~1,000nm付近に幅広い吸収帯をもつものに対して、脱酸素化型(即ちdeoxyhemoglobinとdeoxmyoglobin)では酸素化型より吸収が弱く、810nm付近を等吸収点としてこれより低い波長では酸素化型より高く、これより高い波長では逆に酸素化型より低い吸収を示す<sup>2)</sup>。しかもこの領域での吸光係数は可視光(500~700nm)のその百分の一以下であるので、近赤外光は透過性が良いことになる。一方、シトクローム酸化酵素aa<sub>3</sub>の銅は酸化型(Cu<sup>2+</sup>)の場合近赤外領域では



\*Katsuya NAGAI  
1943年2月10日生  
昭和47年大阪大学大学院医学研究科修了  
現在、大阪大学蛋白質研究所、蛋白質代謝部門、助教授、医学博士、生化学・神経  
TEL 06-877-5111(内線3883)

830nm に吸収極大を持つ吸収を示すが、銅が還元 ( $\text{Cu}^+$ ) されると吸収がなくなる<sup>2)</sup>。従って、ヘモグロビンとミオグロビンの近赤外領域での吸収量やその変化を測定することによって生体の血液(血流)量や酸素濃度などを測定することが出来る。また、シトクローム酸化酵素  $\text{aa}_3$  の還元は仕事量の増加に伴う呼吸速度の上昇に対応すると考えられる<sup>5)</sup>ので、シトクローム酸化酵素  $\text{aa}_3$  の近赤外領域での吸収を測定することによって細胞の活動状態の変化による呼吸速度の変化を測定することが出来る。以上の事実から近赤外光を用いて生体の生理機能は無侵襲的に解析することが出来ることとなる。そこで、筆者らはX線CTのX線を半導体レーザーによる近赤外線に、X線のディテクターを光電子増倍管に、それぞれ、取り替えた近赤外線CT装置を作製した<sup>3)</sup>。

### 3. 近赤外線CT装置による生理機能の画像化

麻酔したラットの気管にカニューレを挿入し、人工呼吸下で吸気中の酸素濃度を低下させていき頭部での近赤外光の吸収を測定すると 805 nm 以下の波長ではその吸収が増加していき 760nm 付近に吸収極大を持つが、805nm 以上の波長ではその吸収が減少する<sup>2)</sup>。この様な吸収の変化の大部分は頭部の血液内の酸素分圧の変化を反映したヘモグロビンの酸素化及び脱酸素化の変化によって引き起こされている。従って、805nm に存在する等吸収点の前後の波長での吸光度と 805nm での吸光度との差は頭部では主にヘモグロビンの酸素化の程度を表し、805nm での吸光度は頭部のヘモグロビン量(血液量)を表すと考えられた。しかしながら、先に述べたごとく生体に存在するシトクローム酸化酵素  $\text{aa}_3$  の銅の酸化型の吸収帯がこの付近に 830nm に吸収極大を持つことから、シトクローム酸化酵素  $\text{aa}_3$  の酸化の程度によってはこの付近の波長で吸収が変化することも考慮に入れる必要があることが分かった。そこで3波長以上の吸光度を測定し、それぞれの変化を計算しなければならない。現在入手し得るレーザー光源や光電子増倍管などの条件を考慮して、大阪大学蛋白質研究所に設置されている近赤外線CT

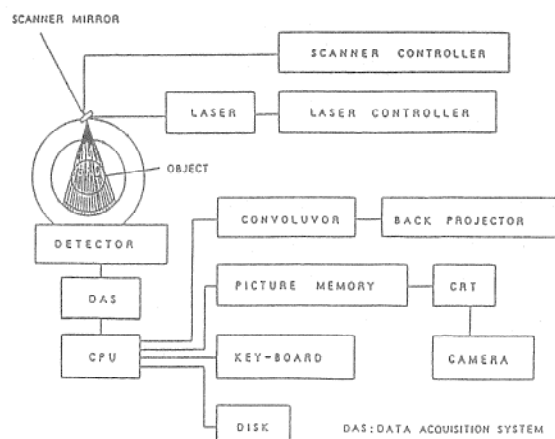


図1 近赤外線CT装置のブロックダイアグラム

装置には 780nm, 805nm と 830nm の波長の光を出す3本の半導体レーザーを使用している。図1は本装置のブロックダイアグラムを示す。半導体レーザーの光源からの光をコリメートし、鏡によって扇状に走査する。検出器には25本

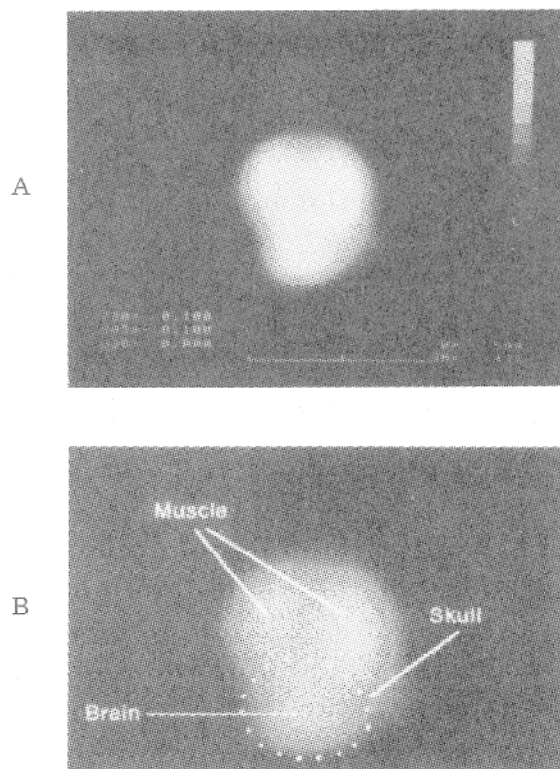


図2 ラット脳の前頭断面の近赤外線CT画像  
脳を含む頭部へ血液を供給する4つの血管を結紮した後、それ以外の部分の血液をヘモグロビンを含まない代用血しょう(FC-43)で置換した時の近赤外光の780nmと805nmでの吸収の差画像(A)とその説明図(B)を示す。

の光電子増倍管を用いており、幅2.7mmの光ファイバーが25本のそれぞれの光電子増倍管からの光を導いている。ガントリー一周(360度)にわたり約10分間で6度毎の60点での測定が出来る。このデータをもとにして3分間で一画像を作成することが可能である。データ処理は島津製作所製のX線CTシステム(SCT-2000T-20)に使用されているバックプロジェクション法に基づいて行われている。この装置を用いて麻酔下のラット頭部の脳を描出することが出来た。図2がその結果である。この図では頭部に血液を供給する4つの動脈を結紮し、それ以外の部分の血液をヘモグロビンを含まない代用血しょう(FC-43)と置換した時の780nmと805nmの吸収の差画像(A)を示す。低酸素状態にある残留血液の存在により脳及び頭部の筋肉が描出されている。図2Bは図2Aの画像を説明する。Aの画像にあるスケールは10mmを示している。

#### 4. 近赤外線CT装置の問題点と今後の展望

近赤外線CT装置はこの様に解像力0.5cm程度で現在その分解能は余りかばしくない。この点で問題となるのは近赤外光の散乱である。近赤外光は生体透過能力が強いが、その一方で生体内で強く散乱されるために、受光部の光電子増倍管に直進して到達する光の量は極めて少ない。この際に生じる散乱成分はX線CTの様にフィルターをかけるだけでは除去出来ないので、単波長で構成したCT画像の画質は劣悪である。しかし、2波長計測法を用いればある程度散乱によるアーティファクトが是正され、ラットの脳くらいの大きさのものでは画質が向上しCT撮影が可能となる。といっても、解像度を上げる必要がある。直進光を効率良く検出する試みとして、1) 試料を透過したレーザー光と波長をずらしたレーザー光の干渉波による測定を行う光干渉計測法を使用して光の直進成分を選別するコヒーレント検出法光CT装置<sup>9)</sup>や、2) 極めて短時間(ピコ秒)での光の照射と受光を行い直進光を検出する時間分解法による光CT装置などの開発が行われている。いずれにしても、何等かの方法で受光部への直進光の到達を

増やしたり、光電子増倍管の感度を挙げることによって解像度を向上させる必要がある。これらの点が改良され、解像度が向上すれば、近赤外線CT装置を用いて生体局所の血流や血中酸素濃度、更には細胞の活動(呼吸速度)の変化を検出することが出来る。そうなれば、脳内局所のこれらの指標の変化から、その生理的及び病理的機変化を測定することが出来るし、末梢臓器でも例えば心臓の虚血状態を調べることが出来るようになり、成人病として増加しつつある虚血性心疾患の病態の把握などにも寄与するものと考えられる。更に、生体内には無いが、近赤外領域に吸収帯のある色素を抗腫瘍抗体や、ホルモン、神経伝達物質或は種々の体内物質の受容体などに結合させて生体に投与し、腫瘍や生体活性物質の受容体などの検出を近赤外線CT装置で行って、種々の生理機構の解明、腫瘍の存在や部位、疾患の同定並びに病態の把握などに使用することが可能になるかも知れない。

#### 5. おわりに

この装置の改良が進展し、上記の可能性が現実のものとなるべく筆者も努力したいと考えている。このことが可能になれば、種々の病気の早期発見や病態の把握のみでなく、脳内局所の活動の変化を同定することによりヒトの思考内容や、感情の変化などを読み取ることが出来るようになるかも知れない。本装置を見学に来られる方々にこのことを説明すると、日本人、外国人を問わず殆どの人はそういう世界には住みたくないとの反応が得られる。未だ実現もしていないのに、この装置の弊害を心配する筆者の先走りをお許し頂きたい。

#### 参考文献

- 1) T. Ishikawa, M. Tamura, S. Nakamura, M. Ikeda and K. Nagai: *J. Biochem.* **95**, 213 (1984)
- 2) 田村守: *代謝* **23**, 377 (1986)
- 3) Y. Ito, I. Oda, M. Takada, T. Kubodera, K. Nagai, H. Nakagawa and T. Tamura: *Proc. 2nd Intern. NIRS Conference*,

Tsukuba, Japan, pp.305 (1989)  
4) R. Abumi, K. Nagai, Y. Itoh, I. Oda, M. Takada, M. Tamura and H. Nakagawa: J. Clin. Biochem. Nutr. **11**, 211 (1991)

5) 田村守：代謝 **20**, 285 (1983)  
6) M. Toida, M. Kondo, T. Ichimura and H. Inaba: Electron. Lett. **26**, 700 (1990)

