



## 自由電子レーザーの医療応用

鈴木-吉橋 幸子\*, 粟津 邦男\*\*

### Medical application using Free Electron Laser

**Key Words** : Free electron laser, Biomedicine, molecular vibration mid-infrared light

#### 1. はじめに

「レーザー治療」で検索エンジンは4万件以上のサイトを導く。ホームページの多くには、近視治療、あざとり、虫歯治療、ガン治療などで活躍する医療機関が紹介され、臨床で多くのレーザーが使われていることがわかる。1960年、ルビーレーザーをMaimanが発明した後すぐに始まったレーザーの医学生物学応用は、「新しい波長を持つレーザーが開発され、医学生物学の研究者が使う」という役割分担で進んできた。生体は、構成する分子ごとに異なる固有の吸収波長を持っている。例えば、血液中の酸素を運ぶ役割を担うヘモグロビンは540nmから580nm間で吸収が変化し、酸素をつけた状態(動脈血)と酸素が消費された後の状態(静脈血)とでは、大きく異なる。私たちは普段この変化を目で観て「顔色がいい」「悪い」と表現するが、ヘモグロビンに含まれる鉄の酸化還元反応による吸収変化を計ることは、血液中酸

素飽和度計測として極めて重要であり、ヘモグロビンへ最大吸収波長の光を照射し、精度よい濃度計測を行いたいという研究者の長年の願いは、波長可変レーザーや半導体光源の出現で叶えられた。現在では全ての手術中の患者、救急搬送中の患者へ適応され、フィットネスクラブや家庭でも使われ出している。このように生体内での目的物質の吸収波長が特定され、その波長の光源が備えられることにより、医療応用は飛躍的に発展する。

ヘモグロビンは、可視域に吸収を持つが、生体の80%を占める水(H<sub>2</sub>O)や生体の機能を司る上で極めて重要なタンパクなどは吸収を持たない。一般に可視域に光吸収を持たない多くの生体分子(例えばアミノ酸、タンパク質、核酸、脂質、生体組織等)は、赤外波長域に多く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)を有し、赤外光を強く吸収する。このため、細胞や生体組織などの構造体に対して特有の赤外光を照射することにより、特定部位を選択的に励起できる。すなわち、治療領域を限定する事ができる。また、赤外光のフォトンエネルギーは、分子結合の解離エネルギーよりも十分小さいため、紫外・可視光で懸念されるDNA(デオキシリボ核酸: deoxyribonucleic acid)への突然変異的損傷が問題とならない。したがって、赤外光はレーザー医療の低侵襲化にとって大きな可能性を秘めたレーザー光源であると言える<sup>1-3)</sup>。

自由電子レーザー(Free Electron Laser; FEL)は、中赤外域において発振波長を任意に且つ連続的走査可能であり、特定の分子振動準位を選択的に励起することができる。FELは、波長の可変性とピコ秒のパルス特性によりレーザーと対象となる生体細胞または組織において生じる3つの反応、(1)光化学反応、(2)光熱反応、(3)光衝撃反応を組織レベルで制御できる可能性をもち、その結果として瞬時にお



\* Sachiko SUZUKI  
1973年8月生  
2001年大阪大学大学院工学研究科修了  
現在、大阪大学大学院工学研究科自由電子レーザー研究施設、特任研究員、工学博士、レーザーの医療応用  
TEL 072-897-6410  
FAX 072-897-6419  
E-Mail [suzuki@fel.eng.osaka-u.ac.jp](mailto:suzuki@fel.eng.osaka-u.ac.jp)



\*\* Kunio AWAZU  
1958年11月生  
1984年神戸大学大学院工学研究科修了  
現在、大阪大学大学院工学研究科電子情報エネルギー工学専攻、教授、工学博士、医学博士、光生体工学  
TEL 072-897-6410  
FAX 072-897-6419  
E-Mail [awazu@fel.eng.osaka-u.ac.jp](mailto:awazu@fel.eng.osaka-u.ac.jp)

こるablationなどの物理的現象や時間遅れのある凝固などの現象および長時間での治癒・改質などの効果が期待できる。したがって、FELは赤外レーザーの本格的な普及に先立ち、赤外レーザーの有用性および必要性を実証するために不可欠なレーザー光源である。大阪大学大学院工学研究科自由電子レーザー研究施設(当施設)では、FELを用いた医療応用の基礎・応用研究を精力的におこなっている。本稿では、FELを用いた最近の研究成果を紹介する。

### 1. 自由電子レーザーの原理と特徴<sup>4,5)</sup>

FELは、光としての性質は、一般のレーザーと基本的には同じであるが、レーザー光の作り方や原理、装置、波長範囲、パワーなどの点で従来のレーザーとはずいぶん趣を異にしている。FELの原理は、まず電子を光速近くまで加速し、N極とS極が交互に組み込まれた磁場装置(アンジュレータ)の中を通し、電子を蛇行運動させる。このとき、蛇行運動の接線方向に光(シンクロトロン放射光)が発生する。この放射光を通常のレーザー発振と同様に、向かい合う反射鏡(光共振器)の間で往復させ、レーザー光にする。電子の加速エネルギーとアンジュレータの磁場強度を制御する事により、幅広い任意の波長のレーザー光を発振することができる。

さらに、FELのパルス構造には特徴があり、パルス幅15 $\mu$ sのマクロパルスとそれを構成する330個のミクロパルス(パルス幅5ps)からなる二重パルス構造を成す。マクロパルスの発振周波数は、10Hzである。発振波長によって差異はあるが、FELのピーク出力は、数MWであり、平均出力としては50~100 mWが得られる。

### 2. FELを用いた医療応用研究

#### 2.1 軟組織の低侵襲切除<sup>6)</sup>

生体軟組織(目の強膜など)の多くは80%の水と20%のタンパク質で構成されている。軟組織の低侵襲切除には従来3 $\mu$ mの水のOH伸縮モードや6.45 $\mu$ mのたんぱく質のアミドIIが提案され実用化されている。しかしながら、前者の吸収特性は、温度に強く依存するため、周辺組織への熱損傷等が問題となり、後者は、その作用について不明な点が多い。当施設では、水のOH変角振動モードとタンパク質のアミドIを同時に励起できる波長6.1 $\mu$ mに着目し、より

低侵襲な軟組織切除を試みた。OH変角振動モードは、OH伸縮振動モードと比べて吸収特性が比較的温度的影響を受け難い事が知られている。基礎実験(サンプルは軟組織を模擬したゼラチン)の結果、水の蒸散により切除をおこなう場合、その主成分である水を吸収体とする必要があり、OH変角振動モードの励起がレーザーメスの波長に適している事を明らかにした。

#### 2.2 コレステロールの選択的除去<sup>7-9)</sup>

多くの循環器系疾患の要因として知られる動脈硬化症は、血管内壁にコレステロールや脂肪酸のエステル化合物が沈着、蓄積し、血栓化することで発症する。現在の血管内治療は、バルーンカテーテルによる経皮的血管拡張術とステント留置術が主流であるが、これらは、動脈硬化血栓の内容物が血管内に押し出され、重篤な合併症である塞栓症を起こしやすいものとされている。当施設では、エステル結合のC=O伸縮振動に注目し、波長5.75 $\mu$ mのFELを照射することにより、コレステロールエステルのみを選択的に分解および除去を試みた。試料としてオレイン酸コレステリル単体、ウサギ血管動脈硬化部位切片、ヒト頸動脈内動脈硬化部位切片を用いた結果、いずれの場合においてもエステル分解が得られた。現在、*in-vivo*実験実現に向け、さらなるデータ蓄積と血管内導光用のファイバーの開発をおこなっている。

#### 2.3 歯象牙質の表面改質<sup>10)</sup>

歯は、中心部に神経や血管の通る歯髄があり、その外側を象牙質、エナメル質が順に覆う。エナメル質はリン酸カルシウムが結晶化したもので比較的硬く、象牙質は結晶化せずに原子が不規則に並んでいて軟らかいという性質を持つ。加齢および歯周病菌によって歯肉が退縮し、象牙質が露出すると象牙質はエナメル質と比較して口腔内の酸に溶けやすいため、象牙質の露出は虫歯の原因となり急速に悪化する。当施設では、牛歯象牙質に波長9.4 $\mu$ mのFELを照射することにより象牙質のリン酸カルシウム構造がエナメル質に似た構造に変化する事を確認した。現在、このメカニズムの詳細について結晶性、耐酸性、機械的耐久性等の研究を進めている。

#### 2.4 FEL/UV-MALDI質量分析<sup>11-13)</sup>

プロテオミクス(タンパク質機能構造解析)において、質量分析法は欠かすことの出来ない測定手法で

ある。しかしながら、タンパク質すべてを網羅的に解析するためには現在の分析能力には限界があり、測定技術のさらなる向上が望まれている。当施設では、質量分析における新しいイオン化法として紫外レーザーとFELの同時照射によるFEL/UV-MALDI法を提案し、測定範囲および精度の向上を目指している。これまでの実験結果から、従来法では測定不可能であった高分子量の不溶性タンパク質(ケラチン)の質量を測定する事に成功した。不溶性タンパク質は生体の細胞膜を構成するタンパク質や病気の原因となるタンパク質等種類は様々であるが、これらの質量測定が容易となれば、プロテオーム解析の進展を急速に促し、病気の原因タンパク質の特定にも繋がる事が期待されている。

### 3. おわりに

本稿では、従来にない広範囲の波長可変性と短パルスおよび高出力特性を兼ね備えた光源であるFELを利用して中赤外域における分子振動単位を選択的に励起することにより様々な治療効果が得られる可能性を示した。現在、これらは基礎的な研究であり、今後、生体分子というナノスケール領域での光による低侵襲な治療および診断が浸透していくことを切望する。また当施設において、16年度より大阪大学にて採択された文部科学省21世紀COEプログラム「細胞・組織の統合制御に向けた総合拠点形成」の1拠点として「レーザーによる細胞・組織の品質管理研究」がスタートする。したがって、FELを用いた新しい組織医工学への展開も期待される。

### 参考文献

- 1) 粟津邦男, 鈴木幸子: 日本レーザー医学会誌25, 2, 79(2004).
- 2) 内藤康秀: 日本レーザー医学会誌25, 2, 83 (2004).
- 3) 佐藤英俊, 小町裕一, 朝倉 徹, 下瀬川徹, 會沢勝夫, 田代英夫: 日本レーザー医学会誌25, 2, 93(2004).
- 4) H. Horiike, N. Tsubouchi, K. Awazu, M. Asakawa and M. Heya: Jpn. J. Appl. Phys. Suppl. 41-1, 10 (2002).
- 5) 中井貞雄, 粟津邦男, 坪内夏朗, 浅川 誠, 部谷 学, 今崎一夫: 生産技術誌52, 8(2000).
- 6) M. Heya, Y. Fukami, H. Nagata, Y. Nishida, and K. Awazu, Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. A 507, 564-568 (2003).
- 7) K. Awazu, A. Nagai and K. Aizawa: Lasers Surg. Med. 23, 233 (1998).
- 8) 深見裕子, 粟津邦男: レーザー研究 27, 840 (1999).
- 9) 石井克典, 岩月幸一, 吉峰俊樹, 粟津邦男: レーザー研究30, 742(2002).
- 10) M. Heya, S. Sano, N. Takagi, Y. Fukami and K. Awazu: Lasers Surg. Med. 32, 349-358 (2003).
- 11) 内藤康秀, 粟津邦男: レーザー研究31, 16(2003).
- 12) 内藤康秀, 佐々木理江, 部谷 学, 粟津邦男: レーザー研究31, 219 (2003)
- 13) 鈴木-吉橋幸子, 内藤康秀, 石井克典, 粟津邦男: レーザー研究31, 835(2003).

