特集

ナノ接合・分離プロセス

中赤外レーザーの医療応用*

石井 克典**, 栗津 邦男**

石井 克典

栗津 邦男

Mid-infrared Laser for Medical Applications*

by ISHII Katsunori** and AWAZU Kunio**

キーワード

自由電子レーザー, 血管内レーザー形成術, 粥状動脈硬化治療, レーザー経皮吸収, ドラッグデリバリーシステム

1. はじめに

現在, 臨床医療において様々なレーザーが利用されており, 特に, 一般外科, 脳神経外科, 眼科, 形成外科, 皮膚科, 歯科等で積極的に治療に用いられている. 例えば, 治療の分野では, レーザーメスによる切開や凝固止血, 血管形成術 (動脈硬化治療), 角膜切除術, 網膜凝固術, あざ治療, 脱毛, 歯掘削, 腫瘍蒸散術, 尿路結石破碎術, 除痛, 光線力学的治療などがその代表として挙げられる. 臨床診断の分野では, 動脈血の酸素飽和度の測定, 脳活動に伴う局所血行動態の可視化, 蛍光計測によるがん診断, 拡散光トモグラフィ (DOT) による生体の断層イメージング, 光トポグラフィによる大脳皮質の局所血行動態のモニタリング (脳神経外科・神経科・認知科学・発達心理学・行動科学等への応用), 光コヒーレンストモグラフィ (OCT) による高分解能断層イメージング, レーザースペックルを利用した皮膚血流及び眼底血流測定などが挙げられる¹⁾.

紫外・可視・赤外 (近赤外・中赤外・遠赤外) 域という様々な波長のレーザーが存在する中で, 特に, 赤外域は低侵襲を特徴とした次世代治療を実現できるものとして注目を集めており, 様々な医療応用が模索されている. 生体分子 (例えばアミノ酸, タンパク質, 核酸, 脂質等) は, 赤外波長域に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. これは, 細胞や組織などの生体分子化合物に対して赤外レーザーを照射するとき, 分子振動に対応した波長を選択することで, 特定分子・特定部位を選択的に励起できることを意味している (作用領域の限定). 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, 高フォトンエネルギーを持つ紫外光で懸念される DNA への突然変異的損傷が問題とされない^{2, 3)}.

赤外域の波長, 特に中赤外域 (約 3~20 μm) の波長を発振するレーザーのひとつとして自由電子レーザー (FEL; Free Electron Laser) が挙げられる. FEL は中赤外域で幅広い波長可変性を持ち, 中赤外レーザーのシーズ探索研究, 応用研究に最適な光源である. 本稿では, 中赤外レーザーの生体相互作用, FEL の発振原理について概説した後, 最近の FEL を用いた医療応用研究の一端を紹介する.

2. 中赤外レーザーの生体相互作用

2.1 波長; 分子振動励起

生体分子の振動領域に当たる中赤外領域 (波長約 3~20 μm) の発振波長を持つレーザーは, 特定の分子振動を選択的に励起することができる. つまり, レーザー治療を行うとき, 生体組織中の水や蛋白質といったレーザーを吸収する物質を選択することによって, 治療領域を限定することができる.

生体組織の主要な吸収体として, 軟組織を構成する水, 蛋白質 (主にコラーゲン), 脂質, 歯や骨を構成するリン酸カルシウムがある. 水は OH 基の伸縮振動モード (2.94 μm) と変角振動モード (6.1 μm), 蛋白質はアミド I, II, III (約 6~8 μm), 脂質はエステル結合の C=O 伸縮振動モード (約 5.75 μm), リン酸カルシウムはリン酸基の PO 伸縮振動モード (約 9~10 μm) というように, それぞれ特徴的な振動モード (分子振動励起波長) を持つ. 例えば, 血管中のコレステロールエステル (動脈硬化症で血管内に蓄積する物質) をレーザー治療の対象とする場合, 血管組織は水や蛋白質, コレステロールエステルは脂質で構成されるため, 波長 5.75 μm を利用する

*原稿受付 平成18年 1月18日

** 大阪大学大学院工学研究科 Graduate School of Engineering, Osaka University

塞・狭心症・脳梗塞等の重篤な循環器・脳血管系疾患の主要因として広く認知されている。この粥状動脈硬化症は、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が動脈の血管壁に蓄積し、血管内膜が肥厚し、血管内腔を狭めることで発症する。現在、粥状動脈硬化による血管閉塞の治療は、バルーンカテーテル法による血管拡張術とステント留置術(金属性の網目状の筒で閉塞部位を保持する治療法)による血管拡張の保持が行われることが多い。血管内レーザー形成術も行われているが、普及するにはいたっていないのが現状である。これら現在の治療法は、粥状動脈硬化病変(プラーク)が血管内に押し出され、塞栓症等の重篤な合併症を引き起こしやすいものとされ、必ずしも肯定的な治療法ではない。

我々は、粥状動脈硬化症の原因物質であるコレステロールエステルのみを選択的に分解することが可能になれば、従来法より低侵襲な、画期的な血管内レーザー形成が可能になると考えた。そこで、我々はエステル結合の伸縮振動モードに着目し、エステル結合伸縮振動の振動励起波長 $5.75\mu\text{m}$ のFEL照射によってコレステロールエステルの分解を試みた。試料には、粥状動脈硬化2層モデル(上層;ゼラチン, 下層;コレステロールオレイト)と、ヒト左頸動脈内粥状動脈硬化部位切片を用いた。

図3に波長 $5.75\mu\text{m}$ のFEL照射前後の粥状動脈硬化2層モデルの赤外吸収スペクトル, 図4に波長 $5.75\mu\text{m}$ のFEL照射前後のヒト頸動脈内粥状動脈硬化部位切片の赤外吸収スペクトルを示す。図3, 図4に示す赤外吸収ス

図3

図4

ペクトルにおいて、波長 $5.75\mu\text{m}$, $6.1\mu\text{m}$, $6.45\mu\text{m}$ のピークはそれぞれ、エステル結合、アミドI, アミドIIの存在を示すものである。FEL照射後、アミドI・IIのスペクトルパターンの変化に比べて、相対的に波長 $5.75\mu\text{m}$ のエステル結合由来のピークが選択的に低減していることが分かる。これは、正常組織に低侵襲に、コレステロールエステルを選択的に分解していることを示す⁶⁻⁸⁾。

今後は、血管内レーザー治療を実現するために、中赤外レーザーを導光する人体に安全なファイバー (PIR (AgCl/AgBr) ファイバー, 中空ファイバーなど) を用いたカテーテルシステムの開発が急務である。現在、当グループでは中空光ファイバーを用いた体内内導光システムに関する研究^{9, 10)}を進めており、それを用いた動物実験などによる安全性と有効性の検討を行う予定である。

4.2 レーザー経皮吸収を利用したドラッグデリバリーシステム

現在、体内の所望の場所へ薬剤を移動させたり、組織に塗布した薬剤の透過を促進させたりする、ドラッグデリバリーシステム (DDS) と呼ばれる薬剤治療法が注目されている。その中で、皮膚に貼付する薬剤を用いた経皮吸収促進法 (従来の内服剤のように消化管や肝臓などに負担をかけず、注射剤のように針の侵入に伴う痛みがなく、また薬物の投与量をコントロールして一時的な過度の薬物吸収による副作用を軽減できる等のメリットを持つ。) は、薬剤効果を短時間で得るために有効な手法である。この経皮吸収促進法の従来法の一つとして、レーザー照射を用いて、バリア機能を有する角質層の除去することによって薬剤吸収を促進させる手法がある。しかしながら、角質除去により外界からの異物混入が起きやすくなるため、治療の低侵襲性を十分に満たしているとは言えない。

我々はレーザーの照射波長を最適化することで、照射による角質層除去を起こさない低侵襲な経皮吸収促進手法の確立を目指して、皮膚中の水 ($6.1\mu\text{m}$) や蛋白質のアミドI ($6.1\mu\text{m}$), アミドII ($6.45\mu\text{m}$) に着目し、その分子振動励起波長を共振する $6\mu\text{m}$ 帯のFELを用いたレーザー経皮吸収促進手法を試みた。皮膚サンプルは8週齢雄ヘアレスマウスの背部摘出皮膚、薬剤はパッチ上のリドカイン製剤 (抗不整脈作用を持つ局所麻酔薬で、心筋梗塞に伴う重篤な心室性不整脈の急性期における治療に用いられている。) を用いて実験を行った。まずFEL照射により皮膚を前処理した。FEL波長は、水とタンパク質・アミドIの分子振動励起波長 $6.1\mu\text{m}$, 水・タンパク質に吸収の少ない $6.3\mu\text{m}$, タンパク質・アミドIIの分子振動励起波長 $6.45\mu\text{m}$ を用いた。照射直後にリドカインを貼付し、貼付後30分, 90分のリドカイン透過速度及び透過量を高速液体クロマトグラフィー (High Performance Liquid Chromatography; HPLC) (充填剤を詰込んだカラム (固定相) に水や有機溶媒などの液体 (移動相) を流しながら、移動相にサンプルを混ぜて固定相を通過させることでサンプルの成分分離を行い、紫外・可視吸光や蛍光などの検出器で分析する装置) にて測定した。

表1及び表2に皮膚サンプルのリドカイン透過速度及

表 1

	透過速度 (0.5hour)	透過速度 (1.5hour)
$\lambda_{6.1}$	14.3 ± 0.72	28.9 ± 7.16
$\lambda_{6.3}$	18.3 ± 0.86	28.8 ± 4.92
$\lambda_{6.45}$	12.2 ± 1.53	25.7 ± 3.05
対照群	1.4 ± 0.83	17.0 ± 4.11
対照群；FEL未照射		$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$

表 2

	透過量 (0.5h)	透過量 (1.5h)
$\lambda_{6.1}$	7.16 ± 0.36	36.1 ± 7.52
$\lambda_{6.3}$	9.18 ± 0.43	38.1 ± 5.03
$\lambda_{6.45}$	6.12 ± 0.77	31.9 ± 3.72
対照群	0.7 ± 0.42	17.7 ± 4.45
対照群；FEL未照射		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$

び透過量を示す。FEL 照射を行うことにより、リドカインの皮膚サンプルに対する透過速度の向上、透過量の増大が確認された。30分後は FEL 未照射と比較して約10倍、90分後は FEL 未照射と比較して約 2 倍の透過量であった。FEL 照射後の組織切片から角質層の存在を確認できたことから、波長 $6\mu\text{m}$ 帯の中赤外レーザーを用いて、従来法より低侵襲に（角質層を残したまま）薬剤の透過促進に成功したといえる。しかしながら、本結果からは薬物透過促進が現象として確認されたのみで、薬物透過促進の照射波長依存性に関する詳しい議論はできない。今後、照射波長の最適化について十分検討する必要がある。

レーザー経皮吸収を用いた DDS の開発が進み、薬剤の透過速度や透過能を制御することが可能になれば、薬剤治療部位の限定（局所投与）や緊急を要する投薬に応用できる。今後は、薬剤の透過促進メカニズムの解明と、具体的な臨床応用の検討が急務である¹¹⁾。

5. おわりに

本稿では、中赤外自由電子レーザーで行われている医療応用研究の一端を紹介した。レーザー医療の安全性の観点から、照射波長を正確に決定することは極めて重要であり、自由電子レーザーのような波長可変レーザーを用いて応用研究を進めていかなければならない。

自由電子レーザーは中規模施設型のレーザーであるため、医療応用を考える場合、自由電子レーザーで実証された原理を、光パラメトリック発振（Optical Parametric Amplifier; OPA）レーザー、差周波発生（Differential Frequency Generation; DFG）レーザー、量子カスケードレーザー（量子井戸構造サブバンド間光学遷移と発光層が多段につながったカスケード構造をベースにしたレーザーで、コンパクトな中・遠赤外光源として注目されている。）など、中赤外域を発振可能な小型レーザーにフィードバックすることも重要であり、今後の課題であるといえる。

参考文献

- 1) レーザー学会編：レーザーハンドブック第2版，IX編バイオフォトンクス，(2005)。
- 2) 栗津邦男：レーザー研究，28-5 (2000)，291-297。
- 3) 栗津邦男，鈴木・吉橋幸子：ケミカルエンジニアリング，49-1 (2004)，35-39。
- 4) 部谷学，深見裕子，栗津邦男：光学，30-10 (2001)，667-672。
- 5) 栗津邦男：日本レーザー医学会誌，19-3 (1998)，41-53。
- 6) 深見裕子，鈴木・吉橋幸子，栗津邦男：レーザー研究，31-12 (2003)，841-848。
- 7) S. Yoshihashi-Suzuki, K. Ishii, T. Sano, K. Awazu: Proceeding of SPIE, 5695 (2005), 328-334。
- 8) 石井克典，岩月幸一，吉峰俊樹，栗津邦男：レーザー研究，30-12 (2002)，742-746。
- 9) S. Y-Suzuki, K. Ishii, K. Awazu: Proceeding of the 2004 FEL conference, 692-694。
- 10) S. Yoshihashi-Suzuki, K. Ishii, T. Sano, K. Awazu: Proceeding of SPIE, 6083 (2006), in press。
- 11) T. Uchizono, K. Ishii, Y. Iwao, Y. Itou, H. Maruo, M. Hori, K. Awazu: AIP Conference Proceedings, 754 (2004)，110-112。