中赤外自由電子レーザーを用いた医用応用研究

部谷 学, 内園 岳志, 佐野 秀*, 石井 克典**, 岩本 由美子***,
熊崎 洋晃***, 鈴木-吉橋 幸子, 粟津 邦男

大阪大学大学院 工学研究科自由電子レーザー研究施設(〒573-0128 大阪府枚方市津田山手2-9-5)

*近畿大学大学院 総合理工学研究科(〒577-8502 大阪府東大阪市小若江3-4-1)

**奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科(〒630-0101 奈良県生駒市高山町8916-5)

***近畿大学 理工学部電気電子工学科(〒577-8502 大阪府東大阪市小若江3-4-1)

Medical Application Research Using a Mid-Infrared Free Electron Laser

Manabu HEYA, Takeyuki UCHIZONO, Shu SANO,* Katsunori ISHII,** Yumiko IWAMOTO,***

Hiroaki KUMASAKI,*** Sachiko YOSHIHASHI-SUZUKI, and Kunio AWAZU

Institute of Free Electron Laser, Graduate School of Engineering, Osaka University, 2-9-5 Tsuda-Yamate, Hirakata, Osaka 573-0128

**Interdisciplinary Graduate School of Science and Technology, Kinki University, 3-4-1 Kowakae, Higashiosaka, Osaka 577-8502*

***Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology, 8916-5 Takayama-cho, Ikoma, Nara 630-0101*

****Department of Electrical and Electronic Engineering, Faculty of Science and Technology, Kinki University, 3-4-1 Kowakae, Higashiosaka, Osaka 577-8502*

(Received July 1, 2003)

A mid-infrared Free Electron Laser (MIR-FEL) has potentials for medical application research. The MIR-FEL has great two advantages: (1) tunability and (2) double pulse structure. The Osaka MIR-FEL is tunable from 5 to 17 μm , and produces a macropulse, composed of a train of micropulses, each approximately 5 ps long and separated by 44.8 ns. (1) Since there exist main absorbers such as water, protein, and apatite in the tissue, wavelength tunability leads to a choice of the primary absorber. (2) Laser-tissue interactions are mainly determined by the power density of the laser used. Therefore the interactions can be precisely controlled by a combination of the energy density and pulse duration of the macropulse, and the repetition rate of the micropulse. Thus, the MIR-FEL can carefully optimize the laser conditions for a non-invasive treatment without accompanying side and adverse effects by individually controlling the FEL parameters (wavelength, power density, repetition rate).

Key Words: MIR-FEL, Medical application, Primary absorber, Double pulse structure

1. はじめに

大阪大学大学院工学研究科自由電子レーザー研究施設(以降, 当施設)の中赤外自由電子レーザー(Mid-Infrared Free Electron Laser; MIR-FEL)発生装置は中赤外域(5~17 μm)において発振波長を連続的に走査できる。ピークパワー数MW程度のピコ秒パルスが22.3 MHzで約15 μs の間発振しており(Fig. 3参照), 既存レーザーと比較すると, 高ピークパワー, 短パルス, 高繰り返し周波数という特長を有している¹⁾。生体組織のような大きな構造体に対しては, MIR-FELの高繰り返しパルス列は準連続波として作用するため, パルス間の熱蓄積効果を誘起できる。この場合, MIR-FELによる選択的な分子振動励起は組織中のどの構成物質にレーザーエネルギーを吸収させるのか, 即ち「吸収体の選択」に繋がる。本稿では, タンパク質

や核酸といった高分子化合物ではなく, 生体組織や細胞といった比較的大きな構造体を対象として取り扱い, 臨床におけるレーザー治療・診断法の低侵襲化に関する基礎研究について述べる。

レーザー治療ではレーザー照射によって誘起される光化学的, 光熱的, 光機械的な相互作用を利用し, 治療効果を得る。副作用・逆作用を抑えて, 治療の低侵襲化を図るためには, レーザーの照射条件を最適化し, 所望の相互作用を病巣部位に選択的に誘起させなければならない。MIR-FELは波長, パワー密度, 繰り返し周波数といったパラメーターを独立に制御可能であるため, 吸収体を選択しつつ, 高精度に生体相互作用を設定できる。このような特長を活かし, 現在まで国内外のFEL研究施設において硬組織²⁻⁸⁾・軟組織⁹⁻²²⁾を対象に治療法あるいは診断法^{23, 24)}に関連する基礎研究が精力的に行われている。2

節では分子振動励起による生体組織への影響を時間的な描像から概説する。そして、MIR-FELの原理及び特長について説明し、医用応用研究にとってMIR-FELが必須のレーザー光源であることを示す。3節では当施設における医用応用研究の最近の成果^{8,19,22)}について紹介し、4節で本稿を総括する。

2. 医用応用研究と中赤外自由電子レーザー

2.1 分子振動励起²⁵⁾と生体相互作用^{26,27)}

中赤外領域は生体分子の振動領域に相当しており、特定の分子振動モードを選択的に励起できる。1節で述べたように、空間スケールの大きい構造体(細胞や生体組織)に対しては、特定の分子振動励起は吸収体の選択(治療領域の限定)に繋がる。加えて、中赤外光のフォトンエネルギーは分子の結合解離エネルギーよりも小さいため、紫外・可視領域で懸念されるDNAへの突然変異が問題とならない。

生体組織の主要な吸収体として、水、タンパク質、脂質、リン酸カルシウム塩(硬組織の主成分)がある。水ではOH基の伸縮あるいは変角振動モード、タンパク質ではアミド-I, II, III, 脂質ではエステル基のC=O伸縮振動モード、リン酸カルシウム塩ではリン酸基のPO伸縮振動モードがそれぞれ対応している。一般に生体分子のような多原子分子の振動は複雑であるが、調和振動子近似を用いると分子振動は基準振動と呼ばれる簡単な振動の重ね合わせで記述できる(調和振動子近似とは原子核の平衡位置からのずれを元に戻そうとする復元力がフックの法則に従うとする近似のことである)。N個からの原子からなる分子は3N-6個(直線分子の場合は3N-5個)の基準振動モードを持っている。

最も簡単な直線分子である2原子分子(N=2)の振動について考える。基準振動モード数は1個(=3×2-5)である。この振動モードは伸縮振動と呼ばれ、分子が伸び縮みする振動である。伸縮振動は2個の原子核がバネによって結ばれていると仮定した古典力学モデルによって説明できる。古典力学によると、原子核の質量とバネ定数によって決まるバネの振動数で分子は単振動する。ここでバネの振動数が分子の振動数に、バネ定数が化学結合力にそれぞれ対応する。分子の伸縮振動数は化学結合が強くなればなるほど、原子質量が軽くなればなるほど高くなる。多原子分子の基準振動モードにはその他に対称伸縮振動、逆対称伸縮振動、変角振動、縮重振動等がある。詳細については文献25を参照されたい。

生体組織を構成する生体分子は複雑な多原子分子からなる。この場合、特定の官能基の振動(グループ振動)という考え方が有効となる。この考え方はある基準振動において特定の原子団の振幅がそれ以外の原子の振幅よりも大きい場合に成立する。Fig. 1に主な生体分子のグループ振動を示す。中赤外域において多くのグループ振動が存在することが分かる。既述した官能基に対応する波長をまとめると、OH基の伸縮/変角振動モードは2.94 μm /6.1 μm 、アミド-I, II, IIIは5.9~8.1 μm 、エステル基のC=O伸

Fig. 1 Main vibrational modes of bio-molecules in the MIR region. Hatched vibrational modes represent the ones used in the FEL experiments described in Sec. 3.

縮振動モードは5.75 μm 、リン酸基のPO伸縮振動モードは9.0~10.0 μm となる。

さて、分子振動の時間的な描像について考える。中赤外光によってある単一振動モードを励起する。サブピコ秒あるいはピコ秒の時間スケールでは、特定の振動モード励起による結合(官能基)選択的反応を誘起できることが知られており²⁸⁾、これを本稿では光化学的作用と呼ぶ。結合選択的反応とは、化学結合を光励起し、ある特定の化学反応のみを誘起する反応を指す。通常、レーザーエネルギーはピコ秒の時間スケールで分子内のその他の振動モードに分配される(分子内緩和)。その後、液体・固体中の格子振動を介して振動エネルギーは熱伝導によって緩和していき、物質を巨視的に加熱する。この時間スケール(ナノ秒以上)では現象を熱力学的に取り扱うことができ、光熱的・光機械的な作用^{26,27)}が誘起される。両者の作用は対象の空間スケールにも関係しており、光化学的作用はDNA、ペプチド鎖、タンパク質といった分子レベルの構造体に、光熱的・光機械的作用は細胞及び組織といった比較的大きな構造体に影響をもたらす。

まとめると、光化学的作用はピコ秒あるいはサブピコ秒の時間領域で起こり、特定の分子振動モード励起による結合選択的反応を分子レベルの構造体に誘起できる。この結合選択的反応によって任意の化学結合を選択的に分離することができれば、ペプチド結合切断によるタンパク質の構造解析及び構造制御が可能となる。これは酵素反応に依らない新規の生体分子制御技術として期待されている²⁹⁾。一方、光熱的・光機械的な作用には結合選択性はなく、ナノ秒からマイクロ秒以上の時間スケールで照射領域全体を加熱し、細胞・生体組織の熱変性、凝固、蒸散、破碎を引き起こし、臨床においてレーザー治療・診断法として用いられる。種々の生体組織は分子振動由来の吸収特性に相違があるため、治療目的・治療行為に適した構成要素に光を選択的に吸収させることができる。これは治療の低侵襲化に繋がる。

このように、中赤外光による分子振動励起は分子レベルから生体組織までの構造体に対して光化学的・光熱的・光機械的作用を選択的に誘起できる可能性を有して

いる。これには、レーザー光源に(1)波長可変性(任意の分子振動を選択的に励起できる)、(2)短パルス・高出力性(結合選択的な光化学的反応を誘起できる)、(3)高繰り返しパルス列(パルス間の熱蓄積効果によって光熱的・光機械的反応を誘起できる)といった性能が求められる。これらの要求を同時に満たす唯一のレーザー光源としてMIR-FELがある。

2.2 中赤外自由電子レーザーの原理及び特長^{1,30)}

FELは相対論的なエネルギーを持つ電子ビームと電磁場との共鳴的な相互作用により、コヒーレントな電磁波を発生させるものである。通常のレーザーでは発振波長が原子、分子あるいは固体中の電子のエネルギー準位によって決定されるが、FELではこのエネルギー準位を利用しないため発振波長を連続的に変えることができる。FELではアンジュレーターと呼ばれる周期磁場により電子ビームを蛇行させて、制動放射によって光を発生させる。発生した光は合わせ鏡(全反射ミラー対)でできた光共振器内を数百回往復する間に、アンジュレーターに入射される後続の電子ビームと繰り返し相互作用し、増幅される。FELでは電子ビームのエネルギーとアンジュレーター磁場を変えることで発振波長が連続的に可変となる。

当施設のFEL装置は紫外域(0.23 μm)から遠赤外域(100 μm)までの光を発生する(Fig. 2)。FELの波長は電子ビームエネルギーの2乗に反比例するため、短波長域では高エネルギー電子ビームが、長波長域では低エネルギー電子ビームが必要となる。当施設では紫外から遠赤外($\sim 60 \mu\text{m}$)の波長域に対しては最大加速エネルギーが165 MeVに達するRFリニアックを使用したシステムを、また遠赤外域(50 $\sim$ 100 μm)に対しては20 MeVの低エネルギーRFリニアックを使用したシステムを用いている。

165 MeVのRFリニアックは150 keV熱陰極型三極管電子

銃、バンチャーからなる6 MeV電子入射系、単管あたり約25 MeV加速できるSバンド(2.86 GHz)加速管7本で構成される。グリッドパルス駆動により電子銃はパルス幅500 psの電子ビームを44.8 ns(22.3 MHz; 89.3 MHzでの動作も可能)の間隔で24 μs 間発生する。この500個の塊状電子ビームからなるパルス列が10 Hzの繰り返し周波数で生成される。電子銃から出力された電子ビームはバンチャーにより約10 psにまで集群化された後に加速管に入射される。加速管を1本(電子ビームエネルギー30 MeV)、3本(75 MeV)、そして7本(165 MeV)通過したところで電子ビームを加速ラインから取り出し、4系統のFEL発振器に入射し、0.23 $\sim$ 60 μm という広い波長域においてレーザー光を発生させる。MIR-FELは30 MeVの加速ラインにおいて発振する。FELの時間波形は電子ビームのそれに対応している。パルス幅約5 psのマイクロパルスが44.8 ns間隔で約15 μs の間出力され、マイクロパルス400個からなるマクロパルスを構成する(Fig. 3)。マクロパルスは10 Hzで出力される。発振波長域によって差異はあるが、FELピーク出力は数MW程度であり、平均出力としては50 $\sim$ 100 mWが得られる。典型的なスペクトル幅は1%程度である。

共振器から取り出されたFEL光は真空ダクト内に配置された40 $\sim$ 80 mの光学伝送系を伝搬させた後に、レーザーモニター室と4部屋ある利用実験室に送られる(Fig. 2)。レーザーモニター室ではFELの平均パワー、マクロパルス波形及びスペクトルをリアルタイムで測定している。また、マイクロパルス時間波形や2次元空間強度分布も必要に応じて計測できる。これらの測定結果を参照しながら運転室では電子ビームパラメーター、アンジュレーター磁場強度及び共振器長の調整を行い、利用研究で要求される波長のFEL光を安定に供給している。特に、FEL波長の微調整はアンジュレーター磁場を変化させることで行うが、これはアンジュレーターの磁極間隔を変えるだけで達成でき、数分間でFEL波長の変更は終了する。

3. 中赤外自由電子レーザーを用いた医用応用研究

ここでは当施設における医用応用研究(軟組織治療、歯科応用、動脈硬化症治療)について個々に説明する。尚、FEL出力を平均パワー密度で記述しているが、対象が生体組織の場合、誘起相互作用はマクロパルス毎に独立して

Fig. 2 Bird's-eye view of laboratories at the Institute of FEL (iFEL), Osaka University.

Fig.3 Double pulse structure at the iFEL, Osaka University. A macropulse is composed of a train of micropulses, each approximately 5 ps long and separated by 44.8 ns.

起こるため、マクロパルス当たりのピークパワー密度(あるいはエネルギー密度)が本質的に重要なパラメーターとなることに注意されたい。各実験ではFig. 3に示したパルス構造を用いているため、平均パワー密度1 W/cm²をマクロパルス当たりのピークパワー密度(エネルギー密度)に換算すると、1 W/cm²÷10 Hz÷15 μs=6.67 kW/cm²(0.1 J/cm²)に相当する。また、相互作用時間はマイクロ秒オーダーとなるため、光熱的・光機械的な相互作用が支配的となる。

3.1 波長6.1 μm照射による軟組織の低侵襲切除¹⁹⁾

軟組織の多くは80 %の水と20 %のタンパク質で構成されている。軟組織を低侵襲的に蒸散・切除するレーザー波長として、その主成分である水のOH伸縮振動モード(波長2.94 μmに相当)の励起が実用されているが、照射中の組織の吸収係数変化が懸念される。OH伸縮振動モードの吸収特性は温度に強く依存するため、レーザー照射中の吸収係数の変化によって周辺組織への熱損傷等が問題となる。波長2.94 μmのEr:YAGレーザーによる軟組織切除において、周辺組織への熱損傷の拡大が報告されている³¹⁾。また、レーザー照射中には組織の乾燥や水の蒸散によって組織の含水量が必ず変化する。これも照射中の吸収係数変化に繋がる。これらはレーザー治療の安定性・確実性を阻害する。ここでは、軟組織の低侵襲切除のための新たな励起波長として、水のOH変角振動モードとタンパク質のアミド-Iが存在する波長6.1 μmに着目する。照射中の組織の吸収特性の変化について考察すると、水のOH変角振動モードの吸収特性は、OH伸縮振動モードと比較して温度変化に対して顕著に変化しないことが知られている。また、組織の含水量変化に対しても、もう一つの吸収体であるアミド-Iによる吸収に移行することによって、吸収特性が一定に保持される。このように、波長6.1 μmに対する吸収特性は照射中においてもほぼ一定であり、波長6.1 μm照射による持続した安定な軟組織切除の誘起が期待される。

6.1 μm照射による安定な切除機構を実証するために、我々はMIR-FELを用いて、平均パワー密度を36 W/cm²に固定し、照射波長を5.6~6.7 μm(6.1 μm:OH変角振動モード・アミド-I, 6.45 μm:アミド-II)内で変化させ、その掘削量を定量した。照射サンプルには生体軟組織を模擬したゼラチン(水80 %含有)を用いた。レーザー照射痕の光学顕微鏡写真をFig. 4に示す。照射部位において、ゼラチンの掘削と気泡(バブル)の発生が観測された。前者は水の蒸散によって、後者は光音響効果の一つである張力波によって引き起こされる。実験結果より、水の蒸散によるゼラチンの掘削特性は6.45 μmではなく6.1 μm近傍で顕著となり、以前報告された波長6.45 μmのアミド-II励起によるタンパク質変性・対象組織の機械強度低下に起因した掘削量の助長効果^{10,12,14,15)}は観測されなかった。また、掘削特性が吸収特性と類似したことから、水蒸散の状況下においても6.1 μm近傍の吸収特性は上記の安定化機構によって一定に保たれ、ゼラチン切除が効率的に誘起されたと推察される。

以上のように、水を多く含む軟組織において、水の蒸

Fig. 4 Photographs of the gelatins after FEL irradiation. Photographs (a), (b), (c), (d), and (e) correspond to 5.75 μm, 6.10 μm, 6.20 μm, 6.40 μm, and 6.70 μm exposures. The upper and lower images represent the top and side views, respectively. The horizontal white broken lines show the surface of the gelatin. The upper images above the gelatin surface are not real ones but reflected ones.

散によって切除を行う場合はその主成分である水を吸収体とすべきであり、OHの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 μmがレーザーメスの波長に適していることを実証した。今後は、実用化にむけて波長2.94 μmとの比較や生体軟組織を用いた研究を行う必要がある。

3.2 歯根面う蝕予防のための歯牙象牙質表面改質⁸⁾

加齢及び歯周病等によって歯肉が退縮し、歯根面(象牙質及びセメント質)が露出する。象牙質・セメント質はエナメル質に比べて口腔中の酸に溶けやすく、象牙質の露出は虫歯(歯根面う蝕)の原因となる。我々は歯根面う蝕予防を目的として、MIR-FEL照射による牛歯象牙質の耐酸性向上に関する基礎的研究を行っている。象牙質は70 %のハイドロキシアパタイト($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2\text{HAp}$)、12 %の水、18 %の有機物から構成されており、エナメル質に比べ複雑な構造(象牙細管等)を有している。象牙質に含まれるアパタイトの再結晶化が耐酸性向上にとって有効であることが知られており、象牙質の耐酸性向上にはアパタイトの結晶性向上、不純物(水、有機物)の除去が求められる。また、知覚過敏症治療のために象牙細管の閉塞も同時に要求される。加えて、低侵襲治療の実現には象牙質自身の除去量を最小限に抑えることが重要となる。上述したように、象牙質にはアパタイト、水、タンパク質の3つの吸収体が存在する。アパタイトの再結晶化は1000 °C以上の高温領域における相互作用であるため、それよりも低温領域の100~400 °Cで蒸散する水やタンパク質を吸収体にするのは適切ではない。よって、照射レーザー波長には硬組織の主成分であるアパタイトの吸収特性に一致したレーザー波長を選択すべきである。

歯根面象牙質の表面改質における照射パラメーター依存性を明らかにするために、PO結合の伸縮振動領域に着目し、FELの照射波長(8.8~10.6 μm)及び平均パワー密度(1~50 W/cm²)をパラメーターとして牛歯象牙質照射実験を行った。掘削深さ、中赤外吸収スペクトル、元素組成(P/Ca比)に関するレーザー照射前・後の変化から、表面改質の程度を評価した(Fig. 5)。照射波長9.7 μm、平均パワー密度14 W/cm²において、照射表面には10 μm程度の掘

削が観測された。照射時間0.5秒後では象牙細管(白い矢印)を確認できるが、5秒後では照射表面は融解層によって覆われ、象牙細管が閉塞される。融解層の吸収スペクトルは合成HApと同様に9.2 μm 近傍で2つの振動モード成分に分離(結晶性の向上を示唆)しており、ダブルピークの吸収特性を有する。加えて、元素組成解析からも照射象牙質は合成HApに類似した組成に変化する。これらの観測結果から、(1)象牙質表面改質は象牙質の再結晶化あるいは化学的变化による象牙質のHAp化(耐酸性の向上を意味する)に相当すること、(2)表面改質はPO結合の伸縮振動モード由来の2つの吸収ピーク波長、9.0 μm あるいは9.7 μm (HApの吸収ピークの谷間に相当する9.2 μm を除く)の励起によって効率的に誘起できること、(3)象牙質の掘削量を抑制した、根管レジン充填を併用しない歯根面う蝕治療には、照射波長9.0 μm あるいは9.7 μm 、ピークパワー密度70~130 kW/cm^2 を選択すること、等が明らかとなった。現在、治療技術としての実用化を目指し、レーザー誘起可聴音を用いたモニタリング技術²⁴⁾、改質象牙質の特性評価(耐酸性、密着性、浸透性)、改質機構の解明に関する研究を進行中である。

3.3 動脈硬化症治療のためのコレステロールの選択的除去²⁰⁻²²⁾

Fig. 5 Experimental results of root dentins after FEL irradiation at the wavelength of 9.7 μm and the average power density of 14 W/cm^2 . (a) SEM images of the irradiated dentin. (b) Absorption spectra of the irradiated dentin, non-irradiated dentin, and synthetic HAp.

粥状動脈硬化症は、心筋梗塞・狭心症・脳梗塞等、重篤な循環器系疾患の主要因として広く認知されている。現在、粥状動脈硬化症の血管内治療法として、バルーンカテーテル法による血管内閉塞部位の拡張とステントグラフト法による拡張状態の保持が行われているが、粥状動脈硬化病変構成成分(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の誘発が懸念されている。この従来法に代わる新たな低侵襲治療法の確立が急務の課題である。

深見らは、波長5.75 μm のMIR-FEL照射によって粥状動脈硬化部位の主成分の擬似モデルであるオレイン酸コレステリル(コレステロールとオレイン酸(脂肪酸)のエステル結合性物質)を選択的に分解できる可能性を実証してきた。これを受けて、ヒト頸動脈内粥状動脈硬化部位切片を照射サンプルとして、生体試料中のコレステロールエステルのみ選択的分解が可能かどうかを赤外吸収スペクトルの変化から検証した。Fig. 6に照射波長5.75 μm 、平均パワー密度15.9 W/cm^2 、照射時間180秒のFEL照射前・後の赤外吸収スペクトルを示す。本結果より、正常組織由来のアミド-I、-IIの吸収ピークにはほとんど変化を及ぼさない一方(正常組織への損傷が無いことを示唆する)、コレステロールエステル由来の吸収ピーク(5.75 μm 近傍)のみを約90%低減でき、生体内においてもコレステロールエステルのみを選択的に分解できる可能性が示された。今後の課題として、in-vivo実験によるコレステロール分解効果及び安全性の検証や、中空光ファイバーによる体腔内導光技術の確立等が挙げられる。

4. まとめ

当施設のMIR-FELは分子振動領域に相当する中赤外領域において、(1)照射波長(5~17 μm)、(2)相互作用時間(ピコ秒~マイクロ秒)、(3)パワー密度(kW/cm^2 ~ GW/cm^2)といった照射パラメータを独立に制御できる。(1)、(2)によってピコ秒の時間スケールでは分子レベルにおける特定の官能基・化学結合を、ナノ秒~マイクロ秒では組織レベルにおける吸収体を選択的に励起できる。(2)、(3)によって光化学的、光熱的、光機械的相互作用を選択的に誘起できる。我々は、生体組織を対象として中

Fig. 6 Absorption spectra of human cholesterol-rich slice samples after and before FEL irradiation at the wavelength of 5.75 μm and the average power density of 15.9 W/cm^2 .

赤外パルスレーザーを用いた新規の低侵襲医用応用技術の実用化を目指し、基礎的な検討を行っている。MIR-FELはレーザー医用応用研究にとって必須のレーザー光源であり、現在、MIR-FELの特長を更に活かすために、光学音響素子を用いたパルス切り出し装置の導入を進めている³²⁾。具体的には、マイクロパルス数(マクロパルス幅)やマイクロパルス間隔(マイクロパルス繰り返し周波数)を変え、相互作用時間や熱蓄積効果を制御し、より緻密な相互作用の制御を実現させる。

参考文献

- 1) K. Awazu, M. Asakawa, and H. Horiike: Nucl. Instrum. and Meth. in Phys. Res. A **507** (2003) 547.
- 2) M. Ostertag, J. T. McKinley, L. Reinisch, D. M. Harris, and N. H. Tolk: Lasers Surg. Med. **21** (1997) 384.
- 3) G. M. Peavy, L. Reinisch, J. T. Payne, and V. Venugopalan: Lasers Surg. Med. **26** (1999) 421.
- 4) P. Spencer, J. M. Payne, C. M. Cobb, L. Reinisch, G. M. Peavy, D. D. Drummer, D. L. Suchman, J. R. Swafford: J. Periodontol. **70** (1999) 68.
- 5) E. J. Swift Jr., G. S. Edwards, J. Perdigao, J. Y. Thompson, M. F. Nunes, D. E. Ruddell, and A. Negishi: J. Dent. **29** (2001) 347.
- 6) J. T. Payne, G. M. Peavy, L. Reinisch, and D. C. Van Sickle: Lasers Surg. Med. **29** (2001) 38.
- 7) N. Spector, L. Reinisch, J. Spector, and D. L. Ellis: Lasers Surg. Med. **30** (2002) 117.
- 8) M. Heya, S. Sano, N. Takagi, Y. Fukami, and K. Awazu: Lasers Surg. Med. **32** (2003) 349.
- 9) B. Jean and T. Bende: J. Refract. Corneal Surg. **10** (1994) 433.
- 10) G. Edwards, R. Logan, M. Copeland, L. Reinisch, J. Davidson, B. Johnson, R. Maclunas, M. Mendenhall, R. Ossoff, J. Tribble, J. Werkhaven, and D. O'Day: Nature **371** (1994) 416.
- 11) T. Bende, R. Walker, and B. Jean: J. Refract. Corneal Surg. **11** (1995) 129.
- 12) J. Tribble, D. C. Lamb, L. Reinisch, and G. Edwards: Phys. Rev. E **55** (1997) 7385.

- 13) G. L. Bryant, J. M. Davidson, R. H. Ossoff, C. G. Garrett, and L. Reinisch: Laryngoscope **108** (1998) 13.
- 14) J. M. Auerhammer, R. Walker, A. F. G. van der Meer, and B. Jean: Appl. Phys. B **68** (1999) 111.
- 15) W. C. Fowler, J. G. Rose, D. H. Chang, and A. D. Proia: Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. A **429** (1999) 497.
- 16) W. C. Fowler, D. H. Chang, and A. D. Proia: Nucl. Instrum. and Meth. in Phys. Res. A **429** (1999) 502.
- 17) J. B. Robbins, L. Reinisch, and D. L. Ellis: Lasers Surg. Med. **28** (2001) 162.
- 18) C. A. Toth, E. K. Chiu, K. P. Winter, M. N. McCall, S. F. Bailey, C. J. Harkrider, and S. Hauger: Lasers Surg. Med. **29** (2001) 44.
- 19) M. Heya, Y. Fukami, H. Nagata, Y. Nishida, and K. Awazu: Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. A **507** (2003) 564.
- 20) K. Awazu, A. Nagai, and K. Aizawa: Lasers Surg. Med. **23** (1998) 233.
- 21) 深見 裕子, 粟津 邦男: レーザー研究 **27** (1999) 840; 深見 裕子, 粟津 邦男: レーザー研究 **28** (2000) 695.
- 22) 石井 克典, 岩月 幸一, 吉峰 俊樹, 粟津 邦男: レーザー研究 **30** (2002) 742.
- 23) E. Sobol, A. Sviridov, M. Kitai, J. M. Gilligan, N. H. Tolk, G. S. Edwards: J. Biomed. Opt. **8** (2003) 216.
- 24) 永田 博之, 部谷 学, 佐野 秀, 内園 岳志, 橋新 裕一, 粟津 邦男: レーザー研究 **31** (2003) 342.
- 25) 尾崎 幸洋, 岩崎 秀夫: 生体分子分光学入門(共立出版, 東京, 1992)p. 56.
- 26) M. H. Niemz: *Laser-Tissue Interactions* (Springer, Berlin, 1996) p. 45.
- 27) 部谷 学, 深見 裕子, 粟津 邦男: 光学 **30** (2001) 667.
- 28) 片山 幹郎: レーザー化学(II)(裳華房, 東京, 1985)p. 339.
- 29) 内藤 康秀, 粟津 邦男: レーザー研究 **31** (2003) 16; 内藤 康秀, 佐々木 理江, 部谷 学, 粟津 邦男: レーザー研究 **31** (2003) 219.
- 30) 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** (2000) 8.
- 31) J. P. Cummings and J. T. Walsh Jr.: Appl. Phys. Lett. **62** (1993) 1988.
- 32) M. Heya, Y. Fukami, and K. Awazu: Jpn. J. Appl. Phys. Suppl. **41-1** (2002) 143.

レーザーワード

中赤外自由電子レーザー

(MIR-FEL: mid-infrared free electron laser)

MIR-FELは相対論的なエネルギーを持つ電子ビームと電磁場との共鳴的な相互作用により、コヒーレントな電磁波を発生させるものである。通常のレーザーでは発振波長が原子、分子あるいは固体中の電子のエネルギー準位によって決定されるが、MIR-FELではこのエネルギー準位を利用しないため発振波長を中赤外域において連続的に走査できる。中赤外域は生体を構成する生体分子の

振動領域に相当するため、特定の分子振動を共鳴的に且つ選択的に励起できる。加えて、MIR-FELは高ピークパワー、短パルス、高繰り返し周波数という特長を有している。これら特長を活かすことにより、分子レベルから生体組織までの構造体に対して光化学的・光熱的・光機械的作用を選択的に誘起できる。このように、MIR-FELはバイオ医用応用研究のレーザー光源として必須である。(部谷 学)