

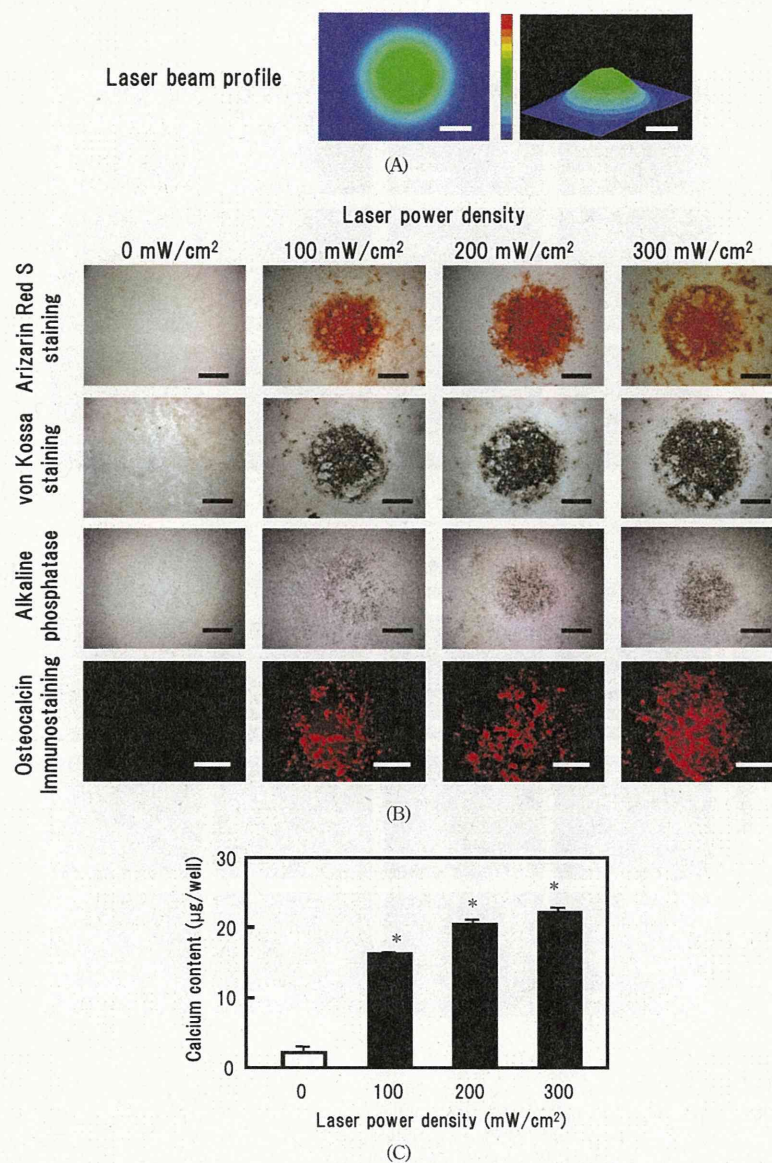
るが、一つ一つの報告を丹念に見ていくと、非常に多くの細胞機能を担っている転写因子の発現がレーザー照射によって増減していることが分かる。NF- κ B は転写因子として interleukin (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 や tumor necrosis factor (TNF)- α など炎症性サイトカインを同時に複数発現させるだけでなく、癌細胞の増殖や不死化に重要なアポトーシス関連タンパク質も発現させる。LLLT によって生じた酸化還元経路が引き金となって NF- κ B の発現が増加することが報告されており^{81,82}, LLLT によって間接的に各種サイトカインの発現が亢進している一因とされている。

c) サーカディアンリズム

1日を1周期とするサーカディアンリズムは、生物の進化の初期に獲得された生命機能であり、単細胞生物から哺乳類・ヒトにいたるまで、現在の地球に生存する多くの生物種に見られる生命現象である。哺乳類の時計遺伝子は数種の遺伝子群からなり、安定した約24時間周期の分子リズムを作り出している。Brain-Muscle ARNT-like protein 2 (BMAL2), CLOCK (CLK), Cryptochrome (CRY), Period (PER) など、種々のタンパク質が研究されているが、これらの分子時計は体中ほぼすべての細胞に存在して細胞内の時計の役割を果たし、細胞分裂など種々の細胞活動の時間を規定している。その中でも CRY は青色光を吸収し励起される FAD を補酵素 (発色団) としてもっている。CRY は高等植物やショウジョウバエなどでは青色光受容体として知られているが⁸³, CRY の光受容により CRY 分子内で何が起きているのかという光受容過程は依然として不明のままである。これまでに知られている光受容体は、いずれも発色団の光異性化をきっかけにその構造変化がアポタンパク質に伝わり、タンパク質全体の構造変化が引き起こされることにより光受容シグナルが伝えられている。しかし CRY の場合、発色団が FAD であるため光異性化は起こりえない。光により励起された FAD から何らかの基質に電子移動が起

こることが考えられるが、詳細は明らかになっていない。

一方、骨組織は骨芽細胞による骨生成と破骨細胞による骨吸収のバランスの上に成り立っており、骨形成もまたホメオスタシスである。骨形成がサーカディアンリズムに依存するという Fu らの報告³⁰ や、骨芽細胞における BMP-4 の発現にサーカディアンリズムの中心的な役割を果たす E-box motif が関与しているという Kawasaki らの報告⁸⁵ から、CRY は単なるサーカディアンリズムの発振だけではなく、E-box を介した種々のホメオスタシスや基礎生理現象に関与している物質であることがわかる。そこで著者らの研究では CRY の補酵素・FAD の吸収帯である波長405nm のレーザーを用い、細胞へレーザーを照射した後の CRY の細胞内分布や発現量変化について研究を行っている。図1に本研究で用いた波長405nm レーザーのビームプロファイルと、それをマウス骨髄間葉系細胞に3分間照射後、5日間骨分化培地で培養した結果を示した。そのビームプロファイルと全く同様の形状でアリザリンレッドおよび von Kossa 染色された。すなわちリン酸カルシウムの沈着が認められた。また、図1に骨芽細胞への分化マーカーであるアルカリフォスファターゼ染色およびオステオカルシンの免疫染色の結果も合わせて示した。この結果からもレーザー照射群においてアルカリフォスファターゼおよびオステオカルシンの発現が亢進することを確認できた。これらの結果から、骨髄間葉系細胞に波長405nm のレーザーを照射することで、骨芽細胞への分化を促進することができた。さらに図2に CRY1 および PER2 の免疫染色の結果を示した。波長405nm レーザーを照射していない細胞は CRY1 および PER2 が細胞質に存在しているのに対し、照射した細胞は CRY1 および PER2 が核へと移行していることが明らかとなった。図3にレーザー照射24時間後の CRY1 mRNA の発現量をリアルタイム PCR 法により測定した結果を示した。レーザー非照



(A) The beam profile of the blue laser (wave length; 405nm, continuous wave). Mouse mesenchymal stromal cells were irradiated for 180 sec at various laser power densities. Scale bars = 200

(B) Histochemical analysis of laser irradiated mouse mesenchymal stromal cells.

Calcium deposition of laser irradiated mouse mesenchymal stromal cells was stained by Alizarin red-S (magnification: $\times 50$). At 5 days post-irradiation, calcium deposition had increased around the cells in a dose-dependent manner.

Calcium phosphate deposition was evaluated by von Kossa staining (magnification: $\times 50$).

The area expressing alkaline phosphatase (ALP) activity was stained (magnification: $\times 50$).

Laser irradiated samples displayed immunopositive staining for osteocalcin, a marker of osteoblast differentiation (magnification: $\times 100$).

Scale bars = 200 (for Alizarin red-S, von Kossa, and ALA staining) and 100 μm (for osteocalcin immunostaining).

(C) The quantitative calcium content increased after laser irradiation relative to non-irradiated cells. Calcium content increases varied with laser energy. *, $p < 0.01$: significant difference between the calcium content of laser-irradiated MSCs and controls.

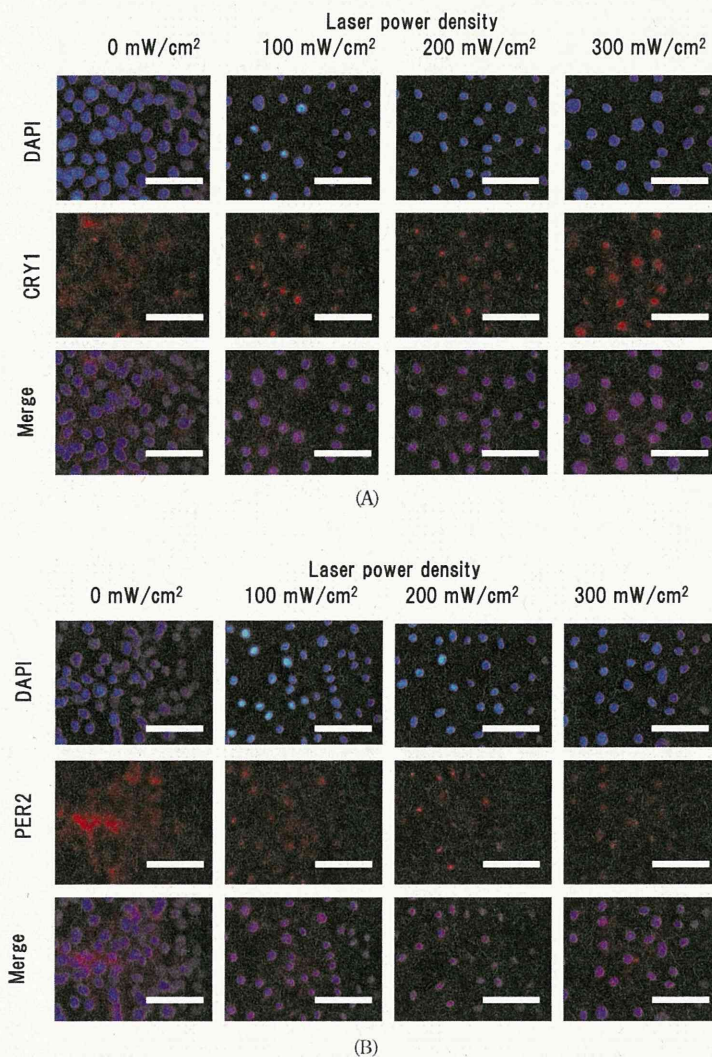


図2.

Intracellular location of mCRY1 (A) and mPER2 (B) proteins in mouse mesenchymal stromal cells 24 hr after laser irradiation. Cells were double-labeled with DAPI (blue, upper panel) and mCRY1 or mPER2 (red, center panel). The lower panel provides a merged image. mCRY1 and mPER2 localized to the cytoplasm prior to laser irradiation. After laser irradiation, proteins translocated to the nucleus. Scale bars =30 μ m

射群に比べてレーザー照射群のCRY1 mRNAが半分に低下した。

サーカディアンリズムにおいては、CLOCK、BMALがヘテロダイマーを形成しPer、Cryの転写を促進する（CLOCK、BMALは転写調節領域にE-box配列をもつ遺伝子群の転写を活性化する因子である）。そこか

ら翻訳されたPER、CRYタンパク質は細胞質でヘテロダイマーを形成し核に移行する。核に移行したPER、CRYヘテロダイマーはCLOCK、BMALヘテロダイマーに結合し転写を阻害し自らの発現を抑制する。つまり、PER、CRYはE-box配列をもつ遺伝子群の転写抑制因子である。自身の転写

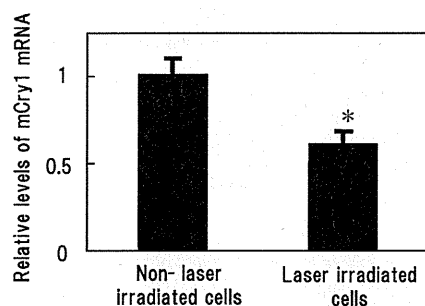


図3. mRNA levels of *mCry1* in mouse mesenchymal stromal cells 24 hr after laser irradiation (100mW/cm²) and in non-irradiated cells. Samples were normalized to *mRps18*. The mRNA levels of *mCry1* decreased after blue laser irradiation relative to non-irradiated cells. *, p<0.01: significant difference between the relative mRNA levels of laser irradiated MSCs and controls.

の抑制により PER, CRY ヘテロダイマーの量が減少してくると転写抑制が解け Per, Cry の転写が再開される。このようにして遺伝子発現のネガティブフィードバック機構によってリズムが維持されている。こういった E-box 配列のオン・オフ遺伝子発現のリズムが24時間周期で起こった結果として、サーカディアンリズムが形成されることが分かっている。本研究の結果では、マウス骨髄間葉系細胞に波長405nm のレーザーを照射することで、CRY1の細胞内局在を細胞質から核へと移行させ CRY1自身の発現を抑制させることができた(図3)。さらにこれまでに著者らは同様のレーザーを用いて脂肪細胞への分化抑制⁶⁷⁾ や軟骨細胞への分化促進作用⁹²⁾ についても報告している。

おわりに

本稿では紙面の都合によりレーザー照射後の代表的な生物作用と著者らが行ってきた研究の一部についてのみ記述したが、細胞内光受容体やレーザー照射によって変化する細胞内シグナルカスケードがこれら以外にも多く存在する。LLLT が始まってすでに40年以上になろうとしている今日、“Why doesn't everyone use it?”

統一されていないレーザー照射パラメータだけでなく、これまで積み上げられている臨床報告例を丹念に精査し、分子生物学的知見を踏まえた生物作用、細胞作用についての研究を行うことが重要であると考えている。

なお、本研究は(独)日本学術振興会 科学研究費補助金の補助を受けて行ったものである。

これからの研究の夢

レーザー医学・光生物学に関する研究は、臨床・基礎研究分野ともに多岐多方面にわたっており、いずれの分野でも新しい診断・治療方法の開発の研究が活発に行われている。本稿で紹介させていただいたレーザー・光がおよぼす細胞作用もその一分野であり、今後もそれらの適応範囲や研究のブレークスルーを目指して多くの研究結果が公表されると確信している。私はこれまでに、ドラッグデリバリーシステム、生体組織工学や再生医学についての研究を行い、数年前からレーザー医学あるいは光生物学という研究も合わせて進めているが、これまで得られた多くの研究結果から感じることは、レーザー・光に必ず生体(細胞)は反応するということである。それらのメカニズムも、使用するレーザー・細胞・実験条件などによって大きく異なり、それらを一つずつ解析して結果を積み上げていく必要がある。漠然とした記述になってしまったが、生命誕生当初から利用してきた光エネルギーを、これからはイメージングなどに代表される光診断、LLLTや Photodynamic Therapy (PDT) を中心とした疾病の治療のツールとして積極的に利用できる技術・方法の開発を目指している。

文 献

- 1) Mester, E., Szende, B. and Gartner, P.: The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiol. Radiother. (Berl)*. 9: 621-626, 1968.
- 2) Roelandts, R.: The history of phototherapy: something new under the sun? *J. Am. Acad. Dermatol.* 46: 926-930, 2002.
- 3) Mester, E., Spiry, T., Szende, B. and Tota, J. G.: Effect of laser rays on wound healing. *Am. J. Surg.* 122: 532-535, 1971.
- 4) Lanzafame, R. J.: Why doesn't everyone use it? *J. Clin. Laser Med. Surg.* 21: 335-336, 2003.
- 5) Mester, E. and Jaszszagi-Nagy, E.: Biological effects

- of laser radiation. *Radiobiol. Radiother. (Berl)*. 12: 377-385, 1971.
- 6) Azevedo, L. H., de Paula Eduardo, F., Moreira, M. S., de Paula Eduardo, C. and Marques, M. M.: Influence of different power densities of LILT on cultured human fibroblast growth: a pilot study. *Lasers in medical science* 21: 86-89, 2006.
 - 7) Brondon, P., Stadler, I. and Lanzafame, R. J.: A study of the effects of phototherapy dose interval on photobiomodulation of cell cultures. *Lasers Surg. Med.* 36: 409-413, 2005.
 - 8) Chen, C. H., Hung, H. S. and Hsu, S. H.: Low-energy laser irradiation increases endothelial cell proliferation, migration, and eNOS gene expression possibly via PI3K signal pathway. *Lasers Surg. Med.* 40: 46-54, 2008.
 - 9) de Castro, J. L., Pinheiro, A. L., Werneck, C. E. and Soares, C. P.: The effect of laser therapy on the proliferation of oral KB carcinoma cells: an in vitro study. *Photomedicine and laser surgery* 23: 586-589, 2005.
 - 10) De Oliveira, R. E., Oliveira, D. A., Monteiro, W., Zangaro, R. A., Magini, M. and Soares, C. P.: Comparison between the effect of low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasonic irradiation *in vitro*. *Photomedicine and laser surgery* 26: 6-9, 2008.
 - 11) Eduardo Fde, P., Bueno, D. F., de Freitas, P. M., Marques, M. M., Passos-Bueno, M. R., Eduardo Cde, P. and Zatz, M.: Stem cell proliferation under low intensity laser irradiation: a preliminary study. *Lasers Surg. Med.* 40: 433-438, 2008.
 - 12) Eduardo, F. P., Mehnert, D. U., Monezi, T. A., Zezell, D. M., Schubert, M. M., Eduardo, C. P. and Marques, M. M.: Cultured epithelial cells response to phototherapy with low intensity laser. *Lasers Surg. Med.* 39: 365-372, 2007.
 - 13) Evans, D. H. and Abrahamse, H.: Efficacy of three different laser wavelengths for *in vitro* wound healing. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 24: 199-210, 2008.
 - 14) Gao, X., Chen, T., Xing, D., Wang, F., Pei, Y. and Wei, X.: Single cell analysis of PKC activation during proliferation and apoptosis induced by laser irradiation. *J. Cell. Physiol.* 206: 441-448, 2006.
 - 15) Gavish, L., Perez, L. and Gertz, S. D.: Low-level laser irradiation modulates matrix metalloproteinase activity and gene expression in porcine aortic smooth muscle cells. *Lasers Surg. Med.* 38: 779-786, 2006.
 - 16) Gulsoy, M., Ozer, G. H., Bozkulak, O., Tabakoglu, H. O., Aktas, E., Deniz, G. and Ertan, C.: The biological effects of 632.8-nm low energy He-Ne laser on peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *J. Photochem. Photobiol. B.* 82: 199-202, 2006.
 - 17) Hawkins, D. and Abrahamse, H.: Biological effects of helium-neon laser irradiation on normal and wounded human skin fibroblasts. *Photomedicine and laser surgery* 23: 251-259, 2005.
 - 18) Hawkins, D. and Abrahamse, H.: Influence of broad-spectrum and infrared light in combination with laser irradiation on the proliferation of wounded skin fibroblasts. *Photomedicine and laser surgery* 25: 159-169, 2007.
 - 19) Hawkins, D. and Abrahamse, H.: How Long After Laser Irradiation Should Cellular Responses be Measured to Determine the Laser Effect? *J. Laser Appl.* 19: 74-83, 2007.
 - 20) Hawkins, D. H. and Abrahamse, H.: The role of laser fluence in cell viability, proliferation, and membrane integrity of wounded human skin fibroblasts following helium-neon laser irradiation. *Lasers Surg. Med.* 38: 74-83, 2006.
 - 21) Hawkins, D. H. and Abrahamse, H.: Time-dependent responses of wounded human skin fibroblasts following phototherapy. *J. Photochem. Photobiol. B.* 88: 147-155, 2007.
 - 22) Hou, J. F., Zhang, H., Yuan, X., Li, J., Wei, Y. J. and Hu, S. S.: In vitro effects of low-level laser irradiation for bone marrow mesenchymal stem cells: proliferation, growth factors secretion and myogenic differentiation. *Lasers Surg. Med.* 40: 726-733, 2008.
 - 23) Hourel, N. N. and Abrahamse, H.: Effectiveness of helium-neon laser irradiation on viability and cytotoxicity of diabetic-wounded fibroblast cells. *Photomedicine and laser surgery* 25: 474-481, 2007.
 - 24) Hourel, N. N. and Abrahamse, H.: Laser light influences cellular viability and proliferation in diabetic-wounded fibroblast cells in a dose- and wavelength-dependent manner. *Lasers in medical science* 23: 11-18, 2008.
 - 25) Hu, W. P., Wang, J. J., Yu, C. L., Lan, C. C., Chen, G. S. and Yu, H. S.: Helium-neon laser irradiation stimulates cell proliferation through photostimulatory effects in mitochondria. *J. Invest. Dermatol.* 127: 2048-2057, 2007.
 - 26) Kreisler, M., Christoffers, A. B., Willershausen, B. and d'Hoedt, B.: Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibroblasts: an *in vitro* study. *J. Clin. Periodontol.* 30: 353-358, 2003.
 - 27) Kreisler, M., Christoffers, A. B., Willershausen, B. and d'Hoedt, B.: Low-level 809nm GaAlAs laser irradiation increases the proliferation rate of human laryngeal carcinoma cells *in vitro*. *Lasers in medical science* 18: 100-103, 2003.
 - 28) Liu, Y. H., Ho, C. C., Cheng, C. C., Hsu, Y. H. and Lai, Y. S.: Photoradiation could influence the cytoskeleton organization and inhibit the survival of human hepatoma cells *in vitro*. *Lasers in medical science* 21: 42-48, 2006.
 - 29) Marques, M. M., Pereira, A. N., Fujihara, N. A., Nogueira, F. N. and Eduardo, C. P.: Effect of low-power laser irradiation on protein synthesis and ultrastructure of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg. Med.* 34: 260-265, 2004.
 - 30) Mirsky, N., Krispel, Y., Shoshany, Y., Maltz, L. and Oron, U.: Promotion of angiogenesis by low energy laser irradiation. *Antioxid. Redox Signal.* 4: 785-790, 2002.
 - 31) Mirzaei, M., Bayat, M., Mosafa, N., Mohsenifar, Z.,

- Piryaei, A., Farokhi, B., Rezaei, F., Sadeghi, Y. and Rakhshan, M.: Effect of low-level laser therapy on skin fibroblasts of streptozotocin-diabetic rats. *Photomedicine and laser surgery* 25: 519-525, 2007.
- 32) Miyata, H., Genma, T., Ohshima, M., Yamaguchi, Y., Hayashi, M., Takeichi, O., Ogiso, B. and Otsuka, K.: Mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated protein kinase activation of cultured human dental pulp cells by low-power gallium-aluminium-arsenic laser irradiation. *Int. Endod. J.* 39: 238-244, 2006.
- 33) Mognato, M., Squizzato, F., Facchin, F., Zaghetto, L. and Corti, L.: Cell growth modulation of human cells irradiated in vitro with low-level laser therapy. *Photomedicine and laser surgery* 22: 523-526, 2004.
- 34) Moore, P., Ridgway, T. D., Higbee, R. G., Howard, E. W. and Lucroy, M. D.: Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation-stimulated cell proliferation in vitro. *Lasers Surg. Med.* 36: 8-12, 2005.
- 35) Mvula, B., Mathope, T., Moore, T. and Abrahamse, H.: The effect of low level laser irradiation on adult human adipose derived stem cells. *Lasers in medical science* 23: 277-282, 2008.
- 36) Mvula, B., Moore, T. J. and Abrahamse, H.: Effect of low-level laser irradiation and epidermal growth factor on adult human adipose-derived stem cells. *Lasers in medical science* 25: 33-39, 2010.
- 37) Pal, G., Dutta, A., Mitra, K., Grace, M. S., Romanczyk, T. B., Wu, X., Chakrabarti, K., Anders, J., Gorman, E., Waynant, R. W. and Tata, D. B.: Effect of low intensity laser interaction with human skin fibroblast cells using fiber-optic nano-probes. *J. Photochem. Photobiol. B.* 86: 252-261, 2007.
- 38) Pereira, A. N., Eduardo Cde, P., Matson, E. and Marques, M. M.: Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg. Med.* 31: 263-267, 2002.
- 39) Pinheiro, A. L., Carneiro, N. S., Vieira, A. L., Brugnara, A., Jr., Zanin, F. A., Barros, R. A. and Silva, P. S.: Effects of low-level laser therapy on malignant cells: in vitro study. *J. Clin. Laser Med. Surg.* 20: 23-26, 2002.
- 40) Poon, V. K., Huang, L. and Burd, A.: Biostimulation of dermal fibroblast by sublethal Q-switched Nd:YAG 532 nm laser: collagen remodeling and pigmentation. *J. Photochem. Photobiol. B.* 81: 1-8, 2005.
- 41) Posten, W., Wrone, D. A., Dover, J. S., Arndt, K. A., Silapunt, S. and Alam, M.: Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol. Surg.* 31: 334-340, 2005.
- 42) Pourzarandian, A., Watanabe, H., Ruwanpura, S. M., Aoki, A. and Ishikawa, I.: Effect of low-level Er:YAG laser irradiation on cultured human gingival fibroblasts. *J. Periodontol.* 76: 187-193, 2005.
- 43) Reddy, G. K.: Photobiological basis and clinical role of low-intensity lasers in biology and medicine. *J. Clin. Laser Med. Surg.* 22: 141-150, 2004.
- 44) Schindl, A., Merwald, H., Schindl, L., Kaun, C. and Wojta, J.: Direct stimulatory effect of low-intensity 670 nm laser irradiation on human endothelial cell proliferation. *Br. J. Dermatol.* 148: 334-336, 2003.
- 45) Skopin, M. D. and Molitor, S. C.: Effects of near-infrared laser exposure in a cellular model of wound healing. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 25: 75-80, 2009.
- 46) Taniguchi, D., Dai, P., Hojo, T., Yamaoka, Y., Kubo, T. and Takamatsu, T.: Low-energy laser irradiation promotes synovial fibroblast proliferation by modulating p15 subcellular localization. *Lasers Surg. Med.* 41: 232-239, 2009.
- 47) Tuby, H., Maltz, L. and Oron, U.: Low-level laser irradiation (LLLI) promotes proliferation of mesenchymal and cardiac stem cells in culture. *Lasers Surg. Med.* 39: 373-378, 2007.
- 48) Vinck, E. M., Cagnie, B. J., Cornelissen, M. J., Declercq, H. A. and Cambier, D. C.: Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. *Lasers in medical science* 18: 95-99, 2003.
- 49) Vinck, E. M., Cagnie, B. J., Cornelissen, M. J., Declercq, H. A. and Cambier, D. C.: Green light emitting diode irradiation enhances fibroblast growth impaired by high glucose level. *Photomedicine and laser surgery* 23: 167-171, 2005.
- 50) Zungu, I. L., Mbene, A. B., Hawkins Evans, D. H., Houreld, N. N. and Abrahamse, H.: Phototherapy promotes cell migration in the presence of hydroxyurea. *Lasers in medical science* 24: 144-150, 2009.
- 51) Wong-Riley, M. T., Liang, H. L., Eells, J. T., Chance, B., Henry, M. M., Buchmann, E., Kane, M. and Whelan, H. T.: Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: role of cytochrome c oxidase. *J. Biol. Chem.* 280: 4761-4771, 2005.
- 52) Pastore, D., Greco, M., Petragallo, V. A. and Passarella, S.: Increase in $\langle -H^+ / e^- \rangle$ ratio of the cytochrome c oxidase reaction in mitochondria irradiated with helium-neon laser. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 34: 817-826, 1994.
- 53) Sutherland, J. C.: Biological effects of polychromatic light. *Photochem. Photobiol.* 76: 164-170, 2002.
- 54) Karu, T. I. and Kolyakov, S. F.: Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomedicine and laser surgery* 23: 355-361, 2005.
- 55) Barolet, D., Duplay, P., Jacomy, H. and Auclair, M.: Importance of pulsing illumination parameters in low-level-light therapy. *Journal of biomedical optics* 15: 048005, 2010.
- 56) Chu, J., Wu, S. and Xing, D.: Survivin mediates self-protection through ROS/cdc25c/CDK1 signaling pathway during tumor cell apoptosis induced by high fluence low-power laser irradiation. *Cancer Lett.* 297: 207-219, 2010.
- 57) Karu, T. I., Pyatibrat, L. V. and Afanasyeva, N. I.: Cellular effects of low power laser therapy can be mediated by nitric oxide. *Lasers Surg. Med.* 36: 307-

- 314, 2005.
- 58) Lan, C. C., Wu, S. B., Wu, C. S., Shen, Y. C., Chiang, T. Y., Wei, Y. H. and Yu, H. S.: Induction of primitive pigment cell differentiation by visible light (helium-neon laser): a photoacceptor-specific response not replicable by UVB irradiation. *Journal of molecular medicine* **90**: 321-330, 2012.
- 59) Lim, J., Sanders, R. A., Snyder, A. C., Eells, J. T., Henshel, D. S. and Watkins, J. B., 3rd: Effects of low-level light therapy on streptozotocin-induced diabetic kidney. *J. Photochem. Photobiol. B.* **99**: 105-110, 2010.
- 60) Santana-Blank, L., Rodriguez-Santana, E. and Santana-Rodriguez, K.: Theoretic, experimental, clinical bases of the water oscillator hypothesis in near-infrared photobiomodulation. *Photomedicine and laser surgery* **28** Suppl 1: S41-52, 2010.
- 61) Silveira, P. C., Streck, E. L. and Pinho, R. A.: Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. *J. Photochem. Photobiol. B.* **86**: 279-282, 2007.
- 62) Wu, S., Xing, D., Gao, X. and Chen, W. R.: High fluence low-power laser irradiation induces mitochondrial permeability transition mediated by reactive oxygen species. *J. Cell. Physiol.* **218**: 603-611, 2009.
- 63) Wu, Z. H., Zhou, Y., Chen, J. Y. and Zhou, L. W.: Mitochondrial signaling for histamine releases in laser-irradiated RBL-2H3 mast cells. *Lasers Surg. Med.* **42**: 503-509, 2010.
- 64) Plaetzer, K., Kiesslich, T., Krammer, B. and Hammerl, P.: Characterization of the cell death modes and the associated changes in cellular energy supply in response to AIFcS4-PDT. *Photochemical & photobiological sciences* **1**: 172-177, 2002.
- 65) Massey, V.: The chemical and biological versatility of riboflavin. *Biochem. Soc. Trans.* **28**: 283-296, 2000.
- 66) Eichler, M., Lavi, R., Shainberg, A. and Lubart, R.: Flavins are source of visible-light-induced free radical formation in cells. *Lasers Surg. Med.* **37**: 314-319, 2005.
- 67) Kushibiki, T. and Awazu, K.: Controlling osteogenesis and adipogenesis of mesenchymal stromal cells by regulating a circadian clock protein with laser irradiation. *International journal of medical sciences* **5**: 319-326, 2008.
- 68) Kushibiki, T. and Awazu, K.: Blue laser irradiation enhances extracellular calcification of primary mesenchymal stem cells. *Photomedicine and laser surgery* **27**: 493-498, 2009.
- 69) Schafer, F. Q. and Buettner, G. R.: Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic. Biol. Med.* **30**: 1191-1212, 2001.
- 70) Storz, P.: Mitochondrial ROS—radical detoxification, mediated by protein kinase D. *Trends Cell Biol.* **17**: 13-18, 2007.
- 71) Liu, H., Colavitti, R., Rovira, II and Finkel, T.: Redox-dependent transcriptional regulation. *Circ. Res.* **97**: 967-974, 2005.
- 72) Irani, K., Xia, Y., Zweier, J. L., Sollott, S. J., Der, C. J., Fearon, E. R., Sundaresan, M., Finkel, T. and Goldschmidt-Clermont, P. J.: Mitogenic signaling mediated by oxidants in Ras-transformed fibroblasts. *Science* **275**: 1649-1652, 1997.
- 73) Schreck, R. and Baeuerle, P. A.: A role for oxygen radicals as second messengers. *Trends Cell Biol.* **1**: 39-42, 1991.
- 74) Droge, W.: Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* **82**: 47-95, 2002.
- 75) Lavi, R., Shainberg, A., Friedmann, H., Shneyvays, V., Rickover, O., Eichler, M., Kaplan, D. and Lubart, R.: Low energy visible light induces reactive oxygen species generation and stimulates an increase of intracellular calcium concentration in cardiac cells. *J. Biol. Chem.* **278**: 40917-40922, 2003.
- 76) Borutaite, V., Budriunaite, A. and Brown, G. C.: Reversal of nitric oxide-, peroxynitrite- and S-nitrosothiol-induced inhibition of mitochondrial respiration or complex I activity by light and thiols. *Biochim. Biophys. Acta* **1459**: 405-412, 2000.
- 77) Guzzardella, G. A., Fini, M., Torricelli, P., Giavaresi, G. and Giardino, R.: Laser stimulation on bone defect healing: an in vitro study. *Lasers in medical science* **17**: 216-220, 2002.
- 78) Leung, M. C., Lo, S. C., Siu, F. K. and So, K. F.: Treatment of experimentally induced transient cerebral ischemia with low energy laser inhibits nitric oxide synthase activity and up-regulates the expression of transforming growth factor-beta 1. *Lasers Surg. Med.* **31**: 283-288, 2002.
- 79) Moriyama, Y., Moriyama, E. H., Blackmore, K., Akens, M. K. and Lilge, L.: In vivo study of the inflammatory modulating effects of low-level laser therapy on iNOS expression using bioluminescence imaging. *Photochem. Photobiol.* **81**: 1351-1355, 2005.
- 80) Tuby, H., Maltz, L. and Oron, U.: Modulations of VEGF and iNOS in the rat heart by low level laser therapy are associated with cardioprotection and enhanced angiogenesis. *Lasers Surg. Med.* **38**: 682-688, 2006.
- 81) Eichler, M., Lavi, R., Friedmann, H., Shainberg, A. and Lubart, R.: Red light-induced redox reactions in cells observed with TEMPO. *Photomedicine and laser surgery* **25**: 170-174, 2007.
- 82) Rizzi, C. F., Mauriz, J. L., Freitas Correa, D. S., Moreira, A. J., Zettler, C. G., Filippin, L. I., Marroni, N. P. and Gonzalez-Gallego, J.: Effects of low-level laser therapy (LLL) on the nuclear factor (NF)-kappaB signaling pathway in traumatized muscle. *Lasers Surg. Med.* **38**: 704-713, 2006.
- 83) Lee, C., Etchegaray, J. P., Cagampang, F. R., Loudon, A. S. and Reppert, S. M.: Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell* **107**: 855-867, 2001.
- 84) Fu, L., Patel, M. S., Bradley, A., Wagner, E. F. and Karsenty, G.: The molecular clock mediates leptin-

- regulated bone formation *Cell* 122: 803-815, 2005.
- 85) Kawasaki, S., Ebara, S., Nakayama, K. and Takaoka, K.: The E-Box motif, recognized by tissue-specific nuclear factor(s), is important for BMP-4 gene expression in osteogenic cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 263: 560-565, 1999.
- 86) Kushibiki, T., Tajiri, T., Ninomiya, Y. and Awazu, K.: Chondrogenic mRNA expression in prechondrogenic cells after blue laser irradiation. *J. Photochem. Photobiol. B.* 98: 211-215, 2010.

Regulation of the biological function by low level laser therapy

Toshihiro KUSHIBIKI, Takeshi HIRASAWA, Shinpei OKAWA and Miya ISHIHARA

J. Natl. Def. Med. Coll. (2012) 37 (4) : 267 - 279

Abstract: Low level laser therapy (LLLT) is mainly focused on the activation of intracellular or extracellular chromophore and the initiation of cellular signaling by using low power lasers. Over the past forty decades, it was realized that the laser therapy had the potential to improve wound healing and reduce pain and inflammation. In recent years, the term "low level laser therapy (LLLT)" has become widely recognized. This review will summarize the various light sources, principles of dosimetry, and several parameters of LLLT that are employed in clinical treatment. Furthermore, we will describe the mechanisms of action of LLLT at a cellular level. Finally, our recent research results that LLLT enhanced the cells differentiation will also be described.

Key words: Low Level Laser Therapy (LLLT) / intracellular chromophore
regulation of cells function

ISSN 0919-9195

第1250号

2012年6月



バイオメディカル・フォトニクス
応用技術

バイオメディカル・フォトニクス
応用技術調査専門委員会編

電
気
学
会
技
術
報
告

電 気 学 会
電子・情報・システム部門
光・量子デバイス技術委員会

バイオメディカル・フォトリクス応用技術

バイオメディカル・フォトリクス応用技術調査専門委員会編

目 次	
1. はじめに	3
2. バイオメディカルフォトリクスの生体 イメージング応用に関する技術動向	
2.1 ラマン分光イメージング	4
2.2 蛍光イメージング	7
2.3 OCT を用いたイメージング	10
3. バイオメディカルフォトリクスの生体 機能計測応用に関する技術動向	
3.1 脳機能計測	18
3.2 分光分析による計測	25
4. バイオメディカルフォトリクスの生体 材料分析応用に関する技術動向	
4.1 レーザーイオン化質量分析	35
4.2 分光分析	40
5. バイオメディカルフォトリクスの治療技術 応用に関する技術動向	
5.1 超音響技術の応用	46
5.2 光学的治療	52

バイオメディカル・フォトリクス応用 技術調査専門委員会委員

委員長 松浦 祐司(東北大学)
幹事 片桐 崇史(東北大学)
委員 相津 佳永(室蘭工業大学)
粟津 邦男(大阪大学)
石原 美弥(防衛医科大学校)
石丸 伊知郎(香川大学)
上野 登輝夫(ニデック)
近江 雅人(大阪大学)
大森 繁(テルモ㈱)
柿野 聡子(東京医科歯科大学)
片岡 洋祐(理化学研究所)
小西 直樹(九州工業大学)
佐藤 英俊(関西学院大学)
佐藤 学(山形大学大学院)

委員 須丸 公雄(産業技術総合研究所)
坪井 泰之(北海道大学)
渡慶次 学(名古屋大学)
津村 徳道(千葉大学)
西岡 一(電気通信大学)
西舘 泉(東京農工大学)
西山 伸宏(東京大学)
野本 悦子(日立製作所)
花田 修賢(弘前大学)
藤田 克昌(大阪大学)
舟根 司(日立製作所)
細川 陽一郎(奈良先端大学院大)
渡邊 歴(産業技術総合研究所)
和田 智之(理化学研究所)

5. バイオメディカルフォトリクスの治療技術応用に関する技術動向

5.1 光音響技術の応用

5.1.1 光音響画像の高分解能化のための画像再構成

5.1.1.1 はじめに

近赤外光音響断層画像化技術は、パルスレーザー光を吸収した生体組織内の光吸収体が、熱弾性過程により広帯域の音響波を発生する光音響効果を利用した新しい画像診断手法である⁽¹⁻⁵⁾。光吸収体において発生する音響波は、生体組織内を伝播し、圧電素子で構成される受信プローブにより検出される。このため、音響波の到達時間に音速を乗ずることにより光吸収体の深さ情報を取得できる。さらに、受信プローブを1次元にスキャンすることにより、2次元の位置情報が得られるため、画像再構成処理を施すことにより断層画像を取得できる。

光音響と同様に音響波を用いた画像診断手法である超音波エコーでは、探触子が発生する音響波の組織界面における反射波を観測するが、生体軟組織においては微小な反射源が多く存在し、音響波の反射率の変化が小さいため、低コントラストとなる。一方、光音響では光吸収に伴い発生する音響波を観測するため、光吸収体のみを高コントラストに画像化できる。また、光を用いた高分解能画像診断手法皮下1-3 mmにおいて高分解能の画像が得られるが、生体における散乱の影響により深部診断は困難である。これに対し、光音響は生体組織による散乱の影響で局在化が困難となる生体深部における光吸収分布を、散乱係数が光と比較して2~3桁小さい音響波として検出するため、深部を高分解能に診断できる。また、光音響において画像化できる光吸収分布は色素分布に対応するため、励起光の波長を変更することにより、様々な生体色素を選択的に画像化できる⁽⁶⁾。この性質を利用した高分解能機能イメージングが注目を集めており、脳機能イメージング⁽²⁾や血中酸素飽和度測定への応用⁽³⁾が報告されている。

光音響信号から断層画像を取得する最も単純な方法は、プローブをスキャンして得られる信号系列を順に並べる手法である⁽⁵⁾。しかし、この手法は受信プローブの直下で発生する音響波のみを受信する仮定に基づくため、斜方から入射する音響波が誤差成分となる。このため、光音響信号から高分解能画像を取得するためには、斜方から入射する音響波を考慮した画像再構成処理が必須である。このため、受信信号を到達時間と音速との積を半径とする円状に逆投影する Temporal Back Projection⁽⁷⁾、周波数情報を利用して画像再構成を行う Fourier Transform Algorithm (FTA)^(4,6)、斜方から入射する音響波に起因する誤差成分を Hough 変換により補正する Hough Transform Algorithm (HTA)⁽⁴⁾などの手法が既に提案されている。

Temporal Back Projection 及び HTA は高精度の画像化が可能であるが、処理時間が長い問題がある。これに対し、FTA は画像再構成処理に高速フーリエ変換を利用することにより、Temporal Back Projection の 1/10 以下の処理時間で同等の精度の画像を取得できる。このため、画像再構成手法の主流となっている。

そこで本研究では、画像再構成処理に FTA を導入し、再構成される光音響画像の分解能と、受信プローブの指向特性、画像化対象の深さとの関係をシミュレーションにより検証した。また、細動脈模倣ファントムを用いた光音響画像再構成実験により、シミュレーション結果の妥当性を確認するとともに、FTA の導入による画像分解能の向上を確認した。

5.1.1.2 画像再構成手法の原理

光音響現象により発生する音響波の音圧 $p(r,t)$ は、(1)式

$$\Delta p(r,t) - \frac{1}{v_s^2} \frac{\partial^2 p(r,t)}{\partial t^2} = -\frac{\beta}{C_p} \frac{\partial H(r,t)}{\partial t} \dots (1)$$

の波動方程式で表わされる。

ここで、 Δ はラプラシアン演算子、 v_s は音速、 β は熱膨張係数、 C_p は等圧比熱である。 $H(r,t)$ はパルスレーザー光の吸収により発生するエネルギーであり、光吸収分布 $A(r)$ とパルス波形 $\eta(t)$ との積で表わされる。レーザーパルスの照射時間 τ_p が励起光の侵達長 d に対し応力緩和条件 $\tau_p \ll d/v_s$ を満たすとき、 $\eta(t)$ はデルタ関数 $\delta(t)$ に近似できる。このとき、音響波の時間、空間的变化は初期値として、(2)式、(3)式を与える波動方程式に従う。

$$p(r,0) = \frac{\beta v_s^2}{C_p} A(r) \dots (2)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} p(r,t=0) = 0 \dots (3)$$

$$P_0(k_x, k_z) = \frac{2v_s k_z}{\text{sgn}(k_z) \sqrt{k_x^2 + k_z^2}} \times P_d(k_x, \omega = \text{sgn}(k_z) \sqrt{k_x^2 + k_z^2}) \dots (4)$$

FTA では、波動方程式に従い伝播し、受信プローブで観測される音響波 $p_d(x, t)$ から光吸収分布に比例する初期圧力分布 $p_0(r) = p(r, 0)$ を求める。撮像対象が半空間 $z > 0$ にのみ存在し、受信プローブを $z=0$ 平面で x 方向にスキャンする条件において、プローブでの受信信号 $p_d(x, t)$ のフーリエ変換 $P_d(k_x, \omega)$ と、初期圧力分布 $p_0(x, z)$ のフーリエ変換 $P_0(k_x, \omega)$ との間には(4)式が成立する。(4)式は、(1)式に(2)式及び(3)式の初期条件を代入し、グリーン関数展開を施すことにより導出される⁽⁶⁾。

(4)式に基づき、周波数空間の補間処理を行うことで、受信信号系列 $p_d(x, t)$ の2次元フーリエ変換 $P_d(k_x, \omega)$ から $P_0(k_x, k_z)$ を算出し、2次元逆フーリエ変換を施すことにより、

初期圧力分布 $p_0(x, z)$ を再構成できる。

5.1.1.3 手法

音響波の解析には、Treeby らにより開発された光音響波解析ツール'k-wave'⁽⁸⁾を用いた。このツールは、伝播媒質の音速及び密度、初期圧力分布、プローブの配置及び指向特性を入力条件とし、その条件に応じて波動方程式を時間ステップごとに解くことにより、受信プローブの受信信号を出力する。このツールで得られる受信信号に対し、前述のFTA を適用することにより、光音響画像を再構成できる。

本シミュレーションにおいて、伝播媒質の音速及び密度は、水を想定して 1500[m/s]、1000[kg/m³]とした。また、初期圧力分布は、細動脈の断面を模擬して直径 0.3[mm]の円盤とした。プローブのスキューンはサンプルを描出できる分解能が得られるようにサンプルの径の半分以下の 0.1[mm]に刻みを設定し、100 回行った。受信プローブは、異なる指向特性を有するものを使用することにより、指向特性が再構成画像に与える影響を評価した。受信プローブの指向特性は、プローブの形状及びサイズにより決定される。本シミュレーションではプローブのアレイ化を想定し、プローブ形状を矩形とした。矩形プローブの指向特性 $D(\theta, \omega, X)$ は(5)式で表わされる。ここで X は素子幅、 θ は音響波のプローブへの入射角、 ω は音響波の周波数である。

$$D(\theta, \omega, X) = \text{sinc}\left(\frac{X \cdot \sin\theta}{2 \cdot \lambda}\right) \cdot \omega \quad \dots\dots\dots (5)$$

(5)式より、素子幅が狭いほど広い入射角の信号を受信できることを確認できる。本シミュレーションでは、スキャン方向における素子幅 X を 0.5[mm]、1.0[mm]、1.5[mm]とした。矩形プローブのもう一边はスキャン方向に対する指向特性に影響しないため一定とした。

また、サンプルの深さを 1[mm]から 19[mm]まで 1[mm]刻みに変化させ、画像分解能の深さ依存性を評価した。以上の条件で解析した光音響信号に対し FTA を施し、得られた画像の分解能を評価した。

計測系の概略図を図 5.1 に示す。光音響波の励起光源には、Q-switched Nd:YAG-SHG (波長 532[nm])を用いた。パルス半値幅は 3~4[ns]、繰り返し周波数は 10[Hz]で動作した。出力光を石英レンズで集光し、石英光ファイバー (コア径 400[μm]、長さ 2[m]) で導光した。ファイバー出力端における出射エネルギーは、600[μJ/pulse]とした。

受信プローブには、20[μm]の圧電性高分子フィルムのポリフッ化ビニリデン共重合体 P(VDF-TrFE)フィルムを用いた。P(VDF-TrFE)は音響波を受信する圧電素子として超音波診断装置などで広く用いられるチタン酸ジルコン酸鉛(PZT)と比較して、高感度かつ広帯域な特徴を有する^(5,9)。

光音響現象により発生する音響波は広帯域であるため、P(VDF-TrFE)は光音響プローブに特に適すると考えている。素子の大きさは 0.5×6.0[mm²]の矩形とした。受信信号を増

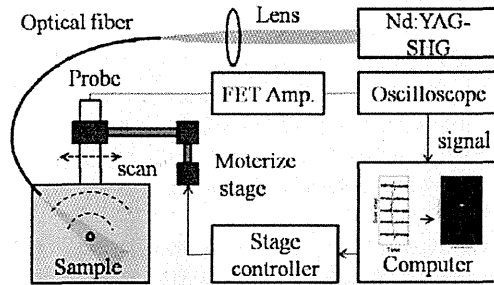


図 5.1 光音響画像再構成実験装置の概略図

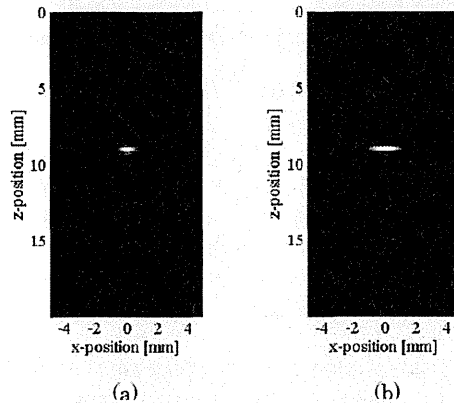


図 5.2 素子幅(a)0.5[mm]、(b)1.5[mm]の矩形プローブを使用する条件のシミュレーションで得られた信号を基に再構成した光音響画像

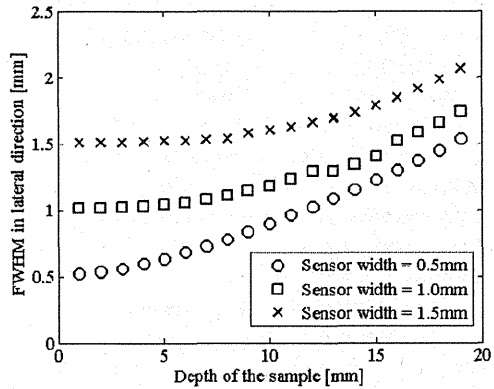


図 5.3 サンプル配置の深さと再構成画像の水平方向における半値幅の関係

幅率 46[dB] の FET アンプで増幅してマルチチャンネルデジタルオシロスコープで計測した。バイプレーナ光電管を用いて集光用レンズの散乱光を検出し、測定信号のトリガーとした。受信プローブのスキャンには自動ステージを用いた。自動ステージとマルチチャンネルデジタルオシロスコープをコンピュータに接続し、制御することによりプローブの短辺方向に 0.1[mm]刻みで 100 回のスキャンを行い、信号を取得した。

サンプルにはテフロンチューブ(内径 0.330[mm]、膜厚 0.051[mm])に、吸収係数 25[cm⁻¹]に調整した黒インクを注入した細動脈模擬ファントムを用い、設置深さを 6[mm]、9[mm]、12[mm]、15[mm]に変化させて実験を行った。以上の方法により得られる 100 ラインのスキャン信号に対し、FTA を施すことにより光音響画像を再構成し、分解能を評価した。

5.1.1.4 結果および考察

図 5.2(a)に、深さ 9[mm]に配置したサンプルが発生する音響波を素子幅 0.5[mm]の矩形プローブで受信する条件でシミュレーションした信号に対し、FTA を適用して得た再構成画像を示す。また、素子幅を 1.5[mm]とし、同様の手法で得た画像を図 5.2(b)に示す。図 5.2 より、プローブの指向特性が特に水平方向の分解能に対して顕著に影響することが確認できる。

また、図 5.3 に矩形受信プローブの素子幅を 0.5[mm]、1.0[mm]、1.5[mm]とした条件における、再構成画像の水平方向半値幅を縦軸に、サンプルの深さを横軸にとったグラフを示す。このグラフでは、サンプルが浅い位置に存在する場合、再構成画像の水平方向半値幅と、プローブの素子幅とがほぼ一致するのにに対し、深部においては半値幅が増加する。これは、スキャン幅 x_s に対しサンプルの深さ z が十分に浅い場合、サンプルから放射状に広がる音響波を受信できる角度限界 $\theta_{lim} = 2 \tan^{-1} \{ (x_s - x) / 2z \}$ はスキャン幅を無限にした場合の角度限界 $\theta_{lim} = \pi$ に漸近するため、プローブの指向特性が信号の受信角度を制限するが、サンプルが深くなると θ_{lim} は小さくなるため、角度限界 θ_{lim} が信号の受信角度に影響を与えるためであると考えられる。このため、浅部に存在する対象の画像化にはプローブの指向特性を広角にすることが特に有効であるが、深部においてはスキャン幅の影響が大きくなることが確認された。

図 5.4(a)に、深さ 9[mm]に設置した細動脈模擬ファントムが発生する光音響信号をスキャンして受信し、取得した信号系列を順に並べた画像を示す。また、図 5.4(b)に信号系列に対し FTA を施すことにより得た光音響画像を示す。これらの図より、FTA により光音響画像の水平方向分解能が大きく改善されることが確認された。

図 5.5 に、サンプルの深さを 6[mm]、9[mm]、12[mm]、15[mm]に変化させて得た再構成画像の水平方向半値幅を示す。図 5.5 より、併せて表示しているシミュレーション結果と同様の傾向が確認された。

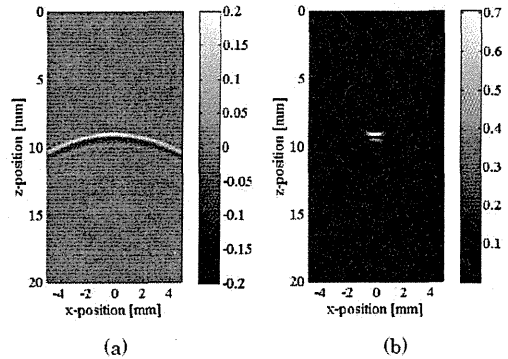


図 5.4 (a)深さ 9[mm]に配置した細動脈模擬ファントムが発生する光音響信号を取得順に並べて表示した画像及び、(b)FTA により再構成した光音響画像

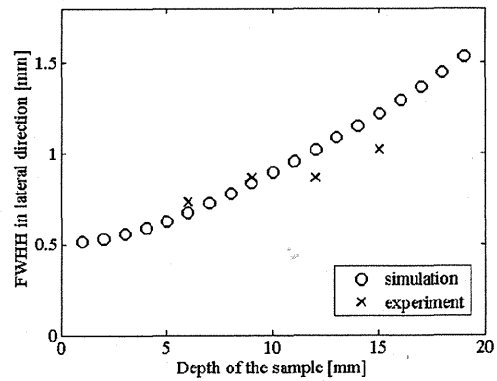


図 5.5 サンプル配置の深さと光音響画像の水平方向における半値幅の関係

この結果より、受信プローブを 10[mm]スキャンすることにより、深さ 15[mm]の領域において 1[mm]の分解能が得られることが確認された。図 5.3 のシミュレーション結果より、15[mm]の深さにおいては、光音響画像の水平方向分解能は深さによる制約が大きいことが確認できるため、より深部における分解能を改善するためには、スキャン幅を拡大する必要があると考えられる。

5.1.1.5 まとめ

光音響画像の高分解能化を目的とし、音響波の伝播方程式を基に受信信号から光吸収体分布を逆計算する画像再構成手法を導入した。この結果、受信信号をスキャンごとに並べて配列する画像化手法と比較し、特に水平方向において分解能が改善されることを確認した。また、新たに導入した再構成手法により実現可能な分解能についてシミュレーション及び実験を通して評価した。この結果、特に浅部においては広角な指向特性を有するプローブを用いること

により、分解能を改善できることを確認した。一方、深部ではスキャン幅が分解能を制限する要因として支配的となるため、スキャン幅を広げることが分解能改善のために有効であることを確認した。

今後は、プローブのアレイ化により、スキャンせずに信号系列を取得できるハードウェアを構築し、リアルタイムでの画像取得を試みる。

参考文献

- (1) M. Xu and L. V. Wang : "Photoacoustic imaging in biomedicine", Rev. Sci. Instrum., Vol.77, 041101 (2006)
- (2) X. Wang, Y. Pang, G. Ku, X. Xie, G. Stoica, and L.V.Wang : "Noninvasive laser-induced photoacoustic tomography for structural and functional in vivo imaging of the brain", Nat. Biotechnol., Vol.21, No.7, pp. 803- 806 (2003)
- (3) H. F. Zhang, K. Maslov, G. Stoica and L.V.Wang : "Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive in vivo imaging ", Nat. Biotechnol., Vol.24, No.7, pp. 848- 851 (2006)
- (4) J. I. Sperl, K. Zell, P. Menzenbach, C. Haisch, S.Ketzer, M. Marquart, H. Koenig and M. W. Vogel : "Photoacoustic image reconstruction - a quantitative analysis", Proc. of SPIE-OSA Biomedical Optics, Vol.6631, pp.663103-1 - 663103-11 (2007)
- (5) T. Ohmori, M. Ishihara, K. Tsujita, I. Bansaku and M. Kikuchi : "Multicolor photoacoustic imaging by a single transducer with piezoelectronic film in a wide frequency range", Proc. SPIE 7564, 75642V(2010)
- (6) Y. Xu, D.Feng and L. V. Wang : "Exact frequency-domain reconstruction for thermo acoustic tomography. I. Planar geometry", IEEE. Trans. Med. Imaging, Vol 21, No. 7, pp.823-828
- (7) P. Burgholzer, J Bauer-Marchallinger, H. Grun, M. Haltmeier and G.Paltauf : "Temporal back-projection algorithms for photoacoustic tomography with integrating line detector", Inverse Problems, Vol. 23, pp. S65-S80 (2007)
- (8) B. E. Treeby and B. T. Cox : "k-wave : MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave fields", J. Biomed. Opt. Vol. 15, No. 2, pp. 021314-1 - 021314-12 (2010)
- (9) M. Ishihara, M. Sato, N. Kaneshiro, G. Mitani, S. Sato, J. Mochida and M. Kukuchi : "Development of a diagnosis system for osteoarthritis using a photoacoustic measurement method", Lasers. Surg. Med. Vol. 38, pp. 249-255 (2006)

【特集】

医師からみた光医療最前線

特集にあたって／防衛医科大学校 医用工学講座 石原 美弥

皮膚科・形成外科におけるレーザー治療最前線／大城クリニック 大城 貴史 ほか

下肢静脈瘤レーザー手術の治験が通るまで／福島第一病院 心臓血管外科 小川 智弘

光線力学的療法(PDT)の現状と将来展望／国際医療福祉大学 山王病院呼吸器センター 奥仲 哲弥 ほか

レーザー・光技術の整形外科領域への応用と展望／

東海大学 医学部外科学系整形外科学 佐藤 正人 ほか

光の放射線科利用の可能性：他のモダリティとの比較より／江戸川病院 放射線科 浜 幸寛

次世代の画像診断装置としての光音響画像化技術開発と医師の期待／

防衛医科大学校 防衛医学研究センター-異常環境衛生研究部門 藤田 真敬 ほか

2
2012 Vol.34
No.2



【連載】

第10・光の鉛筆／鶴田 匡夫

波動光学の風景／東芝 本宮 佳典

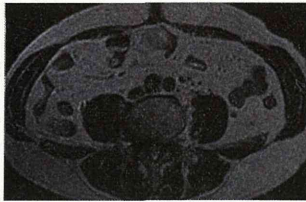
研究所シリーズ／産業技術総合研究所

コンピュータイメージフロンティア／Dr. SPIDER

ホビーハウス／鏡 惟史

P.149 図4より

特集 □ 医師からみた光医療最前線



表紙写真説明

肝細胞癌の腹膜播種（はしゅ）。CT (Computed Tomography) の結果だけでは腸管と播種巣との鑑別は困難である。また T2 強調画像を用いても、腹壁に筋より高信号を呈する腫瘍を認めるが、便との鑑別は困難。DWI (diffusion weighted imaging) によって便等の腸管内容物より高信号を呈し、播種が疑われる。ただ、腸管との連続性評価は DWI 単独では不可能であり、T2 強調画像との照合が必要である。T2 強調画像と DWI との Fusion 画像により、DWI で高信号を呈した腫瘍が腸管外病変であることが明らかになる。(江戸川病院／浜幸寛, 詳細は 145 ページ)

特集にあたって	122
防衛医科大学校 医用工学講座 石原 美弥	
皮膚科・形成外科におけるレーザー治療最前線	124
大城クリニック *, 日本医用レーザー研究所 **	
大城 貴史 *, 大城 俊夫 **, 佐々木 克己 *	
下肢静脈瘤レーザー手術の治験が通るまで	131
福島第一病院 心臓血管外科 小川 智弘	
光線力学的療法 (PDT) の現状と将来展望	135
国際医療福祉大学 山王病院呼吸器センター *	
東京医科大学 外科学第一講座 **	
奥仲 哲弥 *, 坂庭 信行 *, 臼田 実男 **, 池田 徳彦 **	
レーザー・光技術の整形外科領域への応用と展望	139
東海大学 医学部外科学系整形外科学 *	
防衛医科大学校 医用工学講座 **	
佐藤 正人 *, 石原 美弥 **, 菊地 眞 **, 持田 譲治 *	
光の放射線科利用の可能性: 他のモダリティとの比較より	145
江戸川病院 放射線科 浜 幸寛	
次世代の画像診断装置としての 光音響画像化技術開発と医師の期待	151
防衛医科大学校 防衛医学研究センター異常環境衛生研究部門*	
防衛医科大学校 医用工学講座 **	
藤田 真敬 *, 平沢 壮 **, 石原 美弥 **	

特別企画

日本光学会年次学術講演会 (OPJ2011) 報告

大阪大学 大学院情報科学研究科 谷田 純 156

連載

一枚の写真

オプティカルフローの厳密高解像度検出が可能に

東京大学 安藤 繁 …… 105

私の発言

「エンジニアリングとサイエンスのバランスを考える」

東芝リサーチ・コンサルティング フェロー 波多腰 玄一 …… 114

第10・光の鉛筆 ②

ストローベルの定理再考 2 Toraldo di Francia の証明と Abbe・Helmholtz の正弦条件

鶴田 匡夫 …… 158

波動光学の風景

第 79 回 81. 平面波展開による回折計算

東芝 本宮 佳典 …… 166

コンピュータイメージフロンティア VFX 映画時評

「はやぶさ 遥かなる帰還」「J・エドガー」ほか

Dr.SPIDER …… 173

研究所シリーズ

産業技術総合研究所 「高精度リニアエンコーダー校正装置 —サブナノメートル測長技術の開発—」

計測標準研究部門 長さ計測科 長さ標準研究室 鍛島 麻理子 …… 178

ホビーハウス

インテグラルフォトグラフィの 3D カードを手作り

映像技術史研究家 鏡 惟史 …… 183

コラム

Event Calendar	107	オフサイド	
掲示板	109	提言型仕分けと日本の大学評価	189
O plus E News / 「光学」 予定目次	111	次号予告	190
New Products	188		

特集にあたって

防衛医科大学校 医用工学講座
石原 美弥

レーザーの生体への応用は歴史が古い。1960年のメイマンによるルビーレーザー発振の成功は医療・医学の世界でも大いに注目され、発明後数年のうちに、あざ治療、網膜凝固治療などの臨床応用が始められた。

臨床医は常に最大限の努力と能力を発揮して、目の患者に医療を施している。それでも、現存の診断手法と治療技術を駆使するだけでは対処できない、あるいは、完全に機能を回復できない疾患がある。しかし、医療は待てない。日本では外来、検査、手術、術後管理に加え、多様な教育業務に日々忙殺されている。その中で、研究マインドを持って収集した最先端の情報に経験と知識を重ね合わせ、医療の現場にフィードバックしている。医師のこのようなひたむきな姿勢は1960年代から現代まで変わらないと、医師ではない筆者が医学部に在籍していて実感する。

「医工連携」という言葉が浸透して久しい。1970年代にはアメリカでバイオメディカルエンジニアリングという名の学部や学科がスタートした。20世紀に発展・成熟した工学技術（電気電子工学、機械工学、材料工学、情報工学、細胞工学、遺伝子工学など）を医療に融合させることで、高度な医療技術の創成を目指す学際領域である。日本の医工連携については、黎明期を作り上げた偉大な先輩方の功績により、例えば日本生体医工学会は会員約4,500名、日本医療機器学会は会員約3,500名という数字が物語るように、この研究分野が確立された。しかし、医療機器産業の実態は厳しい。これにはさらなるブレークスルーが必要と考える。

2008年の特集号「バイオと光技術」以来、4年ぶりに本誌より「医療と光技術」に関する特集号の依頼を受

けた。その際に、本特集が上述したブレークスルーの一助となる機会になれば良いと思った。つまり、「あれを作ってほしい」、「これを作ってほしい」という医師からのニーズを工学側が実現するという、従来型の医工連携から脱却するための特集号にしたいと考えた。真の医工連携をかなえるには、工学側が医療の中に入り込んでいく必要があると常々考えており、そのためには、まず医療の現場を知る必要があると思う。このような背景により、本特集では「医師からみた光を使った医療」という切り口を考案した。医師がどのように光技術をとらえ、どのようにかかわっているかを直接知る機会にするという狙いである。そこで専門領域が異なる6名の医師に原稿をお願いした。臨床の最前線で活躍されていて、これからの日本の医学会を支えていく中堅で選りすぐりの6名の医師である。今回の趣旨をお伝えして執筆をお願いしたところ、「多忙」と一言で済ませるのは気が引けるほど早朝から深夜まで身を削って多用な業務をこなしている方々にも関わらず、ご快諾をいただいた。

この場を借りて、厚くお礼を申し上げます。

本特集の6編の構成と、選択した意図は以下の通りである。

皮膚科・形成外科は、もっとも多くの種類のレーザーを使用している診療科である。症例数も多く、関連学会でも信望が厚い大城クリニックの大城貴史先生に、皮膚科・形成外科におけるレーザー治療の現状として、トピックスや治療戦略について概説をお願いした。

平成22年に下肢静脈瘤治療のためのレーザー装置が

いしはら みや

承認された。この治験の計画から実行まで携わった医師である福島第一病院心臓血管外科の小川智弘先生に、下肢静脈瘤の血管内レーザー手術の保険認可までの長い道のりのご紹介をお願いした。

光線力学療法（PDT）は、薬剤と光を組み合わせた夢のような癌治療として1994年に初めて認可された。PDTの現状と将来展望を関連学会のオピニオンリーダーである国際医療福祉大学山王病院呼吸器センターの奥仲哲弥先生にお願いした。

放射線科における画像診断技術の発展は目覚ましい。悪性腫瘍における画像診断の果たす役割と現状について、他のモダリティと比較して光技術に勝ち目があるのかなどの観点から、光を使った分子イメージング研究に造詣の深い江戸川病院放射線科の浜幸寛先生に概説をお願いした。

整形外科領域に役立つ光・レーザー技術の一例として、東海大学医学部外科学系整形外科学と防衛医科大学校医用工学講座との共同研究の成果を、東海大学の佐藤正人先生にご紹介していただいた。完全なニーズ指向型の研究であり、医療現場のニーズを工側が理解し、工学的な着想に基づいた実用的技術を医側が十分に理解する体制が構築できた例である。

光と超音波のハイブリッドモダリティとして注目されている光音響画像化技術（光超音波画像化技術）は、真

に医療に役立つのか、役立つポイントは何か、防衛医科大学校で実施している光音響画像化技術の研究開発に参画している防衛医学研究センターの藤田真敬先生に原稿を依頼した。

本特集号の意図は、上述のようにブレイクスルーの一助となるための「医療現場の声を聞く」ことである。これを、視点を変えてとらえれば、国の施策に関連できるように思う。総合科学技術会議では科学技術基本政策として国家戦略の柱に2大イノベーションを挙げ、その1つに「ライフイノベーションで健康大国を目指す」がある。少子高齢社会、医療関連経費支出の増大、医療保険制度の見直し、格差医療（医療の過疎化）などのキーワードから見えてくる日本における医療関連のさまざまな問題を抱えている現況を、どうにかしなくてはという国の姿勢が見えてくる。本特集号で取り上げた話題は、このイノベーションを起こすための種にはならないだろうか。

いずれにしろ、「医師の熱い思い」に加えて、工学的な着想に基づいて開発した技術を現場の医師が理解する準備は十分整っていると感じていただきたい。

真の医工連携をかなえて、日本が元気になればと願う。