生命工学と医学の専門家に新しい見方を提供するスペクトルイメージング

クリストファー・バン-ビーン

革新的なスペクトルセンサが医療と医薬品の開発・製造において利用するラマン、多点、ハイパースペクトルセンサを精緻化する。

分光装置は多くの場合、過度に複雑で高価である。それゆえ、スペクトルセンサがヘルスケアおよびバイオメディカルの市場においてより普及し、より使いやすくなるには、しばらく時間がかかる。しかし、これらの分野では、スペクトル検出がそのタイプを問わず診断の改善と生活の質の向上に対して高い利便性をもたらしている。

医学的応用では、一般に、2タイプの分光法、ラマンイメージングとハイパースペクトルイメージングが注目されている。これらの方法は非侵襲的な医療スクリーニング、ゲノミクス、医薬品製造などに役立つ。

いずれの場合にも、目的は肉眼では見えないものを、試料内のスペクトルシグネチャを調べることを通して「見る」ことである。単一点実験機器に比してスペクトルイメージングが優れている点は、より大きな物体（アッセイアレイ、組織サンプル、人の手など）のスペクトルと空間マッピングが高解像度で得られることである。数百の個々のシグナチャを表示するスペクトルライブラリと結びつけられて、病原体またはバイオマーカーが実時間で測定され、マッピングされ、報告される。データ処理と生体情報解析の進歩によって、これらのスペクトルシステムは骨の折れる仕事をより迅速かつ低廉に実行し、広範囲の医療機関で利用されている。

生物医学領域用のラマン分光法

ラマン分光法は紫外（UV）、可視（VIS）、近赤外（NIR）領域のレーザを利用する技術である。試料をレーザで励起して、正確な試料識別が可能な信頼できるストークス「指紋」を誘起する。一般的な励起波長は248、355、532、685、632.8、785、830、および1064nmである。機器の選択は化学結合の振動状態と分子の対称性に依存する。

レーザ光が試料によって吸収されると、そのエネルギーは分子結合を振動させ、その振動は緩和を起し、より長い波長の光子を放出するまで続く。試料から収集された光は、励起波長を取り除くためにまずフィルタされ、次いで検出器へと送られる。測定されたスペクトル応答は、分子の識別を可能にする特異スペクトルの指紋である。励起レーザと1Dファイバアレイ下で試料を走査することによって、完全なラマンスペクトルが取得され、スペクトル中の各波長での試料画像が分離して形成される。これは、1つのスペクトル取得に要する時間は数ミリ秒であり、完全な3D画像もほんの2、3分で形成されるため、従来のシングルポイントラマン方式を上回る利点である。

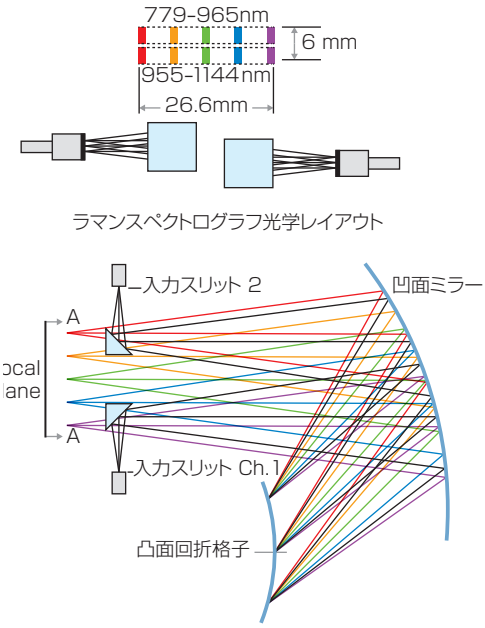

図1　ラマンエクスプローラセンサ設計は収差補正回折格子を使った多入力の再帰反射同心円設計である。ここで、レーザ励起は785nmで行われた。

高分解能のラマンスペクトルはバイオメディカル分野での診断や研究に適した技術となっている。しかし、ラマン信号は概ね非常に弱い。イメージング検出器の成熟はごく最近になってのことであり、ようやく高量子効率（QE）カメラが幅広い利用に妥当なコストで市場に出回るようになった。検出器技術の進歩によって、ヒ化インジウムガリウムとシリコンチップはより小さな画素でより広い帯域に及び、より弱い信号を検出できるようになった。

レーザダイオードとダイオードポンプ固体レーザにも同様の進歩があり、より低価格で、より明るい照明が可能になった。ファイバが伝統的にラマン信号の送出と収集の手段であったが、顕微鏡ベースラマンシステムが多くの生体試料で受け入れられるようになった。

ラマンシステムを利用した興味深い事

例研究が米オレンジ・カウンティー小児病院で行われた。そこではヘッドウォール・フォトニクス社製のラマン・エクスプローラが腫瘍の識別に使われている(**図1**)。

この研究チームの解析によれば、いずれのラマンシステムでも主要な測定基準はラマンスペクトルの光スループット効率であった。この機器は、スペクトル帯域全般にわたる高いSNRと解像度を維持しながら、試験速度を向上させた。研究チームは、スループット効率が他の機器に比べて最高221%大きいと評価した。

収差補正光学系はキーストーンとスマイル画像劣化も取り除いた。これらの光学収差の最小化は高価なポスト処理を不要にし、歪みなしの結果を高速で表示した。

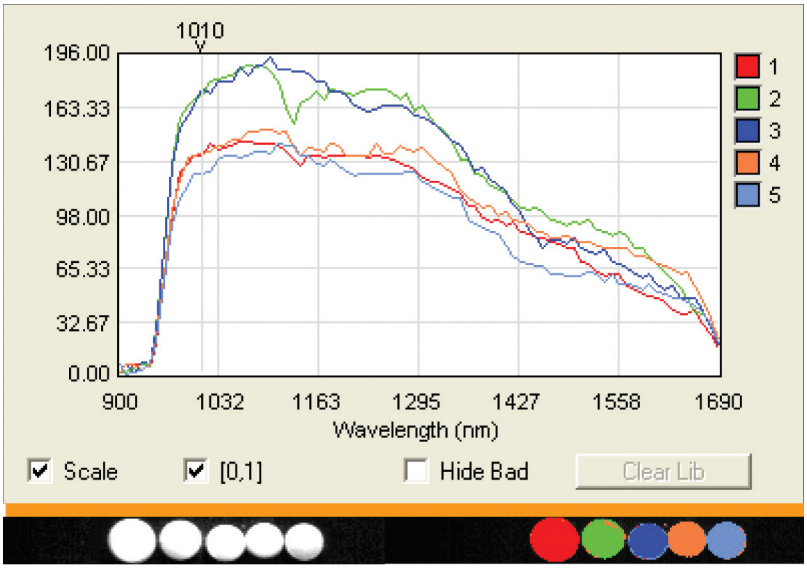

図2　スペクトルライブラリは、ハイパースペクトルセンサが見たところ同じ特性をもつ材料を類別して分類することを可能にする。アスピリン、アセトアミノフェン、ビタミンD、その他を含む5種類の白い錠剤が各々のスペクトル特徴に基づいて容易に区別された。

多点分光計

この研究室では、ラマンイメージングシステムを並列測定アレイで使用している。これらのシステムは、レーザ励起に特殊な光ファイバを使うことによって、40本ものファイバからのラマンスペクトルを走査なしで同時に取得する。ファイバアレイ装置はチャンネル間のクロストークがつきものだが、収差補正光学系を使った撮像装置はこのクロストークを最小化する。そのため、研究者たちは自由溶液環境内の単一分子の正確な検出と識別を高分解能で達成することができる。

マルチフルイディックチャンネルの長さ全体にわたる実時間での分子追跡にファイバアレイを使えば、反応前、反応中、反応後のラボ・オン・チップ解析を1台の機器で継続して実施できる。

ラマンイメージングは時間分解研究解析の機会をバイオマーカー、DNA断片、多形スクリーニング、ゲノミクスなどへと広げた。これまで、このデータ量は研究室設備でさえ大きすぎて扱いにくかった。しかし、データ処理パワーはムーアの法則に従って発展を続けているので、同時時間分解測定が無理なく利用できるようになった。

結果として、大学の実験室や医学研究施設でも、この技術に投資し、医療用途向けにこれを改良することが可能になった。例えば、マサチューセッツ工科大学(MIT)で開発された装置は血糖値を非侵襲で監視する方法を提供する。NIR光を使って患者の腕または指を走査した後、この装置は収集されたラマンスペクトルからグルコースレベルを直接読み出し、採血の必要性を排除した。この装置はサイズが標準的なノート型パソコン程度であるため、医師のオフィスまたは家庭キットとして使用することができる。

ハイパースペクトルイメージング

ハイパースペクトルイメージングは反射分光用のスペクトルセンサのもう1つの主要なカテゴリーである。医薬品工業は、ハイパースペクトルイメージングがインパクトを与えている1分野である。

アメリカ食品医薬品局(FDA)は、この業界全体にわたる品質の均一化に努めている。プロセス解析技術(PAT)はこの取り組みの説明に使用される用語である。PATは製品の製造と検査に使われる機器の重要プロセスパラメータ(CPP)の定義を含み、これは製品の重要品質特性(CQA)に影響を与える。ハイパースペクトルイメージングは規定された範囲内にCPPを制御することに役立つ。ハイパースペクトルシステムは高いスペクトル分解能で見ることができるので、製薬メーカーは製品の品質を実時間で監視して検査することが可能になる。ハイパースペクトルデータからの連続フィードバックは、種々の条件の下で製造パラメータがいかに変化するかをエンジニアがより深く理解することを助け、廃棄物とコストの削減に役立つ。

さらに、ハイパースペクトルシステ

ムは、医薬品有効成分（API）を瞬時に見分けて分類し、試料の純度を測定することによって、医薬品の処方設計に関与する（**図2**）。いわゆるスペクトルライブラリを利用して、化合物は共通または全く異なる化学アレイの全体にわたり瞬時に分析されて、分類される。例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、ビタミンC、ビタミンDに関係する4種類の見たところ同一の白い錠剤をハイパースペクトル装置の視界内を通過させたとする。肉眼では4種類の同一の白い錠剤としか見えないが、このシステムは各々のスペクトル指紋をセンサで直ちに認識する。同一の技術を、薬が使用される状況で使ったとすれば、医療従事者は間違った投薬であることに、それが患者を傷つける前に、気づくであろう。

医薬品工業の厳密さを保証するシステムの開発は、製剤設計（API）あるいは高速検査のどちらで行うかにかかわらず、一定の性質の最適化を必要とする。歪んだ像は製造または研究を問わず許容されないが、比率と焦点を合せた像を送出する収差補正光学系を使って取り除くことができる。プロセスラインで必要な視野（FOV）はラボ試料におけるものとは異なり、ハイパースペクトルシステムは広いFOVが得られるに背の高いスリットを持つ。

瞬間視野（IFOV）またはスペクトル/空間FOVは用途に依存して高または低分解能を持つことができ、高い空間分解能だけが必要な場合は非対称な分解能にもなる。一組のトランプのように、これらのIFOVスナップショットを数千枚積み重ねると、2つの空間方向と1つのスペクトル方向からなるハイパースペクトルデータキューブが形成される。このデータキューブは、データ処理ユニットによって実時間で管理されて分析される大量の情報を含む。プロセッサと記憶技術の絶え間ない進歩はハイパースペクトルの解析をより高速かつ適用しやすくする。

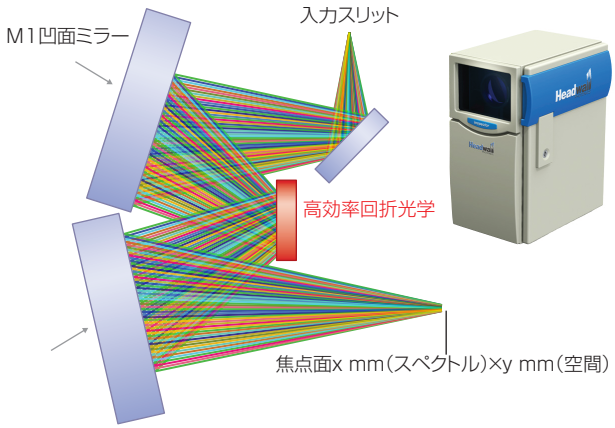

図3　ハイパースペクトルセンサ設計は収差補正された「オリジナル」グレーティングから成る高効率の回折光学の役割を示す。ハイパースペック・インスペクタ（挿入図）のようなインラインセンサは、視野内のすべてのものの高速分類に使用することができる。調合薬と食品の検査は、ハイパースペクトルイメージングを使うことによって、非常に精密な結果を取得し、製品品質を向上させ、全検査コストを削減することができる。

NIRハイパースペクトルイメージングがFDAからの厳密なプロセス要求を満たすために医薬品工業において支持を得たのと同様に、食品加工業もまた食品の安全性と品質を高めるためにハイパースペクトル技術を採用している。もう1つの装置、ハイパースペック・インスペクタは、現在多くの高速食品検査ラインで、誤ったスペクトル指紋を持つ汚染物質を探して除去する目的で利用されている（**図3**挿入図）。

ヘッドウォール社などのメーカーは、米国農務省（USDA）の研究チームと協力して、様々な食品群、とりわけ鳥肉と特殊農産物のインライン検査技術を前進させた。USDAはハイパースペクトル解析にも強い関心を示している。なぜならば、この政府機関は、食品加工業の全般にわたってこれらのシステムを使用すれば食品の品質と安全性が改善されると確信しているからだ。加工会社は利益面も考えている。定量可能な投資収益、すなわち、廃棄物の最小化、速度の最大化し、工場スループットの最適化を実証できるからだ。

ナノビーズ標識

ハイパースペクトルイメージングの途方もなく有望なもう1つの領域はナノビーズ標識の顕微鏡解析である。細胞の薬物吸収と放出の追跡と分類、または組織試料中の標識化されたナノビーズ存在の定量化などの用途に対して、ハイパースペクトルイメージングは、実験室内で既存の光学顕微鏡を使って実施されてきたこれまでの研究技術の貴重な拡張になる。顕微鏡ステージ上に置かれた研究試料に対するスペクトルイメージングは、顕微鏡の出口ポートにCマウントアダプタで取り付けたハイパースペクトルセンサを付加することによって、貴重な分析情報を生み出した。

著者紹介
クリストファー・バン-ビーン（Christopher Van Veen）は米ヘッドウォール・フォトニクス社（Headwall Photonics）のマーケティングマネージャ。
E-mail：cvanveen@headwallphotonics.com;www.headwallphotonics.com.

LFWJ