

# トリコーダーを追いかける フォトニクスベースの非侵襲的 ヘルスマニタリング

エディック・U・ラファイロフ、エフゲニー・A・ゼレブツォフ、  
セルゲイ・G・ソコロフスキー、ビクトール・V・シディロフ、イリア・E・ラファイロフ

レーザドップラーフローメトリとスペクトルバイオマーカーモニタリングは、  
非侵襲的な医療診断や治療を目的に「トリコーダー」を求めるフォトニクス技  
術である。

個人の健康問題は、世界中の人々が共有している関心事だ。ほとんどの人は、医師のところに行きたくない。ならば、もしそうする必要がなくなったらどうだろう。光学とフォトニクスの技術は進歩し、非侵襲的なヘルスマニタリングや診断は、もはやサイエンスフィクション作家の想像の産物ではない世界を作りつつある。そのようなデバイスや技術を、現実の科学者や技術者が現在開発を続けている。

定期検診や血液検査は、気づかないうちに病気が進行していないか確認する効果的な方法だが、残念ながら、すべての人が予防ケアに簡単にアクセスできるわけではない。さらに重要なのは、すでにフルタイムで働いている人にとって、医師に頻繁に通うことは経済的に負担の大きい健康制度である。それゆえ、非侵襲的な技術は、致命的な疾患をより早期に発見する(患者にとって事実上よい予後につながる)機

会をもたらすだけでなく、治療現場で多くの患者を素早くモニタリングしたり、ハンドヘルドのデバイスを用いることで医師に通う必要性をなくして自宅で個人をモニタリングしたりする可能性ももたらす<sup>(1)</sup>。

ハンドヘルドの医療診断・モニタリング装置の大きな将来性は、クアルコム・トリコーダー・Xプライズ競技がきっかけとなった。この競技では、睡眠時無呼吸、心房細動、肺炎、尿路感

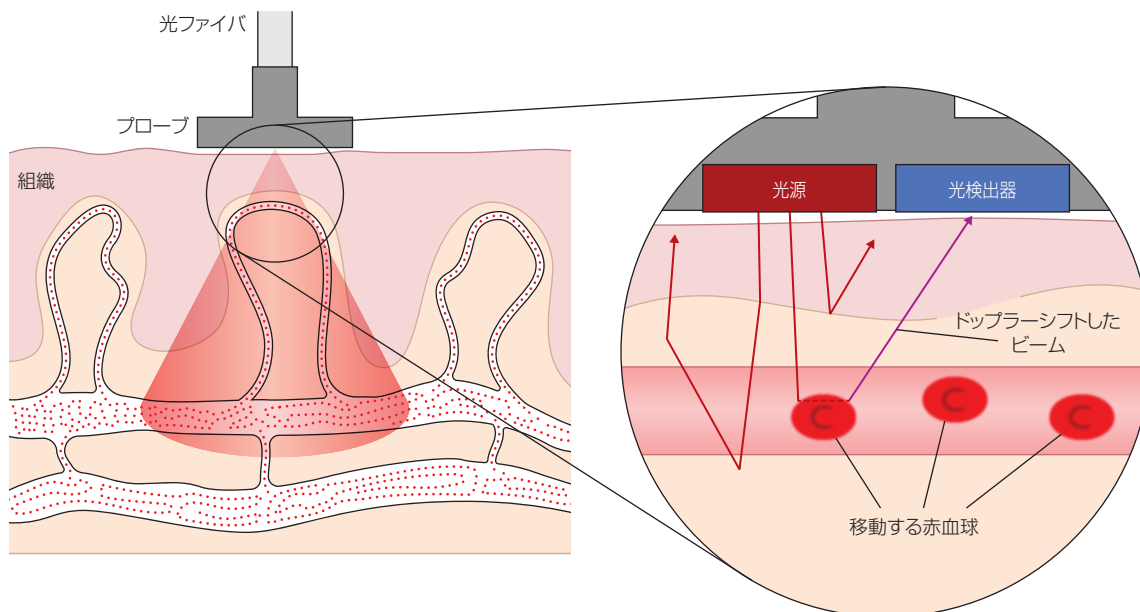


図1 レーザドップラーフローメトリ(LDF)の原理の詳細。

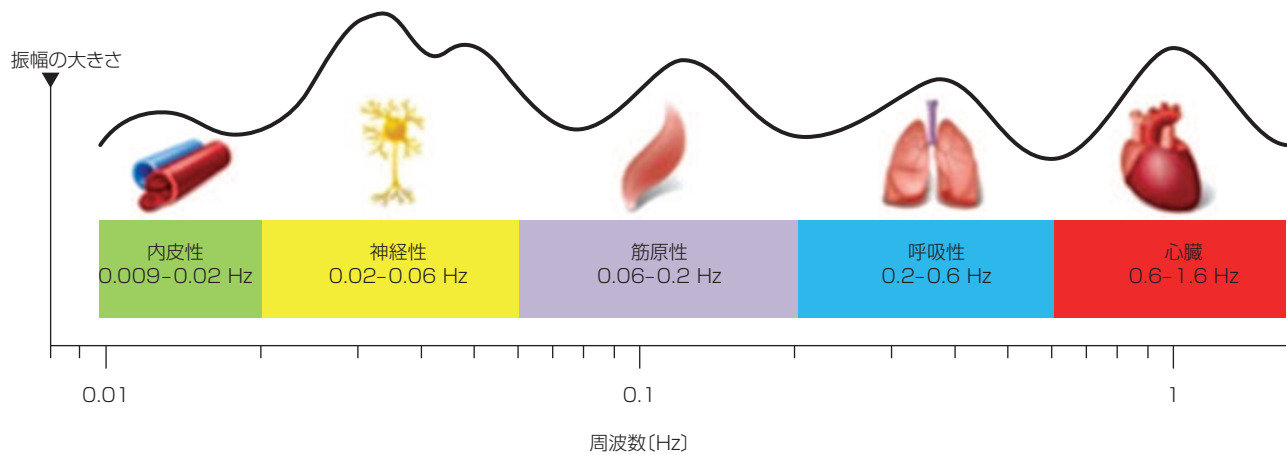


図2 血液の微小循環の 動的振幅は血管運動プロセスを示す。

染などを含む使用者の状態を診断する非侵襲的技術デバイスの開発に対して、これまでに470万ドルが支払われている。研究者や技術者は、このような記念碑的偉業を達成する手段を模索中だ。

### どう実現するか

無数の光電子工学的・化学的アプローチは可能であるものの、最重要かつ最も効果的な非侵襲的手法の1つは、フォトニクスベースの技術応用である。有機組織における膨大な生物学的対象物と光の相互作用は、生物医学的応用に用いられるフォトニクスベース技術のすべての基礎となる<sup>(2)</sup>。

しかしながら、光の性質のため、有機物との相互作用は3つの状態を作る。1つ目は光破壊の状態(光の熱的、流体力学的、光化学的相互作用による組織破壊)、2つ目は光物理的・光化学的状态(光による組織内の原子や分子の励起)、3つ目は非摂動的状態(光による組織状態が変化しないこと)である。これらの相互作用はそれぞれ、手術目的、治療目的、診断目的に利用される。しかし、非侵襲的なモニタリングや診断ツールを設計する上では、最後のもの

が重要となる。

### 技術

レーザドップラーフローメトリ(LDF)は、1980年代初期に商業化されて以来、血行動態の計測ではますます一般的な手法となっている<sup>(3)</sup>。このアプローチでは、放射線マーカーを使用せず、内在性の分子を利用して、有機組織に向けた低出力な近赤外(近IR)放射の散乱を解析する。高速移動する赤血球に光が作用すると、ドップラー周波数のシフトが観察される(図1)。このシフトは最終的に光検出器に記録され、組織の血液灌流を連続的かつリアルタイムに計測できる。

LDF技術は、運動に関連する信号ひずみや、任意の単位における信頼性に難はあるものの、生理学的研究やがん研究を含め、いまだに多くの場面で広く使用されている<sup>(4)</sup>、<sup>(5)</sup>。

組織酸素計(TO)は、研究環境で最もよく使われている技術であるが、今では生物組織と臓器の非侵襲的評価に向かいつつある。TOの原理は、生物組織の計測領域における微小血管系の酸素化・脱酸化ヘモグロビンの割合の比較に依存する<sup>(6)</sup>。この割合はユニ-

クな吸光特性をもち、可視光や近IR光の異なる波長によって検出される。これは最終的に、対象としている生命体で酸素運搬・利用、酸素消費量の決定に利用できる。

蛍光顕微鏡は、組織サンプルが特定の光の波長で照射し、蛍光を発することを利用する技術だ。内在性の蛍光分子が吸光して励起することでエネルギー励起し、最終的により長い波長の光を発する<sup>(7)</sup>。この長い波長の光は、表面レベルの分光計またはスペクトルグラフによって計測され、リアルタイムかつ連続的な蛍光スペクトルが得られる。

しかしながら蛍光顕微鏡は、再放射する光の散乱イベントの克服という課題に直面している。特に、強い吸光物質として知られているヘモグロビンのような分子の存在下では顕著だ。それにもかかわらず、多くの内在性分子の相対含量を観察、モニタリングできる。この分子には、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)と酸化型フラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)のような代謝の補因子、コラーゲンやエラスチンのような構造タンパク質、ポルフィリンなどが含まれる。これらのモニタリングは、バイオマ-



図3 FET 1はアストンメディカルテクノロジー社による、Bluetoothで接続するウェアラブルヘルスマニタリングデバイスの試作品だ。

カーに関する生の情報を得られるだけでなく、さらなる解析によって代謝率の相対値を得るのにも利用できる。

NADHとFADが異なるピークの蛍光を持つこと、代謝プロセスではNADHの純生産とFADの純消費が関わることを考慮すると、2つのバイオマーカーは機能的に逆である。これは、2つの比を、有機組織の代謝を示す数値と、その変動を得るために使えること、代謝活動における増減の一般的な指標をモニターできることを意味する。

蛍光顕微鏡は、複数の疾患や、大動脈や冠動脈のアテローム性動脈硬化から、膀胱、乳房、肺を含むがんの多形の状態の検出に利用できる、正確なレベルの情報だ。

### トリコーダーを追いかける

ここで述べた技術は、有機組織の非侵襲的評価に利用できるただ1つのものとは程遠い一方で、非侵襲的診断領域、例えば血管運動の研究における最新の技術開発のバックボーンとなっている(図2)。

これらの技術応用と組み合わせれば、他では得られない、より有益なデ

ータが明らかになるかもしれない。これらは英アストン大(Aston University)と、その産業パートナーによる英国の大きな研究領域でもある。これらの技術の個々の応用と、組み合わせた同時使用は、我々の機構において、非侵襲的診断に向けた研究の最重要な動きの1つである。

英アストンメディカルテクノロジー社(Aston Medical Technology)は、アストン大の生物医学フォトニクス・光電子工学グループと親密に協働しており、協力してユーザーの健康を非侵襲

的に評価できるウェアラブルデバイスを開発中だ。最初の試作品はすでに作られており、リアルタイムに効率よく血流をモニタリングできるLDFモニタ、サーモメータ、加速度計が特徴となる。一方で、動いたときには、動作に関連する障害に影響されない。これらは、前述したフォトニクス手法が用いられている(図3)。このデバイスは、フィットネスや糖尿病モニタリングを含むヘルスマニタリング応用に向けたデータをすでに算出している(8)。

さらに、新たな試作品が開発中で、従来のウェアラブルシステムにチャンネルを追加する。蛍光顕微鏡は、それ自体が最も優れた補完技術であり、代謝や、将来的には他の重要な疾患バイオマーカーに関する情報が含まれるために、生体組織のモニタリングを拡張する。

フォトニクス技術の応用と小型化を通じて、医師を必要とせずに毎日のヘルスマニタリングが可能となる。さらに刺激的なことは、モノのインターネット(IoT)との将来的な統合だ。非侵襲的なモバイル技術は、医療やフィットネス体制の形で関連する必要性とともに、定期的なトラッキングの扉を開くのである。

### 参考文献

- (1) See <https://bit.ly/1CeE0Vx>.
- (2) K. S. Litvinova et al, Prog. Quant. Electron., 56, 1-14 (2017).
- (3) V. Rajan et al, Lasers Med. Sci., 24, 2, 269-283 (2009).
- (4) A.V. Dunaev et al., Physiol. Meas., 35, 4, 607-621 (2014).
- (5) D. M. Hemingway et al., Br. J. Cancer, 66, 958-960 (1992).
- (6) T. W. L. Scheeren, J. Clin. Monit. Comput., 26, 4, 279-287 (2012).
- (7) N. Ramanujam, "Fluorescence spectroscopy in vivo," Encyclopedia of Analytical Chemistry, 20-56 (2000).
- (8) E. Zherebtsov et al., "Novel wearable VCSEL-based blood perfusion sensor," International Conference on Laser Optics, St. Petersburg, Russia (Jun. 4-8, 2018).

### 著者紹介

エディック・U・ラファイロフはアストン大のアストンフォトニクステクノロジーズ研究所の教授、エフゲニー・A・ゼレブツォフは同研究所のマリー・キュリー・フェロー、セルゲイ・G・ソコロフスキーは同研究所光電子工学・生物医療フォトニクスグループのシニアリサーチフェロー、ビクトール・V・シディオフはロシアSPEラズマ社(SPE Lazma)のCEO、イリア・E・ラファイロフはアストンメディカルテクノロジー社の取締役である。email:e.rafaillou@aston.ac.uk URL:www.aston.ac.uk