

# 光音響の商業化による広範な恩恵

キャシー・キンケード

レーザによる光音響イメージングが実現する組織深部の機能的可視化は比類なきものである。レーザが発展することで、高度に波長可変できる非侵襲的ツールが商業入手できるようになりつつある。このツールは、広範なアプリケーション、ひいては患者に大きな恩恵をもたらすだろう。

生体医学イメージングは大きく前進しており、裸眼では見えないものを可視化する方法を向上したいという要望をかきたて、そして実現している。X線や超音波から、共焦点顕微鏡法や光コヒーレンス・トモグラフィ(OCT)まで、それぞれの新たなモダリティ(撮画手法)は、われわれの身体を詳細に調べるための解像度、範囲、機能性の間でほどよいバランスが取れている。

## 組織深部に向けた二重奏

当然、あらゆるモダリティには制限がある。光学技術は光散乱によって実現するが、捕捉できる情報量や作成できるイメージの質が制限されてしまう。しかし、光音響イメージングは2つの世界を組み合わせることで、この制限を克服し、比類なき恩恵をもたらす。音響信号の光刺激によって、組織深部の構造や機能をマルチスケールで高解像度、かつ非侵襲的にイメージングすることが可能だ。

「身体の内を知るのであれば、650～1000nmの赤外線が必要だ。赤外線ならば、ヒトの身体表面から数cmの深さのことがわかるだろう。これは相当の深さだ」と、米オポテック社(Opotek)のCEOであるイーライ・マーガリス氏(Eli Margalith)は述べる。オポテック社はNd:YAGで励起する光パラメトリック発振器(OPO)を光音響イメージングシステムとして、研究機関や機器製造

業者に提供している。音響信号を作るのにOPOを使用するため、多くの光音響イメージングシステムで波長を可変できる。そのため、一つのデバイスで複数のアプリケーションが実行可能だ。

「光音響イメージングは、MRIやCTスキャンに置き換わる可能性を大きく秘めている」と、仏カンテル・レーザ社(Quantel Laser)の社長であるパトリック・メヌ氏(Patrick Maine)は述べる。カンテル・レーザ社は、オポテック社のOPOで使用されているNd:YAG励起レーザを製造している。「この技術によって高解像度が可能となり、これももたらす研究に強い関心をもっている。研究所から臨床アプリケーションに移行する始まりだと見ている」。

光音響効果は、1800年代にアレクサンダー・グラハム・ベル氏(Alexander Graham Bell)によって発見されたが、技術として利用されるには1世紀を要した<sup>(1)</sup>。光音響イメージングでは、生体組織で超音波を発生させるために短パルスレーザが使用される。レーザのエネルギーが標的組織に照射されると、組織は加熱されて膨張し、音響信号が発生する。音響信号を再構成して、標的組織内の光学取差の分布を表示する。

生体組織における超音波の散乱係数は、光学によるものと比べて振幅強度が2ケタも3ケタも小さい。そのため、高解像度の光学コントラストイメージングで見られる光拡散の限界(皮膚で

は1mm以下)を、光音響イメージングでは克服できる。散乱光子、非散乱光子どちらでも光音響信号を発生できるため、光音響波は組織深部の数cm、現在は1～7cmで発生できる<sup>(2)</sup>。その結果、深部組織が吸光する構造を、バイオマーカーを必要とせずに、光学的な手法よりも優れた解像度で検出、可視化できる。

## 機能を明らかにする比類なき性能

「重要なことは、光音響イメージングから機能が得られることである」と、マーガリス氏は述べる。「超音波を用いれば、形態、異なる器官に関する情報、それらがどこにあるかわかるだろう。しかし、機能に関する情報は全く得られない。超音波と同時にレーザを用いれば、機能が主な根拠となる。例えば、リアルタイムで血液の酸素化レベルを測定できる。他のイメージングモダリティでは決してできないことだ」。

これを受けて、生体医学研究コミュニティは数十年の間、光音響イメージングの可能性について期待を寄せている。前臨床アプリケーションには、非蛍光色素、血管形成、微小循環生理学、病理学、スクリーニング用の薬物応答、脳機能、血管内カテーテルのイメージング、化学療法のモニタリング、血流や血液の酸素化のイメージングが含まれている(図1～3)。

例えば、米ワシントン大生体工学の

教授であり、光音響イメージング技術開発のパイオニアであるリーホン・ワン氏 (Lihong Wang) は、脳研究に大きく踏み込んでいる。彼の研究には約5000万ドルという資金が提供されており、そこにはBRAINイニシアチブの一部として3年間で270万ドルが含まれている。彼の研究室は現在カリフォルニア工科大に移ったが、機能的超音響トモグラフィ、3D超音響顕微鏡法、超音響内視鏡検査などを最初に報告したとされている。2015年の春には、さらなる光音響学のブレークスルーを発表した。マウスの頭蓋骨を傷付けることなく、脳の毛細血管1本を可視化し、血液の酸素化を見るというものだった。

## 市場の登場

開始は遅れたものの、光音響イメージングの商業化がいよいよ勢いづいている。光音響学のパイオニアであるアレクサンダー・オラエフスキー氏 (Alexander Oraevsky) が設立したスタートアップの米トモウェーブ社 (TomoWave) は、乳房をイメージングするレーザ・超音響・超音波イメージングシステムアセンブリ (LOUISA) を商品化した。このシステムは、レーザによって発生する超音波を共起させ、3Dフルビューの光音響トモグラフィを作成する。機能的、解剖学的なマップを高感度かつ高解像度で作成したうえで、アーチファクトやゆがみを最小限に抑える<sup>(3)</sup>。そして、オラエフスキー氏の最初の主要な特許に対する権利を獲得した米セノ・メディカルインスツルメンツ社 (Seno Medical Instruments) は、この特許に基づいたハンドヘルドの2次元超音響・超音波デバイスの商業化をリードしている。

これと同時に、ヨーロッパで2012年10月に開始したFULLPHASEプロジェ

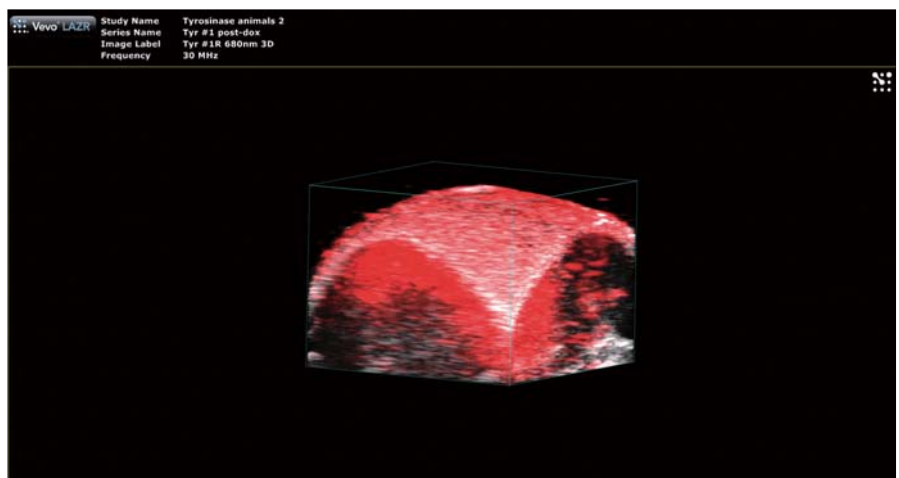


図1 皮下腫瘍におけるチロシナーゼレポーター下で発現するメラニンの光音響イメージ (ビジュアルソニックス社提供)。

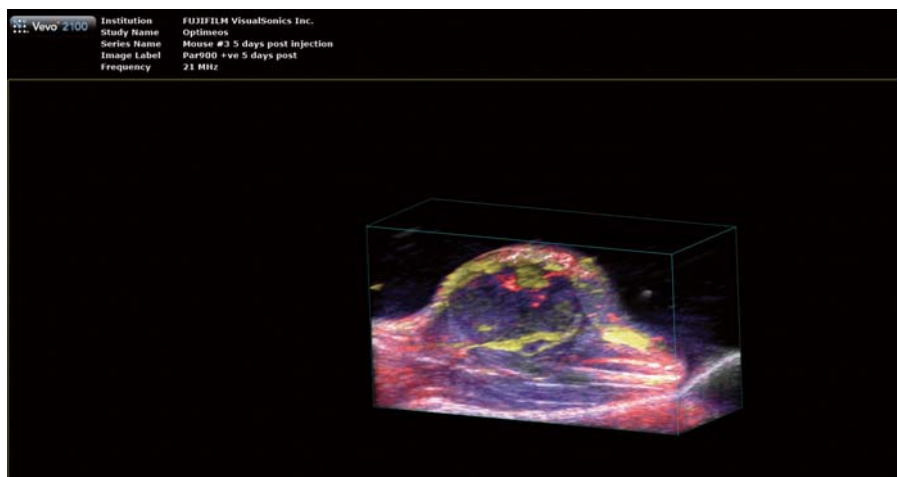


図2 マウス後肢における皮下KB腫瘍の、超音波 (グレースケール) と光音響のイメージを重ねたもの。光音響イメージでは、ナノ粒子の微小分布 (黄色)、還元ヘモグロビン (青)、酸化ヘモグロビン (赤) を示す (ビジュアルソニックス社提供)。

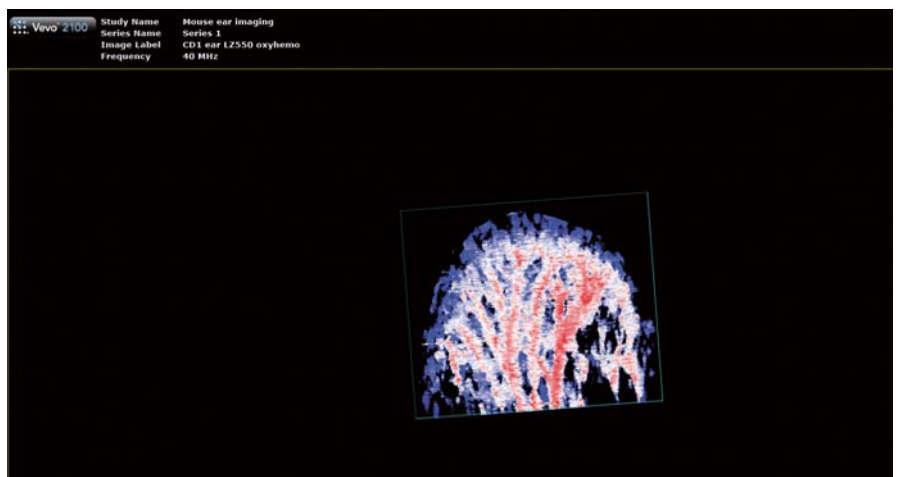


図3 マウスの耳における血管の光音響イメージ。血管の酸素飽和度のマップを示している。赤では酸素飽和度が高く、青では酸素飽和度が低いことを示す (ビジュアルソニックス社提供)。

クトが、ポータブルで多重波長の光音響・超音波システムの開発を進めている。腫瘍学、リウマチ学、心血管疾患において、ポイント・オブ・ケアで(患者のすぐそばで)疾患検出や治療モニタリングを実施するものである(図4)。プロジェクトにはカンテル社も参加している。カンテル社は、このプログラムにおけるダイオードレーザの供給者として選ばれた。カンテル社のダイオードレーザグループの技術リーダーであるアンドレアス・コール氏(Andreas Kohl)によると、高出力な準連続発振(QCW)ダイオードスタックとアレイを高効率にパッケージする能力が優れているからであるという。

「われわれが提供するダイオードは、約90ナノ秒以下という非常に短いパルスである。そして、十分な侵入深さのためには高パルスエネルギーも必要だ」と、コール氏は述べる。「1mJから始め、現在は4mJにまで届いている。ただ、ここがクリティカルだろう。なぜなら、高パルスエネルギーと短パルスでは、非常に高い電流がダイオード、すなわちハンドヘルドのデバイスに流れる。発生する熱によって、デバイス使用者が手をやけどしないようにレーザ効率を上げたい」。

## 有力な支援

光音響イメージングが医学に「到来している」とされているもう一つの象徴は、大企業が投資を始めているということである。例を挙げると、日本のキャノンが、スタートアップの米オプトソニクス社(OptoSonics)が開発した光音響マンモグラフィシステムを商品化した。2010年には、フジフィルムの子会社であり、ポイント・オブ・ケアの超音波機器のリーディング製造業者で

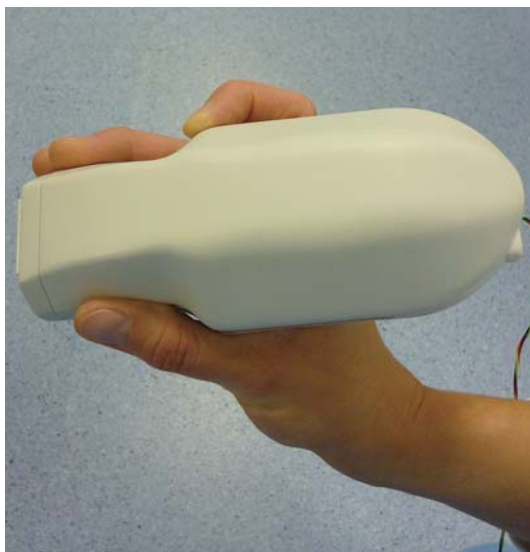


図4 FULLPHASEの光音響ハンドピースプローブ(カンテル・レーザ社提供)。

ある米ソノサイト社(Sonosite)は、加ビジュアルソニクス社(VisualSonics)を7100万ドルで買収した。ビジュアルソニクス社は、リアルタイム超高周波マイクロ超音波技術の製造業者である。現在、ビジュアルソニクス社は、マイクロ超音波、ドップラー、マイクロバブルコントラスト、光音響の中から、モダリティを選択できる光音響イメージングシステムVevo LAZRを販売している。このシステムは、680~970nmでチューニングできる二倍化Nd:YAGレーザで励起されるOPOを使用しており、繰り返し率は20Hz、幅は5ナノ秒、パルスエネルギーは50mJという特徴をもつ。

「われわれは、音響信号を発生させる手段として、励起レーザ光を使用する前臨床超音波企業だ」と、ビジュアルソニクス社の光音響製品マネージャーのドリュー・ハインミラー氏(Drew Heinmiller)は述べる。「レーザの波長は、光音響イメージングでは全てとなる鍵だが、OPOではレーザの波長を変えることができる」。

ビジュアルソニクス社は、これま

での心血管市場に加えて、がん研究におけるアプリケーションを標的にしている。がん研究では、血液の酸素化レベルをリアルタイムで測定するレーザを調整できることが、腫瘍モニタリングや分析にとって大きなアドバンテージとなる。

「非常に高い解像度で、血液の酸素飽和度がどの程度か、イメージから知るためにレーザを調整、そして計算できる」と、ハインミラー氏は言う。「現在、動物モデルでリアルタイムかつ*in vivo*で(生体内で)どの程度の酸素が血液で運ばれているのか、測定している」。

光音響イメージングと超音波を組み合わせることで、疾患プロセスをより深く知ることができると、ハインミラー氏は言及する。

「このシステムに超音波を使用する利点の一つは、腫瘍を見つける超音波イメージの上に、酸素情報を重ね合わせることができるという点だ。これにより、生体構造の中から腫瘍を見つけ、生理学的な関連パラメータ(酸素飽和度)もわかる」と、同氏は述べる。「光音響イメージングを用いれば、血管などを見つけることはできるだろう。しかしそれらがどこにあるのか、光音響イメージングから正確に知る必要はない」。

光音響イメージングのパイオニアでもう一人、商業分野に参入した人がある。米オレゴン健康科学大(Oregon Health and Science University)のステーブ・ジャック氏(Steve Jacques)の研究室で、1995年から生体医学研究のキャリアを始めたジョン・ビアートル氏(John Viator)だ。同氏の会社であるアコーシス・バイオデバイス社(Acusys Biodevices)は、循環する腫瘍細胞を検出する光音響フローサイトメトリに注目している。この技術は、ビアートル

ル氏がミズーリ大の在籍中に考案したものだ。彼の会社は、皮膚がんでも最も侵襲性の高いメラノーマを最初の標的としている。

「われわれの研究所では、オポテック社のデバイスを使用している。調整ソースが優れているため」と、ビアートル氏は述べる。「OPOは、デバイスの開発や作業におけるレーザ波長研究で重要だったが、商品化するデバイスはおそらく単波長デバイスになるだろう。OPOのような柔軟性は必要ないからだ」。

アコーシス社のデバイスは、血液細胞が豊富な試料にレーザを照射して、数百万個という白血球の中に腫瘍細胞が潜在しているか、分析する。腫瘍細胞に含まれるメラニン強く吸光し、光音響フローサイトメトリのセンサで検出できる高周波の音響応答を発生する。このデバイスは、10mlの血液試料から1個のメラノーマ細胞を検出、捕捉できることが示されており、試料の処理にかかる時間はわずか20～30分だ。捕捉できた細胞は、より詳細に分析できる。

「これらのがん細胞を個々に捕捉できれば、分子検査や遺伝子検査を実施したり、顕微鏡で観察したり、がんがどのように広まるのかより詳細に研究したりできる」と、ビアートル氏は言う。彼はアコーシス社だけでなく、米デュケイン大 (Duke University) で生体工学プログラムを率いている。「拡散している個々の細胞を捕捉でき

ば、むやみに化学療法を指示する代わりに、特定の薬物によく応答するメラノーマのタイプを確認できる」。

このアプリケーションでは、他の既存の方法よりも多くの利点があると、彼は言及する。

「腫瘍細胞や他の病理学的成分の体液循環を発見するという点においては、光音響学の無害さはナンバーワンだ」と、ビアートル氏は述べる。「細胞に光子を送るだけであり、化学的に変化させたり破壊したりしない。ある種の物質と接触させるのではなく、ただ体液を維持したまま、小さなレーザを照射して、音響応答に耳を傾けるだけだ。体液における病理学的成分を発見する競合技術と比較して、圧倒的に速い」。

### フォトリソの好機

これらの進展は、部品製造業者にとって嬉しい前兆だ。カンテル社の販売・マーケティング部長のグレゴリー・スモルカ氏 (Gregory Smolka) は、生体医学デバイス用のOEMソースを製造し、光音響学に労力を注いだ数年間、Nd:YAGパルスを使用するグループ、OPOや色素レーザで異なる波長を使用するグループらと連携してきた長い歴史を語る。「急速に勃興する、このアプリケーションを開発するために投資している」と、スモルカ氏は述べる。アプリケーションは、フォトリソの開発者、システムイノベータ、そして患者が大きな恩恵を受ける前兆である。

#### 参考文献

- (1) P. Shao, IEEE J. Transl. Eng. Health Med. (Mar. 19, 2014); see <http://bit.ly/1SrXxez>.
- (2) L. Wang, Scholarpedia, 9, 2, 10278 (2014).
- (3) L. Mertz, IEEE Pulse, 6, 3, 28-33 (May/June 2015); doi:10.1109/mpul.2015.2409099.

#### 著者紹介

キャシー・キンケードは、『BioOptics World』の創刊者兼編集者であり、生体医学向け光学技術の長年のライターである。現在は、歯科医療従事者向けのポータルサイト『DrBicuspid.com』の編集長である。

**pco.**

**fluorescence lifetime imaging**

pco.flim camera system  
Fluorescence Lifetime Imaging  
application simplified

frame rate up to 90 fps

unique resolution 1008 x 1008 pixels

operation frequency 5 kHz - 40 MHz

www.pco.de  
www.pco-tech.com

LFWJ