

ヒトの生理学を探求する OCTベース手法

ジャスティン・マーフィー

ユニークなイメージング技術により、女性の生殖器系といったヒトの生理学的プロセスをより深くできるようになるかもしれない。

米ベイラー医科大 (Baylor College of Medicine) と米スティーブンス工科大 (Stevens Institute of Technology) の研究チームは、光コヒーレンストモグラフィ (OCT) を用いて運動性繊毛を自然環境で直接観察するイメージング手法を開発した (図1)。

運動性繊毛は小さな毛のような構造をしており、気道や肺、脳室などさまざまな器官の上皮表面を覆っている。繊毛は協調して鼓動し、繊毛表面に沿って体液、粘液、細胞を押し出していく。

繊毛の最も重要な役割の1つは卵管にあると、研究チームのリーダーであるベイラー大統合生理学教授のイリーナ・V・ラリーナ氏 (Irina V. Larina) は

述べる。卵管では、運動性繊毛が子宮に向かって卵子や胚を輸送していると考えられている。「しかし、不妊症や子宮外妊娠に対する繊毛の具体的な役割や関係はまだ不明である」と、同氏は話す。

研究チームのOCTアプローチは、繊毛のあるサンプル画像の強度変動について時空間的にフーリエ解析を行い、まず繊毛の位置に対応する有意な周期成分をもつピクセルを見つける。これは、繊毛の鼓動周波数に対応する優位周波数の変動となる。そして、優位周波数の位相を、空間と時間にわたってマッピングする (図2)。

繊毛のように、構造物が連続的に動

くことによって生じる波状の運動をメタクロナル波という。メタクロナル波は、隣り合う繊毛間の周期的な鼓動の位相の遅れが原因となって発生する。新たに開発された位相マッピングによって、繊毛が作り出すメタクロナル波を可視化、定量化できる。

なぜOCTなのか

ラリーナ氏によると、OCTは生体内の生物学的プロセスの研究を最も容易にすることができるため、スタート地点としては最適だった。

「OCTは、深さ1~3mmの生物学的サンプルを細胞の大きさ以下である数 μm の解像度でダイナミックに体積可視化できる」と、ラリーナ氏は話す。「OCTはラベリングが不要で、自然な組織コントラストに依存するため、生体内アプリケーションに最適である」。

従来は、高速ビデオ顕微鏡を用いて繊毛表面を露出させて、そのダイナミクスを解析していた。これはより侵襲的な技術であり、通常はイメージングのために対象器官を解剖して繊毛表面を露出させる必要がある。この手法は繊毛の生理学的環境を破壊して、不正確な解釈をもたらしてしまう。

OCTは運動性繊毛研究のための複数のアプローチの一部であり、繊毛位置マッピングや繊毛鼓動周波数分析、繊毛によって誘発される微小流動のマッピングのために使われている。しかし、研

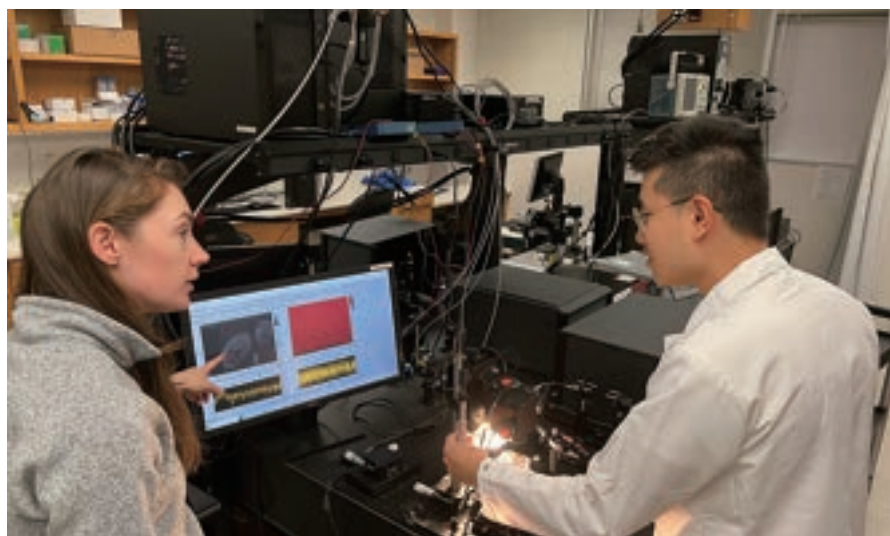


図1 ベイラー医科大の博士研究員であるディアドラ・スカリー氏 (Deirdre Scully) と、同大学院生であるティアン・シア氏 (Tian Xia) は、自然環境における運動性繊毛の協調を直接イメージングできるOCTベースの手法の開発に貢献した (提供: 同大ミカエラ・マッカウン氏 (Michaela McCown))

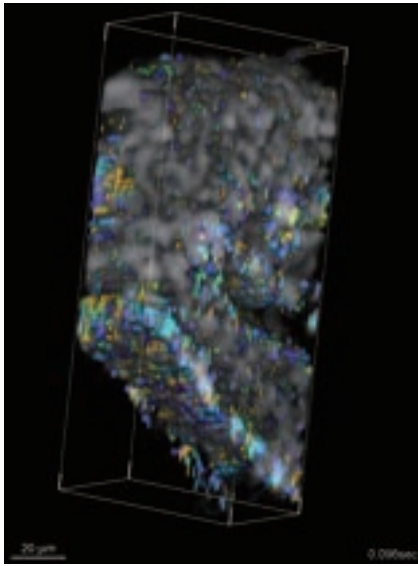


図2 卵管内の溝表面において、繊毛によって生じるうねりの体積マッピング(提供: シア氏、ラリーナ氏)

究チームの新しいアプローチは、組織の層を通じて繊毛の協調であるメタクロノナル波の解析を初めて可能にした。「繊毛は、細胞や粘液を移動させるために強調して働いている。輸送機能には鼓動周波数だけでなく適切な強調も必要なため、メタクロノナル波の解析は重要だ」と、ラリーナ氏は話す。「現在までに、このような深さ分解能のある測定可能な技術は他にない」。

研究

繊毛運動は微生物だけでなくヒトを含むより複雑な種でも使われており、生存に必要不可欠である。ラリーナ氏は、「繊毛ダイナミクスが完全に破壊されると、非常に早い時期で胚が致死に至る」と説明する。「その一方で、繊毛運動の軽微な異常(運動性繊毛病)はさまざまな臓器系に影響を及ぼし、重篤な臨床合併症を引き起こす」。

運動性繊毛の機能と制御の研究は、「ヘルスケアの進展にとって重要だ」と、ラリーナ氏は話す。

しかしながら、運動性繊毛は極小の

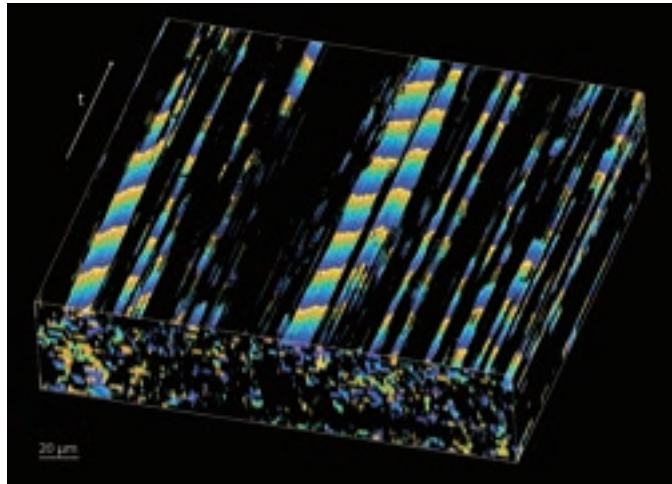


図3 研究チームが開発した新しいOCTイメージング手法で捉えた、繊毛のメタクロノナル波の空間的・時間的伝播(提供: シア氏、ラリーナ氏)

ため、繊毛ダイナミクスをイメージングすることは困難である。繊毛表面を直接露出せずに繊毛鼓動の協調を調べることは、これまで技術的に不可能だった。「私たちのイノベーションにより、マウスの卵管腔内で、正常な生理的環境を壊すことなく繊毛のメタクロノナル波の伝播をマッピングできるようになった」とラリーナ氏は述べ、深さ分解能のある視野でマイクロスケールの空間解像度でマッピングと定量化ができると指摘する(図3)。

繊毛病が子宮外妊娠に関わっていることは明らかだが、胚輸送における繊毛ダイナミクスの正確な役割はまだわかっていない。

ラリーナ氏は、「私たちの方法は、卵管の正常な生理における繊毛の役割と、繊毛病に特異的な機能的意義に関する長年の疑問に答えるものであると期待できる」と話す。

生殖分野における臨床応用という意味では、卵管内をガイドするファイバベースのOCTプローブ(卵管鏡)が数年以内に標準的な臨床診療となるよう、現在臨床試験が進行中である。

将来に及ぼす影響

運動性繊毛をイメージングするOCT

ベースのアプローチにより、体全体の生理プロセスの研究も向上すると見込まれる。運動性繊毛は体中の制御に関わっているからだ。このプラットフォームは、生体内のさまざまな臓器における繊毛病のダイナミクス研究に使われるだろう。ラリーナ氏によると、上気道を含む領域における臨床内視鏡OCTイメージングの最近の進歩により、このアプローチは呼吸器系における繊毛運動の調整における病態の診断に最適であるという。

また、脳室内の体液の流れを制御する運動性繊毛の機能研究への応用もあり得る。遺伝的モデルや環境要因の存在下で、正常および病的状態の胚の脳における繊毛の調節機能を解析することで、正常な脳機能や先天性・発達性の神経疾患に関する新たな知見が得られる可能性がある。

研究チームの新しい技術は有望ではあるものの、ラリーナ氏は、「さらなる最適化と開発によって利益がもたらされるだろう」と言う。彼女は、特に、スキャン速度の向上、高解像度化、マルチモダリティアプローチ、さらに内視鏡イメージングとの統合の可能性など、OCTシステム設計における技術的進歩に言及している。