

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K12743

研究課題名（和文）中赤外光の特性を利用したがん病変のイメージング技術の開発

研究課題名（英文）Development of microscopic imaging technology for identification of tumor areas using the characteristics of mid-infrared laser

研究代表者

青山 誠（Aoyama, Makoto）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・関西光量子科学研究所 量子応用光学研究部・主幹研究員

研究者番号：90370337

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、中赤外光の特性を利用し、細胞レベルでがん病変を識別する顕微システムの基盤構築を目的としている。まず、これまでに我々が開発した装置に高開口数の対物鏡を導入することで、細胞サイズと同程度の空間分解能で組織識別に成功した。また、実験動物を用いてがん病変を作出し、染色標本と未染色標本を作製し、染色標本により病理診断を行い、本装置の性能評価に使用する未染色標本を選定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来のがん診断は、可視光顕微鏡から得られるがん細胞の形態変化を基盤に行われている。その為、客観性の限界や細胞の悪性度の評価に苦慮する症例が問題となっており、がん細胞内に特異的に存在する物質の同定を基盤とする病理組織イメージング技術が求められている。中赤外光の分子検出能により、がん細胞内に特異的に存在する物質の同定を基盤とするがん病変イメージングが可能になるが、波長が可視光などに比べ長い為空間分解能が低下し、がんと正常組織の境界部分が不明瞭になる課題がある。本研究の成果により、中赤外光の限界を超えた解像度で、がん領域境界を識別が可能となり病理診断の信頼性及び精度向上へ貢献すると期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to establish the basis for a mid-infrared microscopic system that identifies tumor areas by cellular-level resolution. We successfully developed a mid-infrared microscopic system that could identify tumor areas by equivalent resolution to single-cell size using a reflective objective with a higher numerical aperture.

研究分野：応用光学 レーザー工学

キーワード：中赤外イメージング 顕微システム 振動分光 がん

1. 研究開始当初の背景

中赤外光は、分子の構造や化学結合により異なる吸収波長を示す特徴を有している。その特徴を生かした分子構造解析装置は、化学物質分析や、環境及び産業ガスのリモートセンシング分野などに利用されている。近年、量子カスケードレーザーの開発により、これまで大型レーザー装置に限られていた中赤外域での波長可変高出力レーザーの利用が、小型レーザー装置でも可能となってきた。これにより中赤外光を利用した医療分野への応用が活発になっている。特に中赤外光が分子振動を検知する特性を利用した生体イメージング技術は、豊富な組織情報の提供が可能であることから医療分野における検査・診断への応用が期待されている。

従来の病理組織検査は、可視光顕微システムを用いた細胞の形態変化を基に診断が行われている。その為、客観性の限界や細胞の悪性度の評価に苦慮する症例が問題となっており、革新的な病理組織イメージング技術が求められている。我々は、中赤外光の特性を利用し細胞内の分子構造変化を基盤とした病理組織イメージング技術の構築により、がんの悪性度を客観性があるエビデンスに基づいて評価を行うことで、診断に苦慮する問題点の解決に貢献できると考えた。本研究を通して、これまでの煩雑な病理検査業務の単純化、病理診断の信頼性及び精度向上、病理診断医不足による病理組織検査業務の負担軽減化などの波及効果も期待出来る。

2. 研究の目的

中赤外光の特性を利用した病理組織イメージング法の確立に向け、実験動物から得られたがん病変の未染病理標本を用いて、中赤外光の吸収を利用した1細胞(10 μ m)レベルを超える空間分解能を有するがん病変検出顕微装置の構築を行い、がん領域を細胞レベルで識別可能な手法を確立し、より詳細に正常組織とがん病変の分布を捉える中赤外顕微システムの基盤構築を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 細胞サイズと同程度の高空間分解能によるがん領域識別に向け、中赤外光の吸収を利用したがん病変検出顕微装置を構築する。高開口数の対物鏡を用いることにより細胞サイズと同程度のビームサイズまで集光した中赤外光を、組織位置を変えながら照射し、吸収による光強度の変化を測定し、がんを含む領域の顕微画像を測定する。

(2) 既に作製済みのがん病変組織のパラフィンブロック(実験動物であるマウスにX線、 γ 線、炭素線、中性子線など放射線を照射し、発生した様々な臓器のがん病変の組織)をマイクロームを用いて薄切し、HE(ヘマトキシリンエオジン)染色標本と未染色標本を作製する。HE染色標本を用いて病理診断を行い、測定用の未染色標本を選定する。

(3) 病理診断を基に選定した未染色病理標本を用いて、がん領域と正常領域の識別を評価し、構築した顕微装置の性能を検証する。

(4) 可視光に比べて波長が長い為、中赤外光によるイメージングでは空間分解能が低下する問題がある。がん領域境界を1細胞レベルで明瞭に組織識別することを目標に、中赤外光の空間分解能の限界を越え、さらに分解能を高める手法の開発を試みる。また、未染色病理標本を用いて、がん領域と正常領域の識別を評価し、構築した顕微装置の性能を検証する。

4. 研究成果

(1) 本顕微装置は、中赤外光を生体標本に集光照射し、PC制御の電動XYステージによりサンプルを移動させ、各位置での透過あるいは反射の光強度をディテクタにより測定し顕微鏡画像を取得するため(図1)、空間分解能は中赤外光の集光サイズに依存する。我々が本研究以前に開発した装置の空間分解能は1細胞相当に達せず、複数の細胞が含まれる分解能で、がん領域を識別する性能であった。この為、がん領域を高空間分解能(1細胞相当)で識別する手法の開発に向け、高開口数の対物鏡を顕微装置に導入することで1細胞と同程度のサイズまで中赤外光の集光を試みた。改良した顕微装置(図2)の性能をテストターゲットにより評価した結果、数個程度の細胞集団を分解できる細胞サイズと同程度の空間分解能($\sim 10\mu$ m)

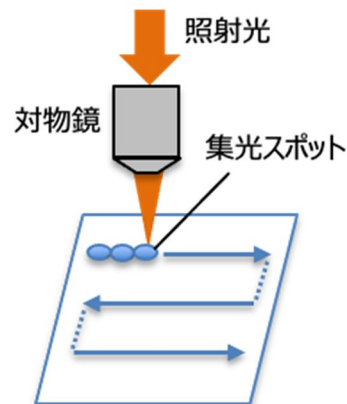


図1 本装置の画像取得方式

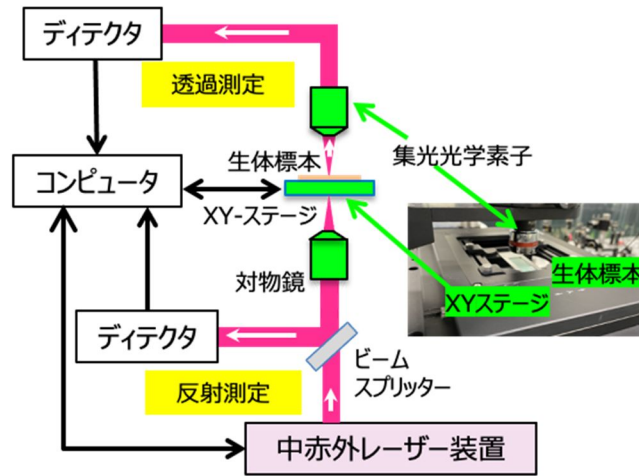


図2 本装置の構成

が得られた。

(2) 実際のがん病変による顕微システムの識別性能の評価に向け、実験動物に発生したがん病変のHE染色標本と未染色標本を作製した。これまでの装置と比較して、より微細な組織構造が捉えられるかテストするために、HE染色標本を用いて病変の病理診断を行い、測定用の未染色標本として悪性リンパ腫と骨肉腫を選定した。

(3) 空間分解能が向上した顕微装置の組織識別の性能評価をするため、作製した悪性リンパ腫の未染色標本の測定を行った。まず、顕微画像の測定に使用する中赤外波長の選定に向け、中赤外顕微装置を使用し未染色標本の吸収スペクトルを測定した。その結果、がん病変と正常組織で吸収に差異を認める波長領域が存在することが明らかになった。差異を認めた波長の中赤外光を使用し顕微画像を測定した。改良前の顕微装置では悪性リンパ腫の病変境界が不鮮明であったが、改良後の装置による測定では病変境界の構造が、従来よりも高分解能に捉えられることを確認できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 青山 誠、森岡 孝満、山川 考一、小川 奏、今岡 達彦、柳原 啓見、柿沼 志津子
2. 発表標題 中赤外レーザー顕微イメージング装置の医学応用研究
3. 学会等名 量子生命科学会第5回大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 生体組織識別装置、生体組織識別システム、生体組織識別方法及びプログラム	発明者 青山 誠、森岡 孝満、山川 考一、今岡 達彦	権利者 量子科学技術研究開発機構
産業財産権の種類、番号 特許、特願2024-39379	出願年 2024年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	森岡 孝満 (Morioka Takamitsu) (70253961)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学研究所 放射線影響研究部・グループリーダー (82502)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	山川 考一 (Yamakawa Koichi)		
研究協力者	今岡 達彦 (Imaoka Tatsuhiko)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------