

学 位 論 文 題 名

光による生体断層イメージングのための基礎的研究

学位論文内容の要旨

近年、近赤外光の生体透過性の高さが指摘されるに伴い、従来は困難と考えられてきた光による生体断層イメージング(以下、光CT)実現の可能性が高まってきた。本論文は、光CT実現に向けて行った基礎的研究の成果をまとめたものである。

医学・工学の進歩に伴って、生体内情報の画像化技術は急速に発展してきた。現在ではX線CTによる形態情報の画像化のみならず、MRI装置やPET、SPECT等により体内の機能情報を可視化する装置も現れ、診断や治療に威力を発揮し始めている。一方レーザーが開発されて以降、光学技術の医療応用の試みが盛んである。特に最近、近赤外光(波長約700~1200 nm)の生体透過性の高さが注目され、光CTの実現を目指して多くの研究が活発に行われるようになってきた。光CTが実現できれば、生体内色素の吸光特性を利用することにより、生体内の酸素消費やエネルギー代謝の可視化に加え、これまでの診断手法では考えられなかった新たな情報の取得も期待できる。このような計測は、現在のMRI装置やPETなどによってもある程度は可能である。しかしこれらの手法にあっては、装置が大がかりでありコストがかかること、放射線被曝や被験者の苦痛など実用上様々な問題がある。これに対し、光CTではこのような問題が解消されると考えられる。さらに光を用いることにより、現在のMRIなどに比べ対象とする現象の時間分解能を向上できる可能性がある。このような潜在的ポテンシャルの大きさから、光CTの実現をめざす種々の研究が行われるようになってきた。

本研究は光CT実現のための基礎原理に関し、基礎的検討、計測手法の開発、および実際に生体を対象とした断層イメージングを行い、検討を加えた。

本論文は、全11章より構成されており、その主な成果は次のように要約される。

第1章では、序論として本研究の目的について述べている。

第2章では、本研究の背景として次の3点を述べている。

1. 生体内の光の挙動を理解する上で必要となる生体の光学的特性について。
2. これまでに開発されてきた生体内部の情報を得る光応用計測手法について。
3. 光による断層イメージングと比較される既存の各種CT装置について。

第3章では、これまでに研究されてきた光CT技術に関し、他のグループによる研究も含め紹介している。ここでは、光CT実現のための有望な方法と一般に考えられている2つの手法に着目し、比較検討を加えた。一方は短パルス光を用いた時間分解波形の解析に基づく断層イメージング法、他方は連続光を用いた定常的な解析に基づく断層イメージング法である。前者では、光子の飛行時間差を利用して透過光中の散乱成分を抑制することなどが可能となる。しかしこの手法では、短パルス光源や超高速検出器等の高度な装置が必要となり、計測システムも大がかりなものとならざるを得ない。これに

対し、後者は簡易な実用性の高い装置が期待できるが、散乱成分の抑制のためには新たな原理上のブレークスルーが必要となる。本論文ではこの連続光方式を基本として研究を行った。

第4章では、2次元の光透視による体内機能情報イメージングの成果について述べている。これは、光断層像における体内機能情報取得の予備実験とも位置づけられるものである。はじめにヒトの手首部分を対象とし、透視画像における動静脈の分離を試みた。その結果、透過像処理を血管の拍動性変化に同期させることにより、動静脈像を分離抽出する可能性を見いだした。更に脳内の生理機能変化取得の可能性を追求するため、ラットの脳を対象として透視画像の計測を行った。その結果、脳内あるいは脳表面の生理機能変化を透過光量変化として取得できることを明らかにした。

第5章では、光CT実現に向け取得した基礎的なデータについて述べている。光CTを可能とするには、生体透過性が高く、体内色素の分布をコントラストよく描出する波長を選択する必要がある。種々の光源について検討した結果、最適波長は700 nm前後であることを見いだした。また断層イメージングの基礎となる生体の透過光強度の計測を行い、現在の技術水準での光CT実現の可能性について検討した。

第6章では、光CTを妨げる大きな要因である生体組織による光散乱の問題を取り上げている。特にその解決を目指して、我々がこれまで開発してきた散乱成分抑制法(散乱角差分法)について述べている。

第7章では、光散乱以外に断層イメージングの妨げとなる問題として、体表面における屈折の問題を取り上げている。また本研究で新たに開発した屈折抑制法(接触法)の原理およびファントム実験による有効性の確認、更に適用条件(受光許容角、受光面積)について述べている。

第8章では、前二章で述べた散乱成分抑制法と屈折抑制法を併用するシステムの開発およびその有効性の検証について述べている。生体を模擬したファントムモデルの断層イメージングを通し、屈折抑制法と組み合わせることにより、散乱成分抑制法が有効に機能することを実証した。

第9章では、実際の生体としてマウスを対象に行った断層イメージングについて述べている。実験の結果、前章で述べたシステムにより、従来は困難であった生体の腹部(腎臓、肝臓)断層像の取得に成功した。得られた断層像の妥当性を評価するためマウスの状態を強制的に変化させて計測を行い、与えた変化が断層像に反映されることを確認した。これまでの報告例で、造影剤の灌流等の処理により断層像を得たものはある。しかしこのような処置を一切行わず、生きたままの生体から得られた連続光CTの断層像はまだ報告されておらず、本研究が初めてのものである。

第10章では、光CTの特長である体内機能情報取得の可能性を確かめるため行った実験について述べている。実験では、マウス腎臓の動静脈を可逆的に閉塞・開放することにより、片腎の酸素化状態を強制的に変化させた。その結果、血中ヘモグロビンの酸素化・脱酸素化に伴う吸光スペクトル変化に対応する変化を断層像中に得ることができた。

以上、光CTの実現に向けて行った基礎的検討のまとめを第11章にて述べている。

以上の研究により、光を用いた生体断層イメージングの実現に向け、いくつかの問題点が明らかにされるとともにその解決法が示された。また生きたままの生体の断層イメージングおよび体内機能情報イメージングの実験を通し、本研究で開発した手法の有効性が実証された。

# 学位論文審査の要旨

|    |     |              |
|----|-----|--------------|
| 主査 | 教授  | 山本克之         |
| 副査 | 教授  | 伊福部 達        |
| 副査 | 教授  | 栗城 眞也        |
| 副査 | 助教授 | 清水 孝一        |
| 副査 | 教授  | 田村 守 (理学研究科) |

## 学位論文題名

### 光による生体断層イメージングのための基礎的研究

近赤外光を用いることにより、生体の断層イメージング（光CT）を実現できる可能性がある。光CTは、体内の形態情報のみならず組織代謝のような機能情報をも無侵襲的に取得できる新たな医療技術として期待されている。しかし、光CTを実現するには、生体組織による光散乱の問題など解決すべき基本的課題が、数多く残されている。

本論文は、光CTの実現を目指した基礎的研究として、障害となる問題の検討、解決手法の考案、その有効性や基本特性を明らかにし、実際の生体を対象として光CT像を取得した結果をまとめたものであり、その主な成果は次のように要約される。

第1章および第2章では、本研究の目的と背景について述べている。

第3章では、現在、報告されている光CT技術に関して述べている。特に、光CT実現のための有望な方法と一般に考えられている2種の手法に着目し、比較検討を加えている。ひとつは短パルス光を用いた時間分解法、他は連続光を用いた空間分解法ともいべき手法である。前者では、短パルス光源や超高速検出器等の高度な装置が必要となり、計測システムも大がかりなものとならざるを得ない。これに対し、後者は簡易な実用性の高い装置が期待できるが、散乱成分を抑制できる新たな有効手段を見いだすことが必須となる。本論文では、この連続光方式を対象として研究に着手している。

第4章では、2次元の光透視による体内機能情報イメージングの成果について述べている。これは、光CTの特長である体内機能情報取得の予備実験とも位置づけられるものであり、ラットの脳を対象として透視画像の計測を行い、脳内あるいは脳表面の生理機能変化を透過光量変化として取得できることを明らかにしている。

第5章では、光CT実現に向け取得した基礎データについて述べている。光CTを可能とするには、生体透過性が高く、体内吸光物質の分布をコントラストよく描出できる波長を選択しなければならない。種々の光源について検討した結果、最適波長は700nm前後であることを見いだしている。また、断層イメージングの基礎となる生体の透過光強度の計測を行うことにより、体内臓器による吸光度変化を検出し、光CT実現の可能性を見いだしている。

第6章では、光CTを妨げる大きな要因である生体組織による光散乱の問題を取り上げている。特に、その解決を目指して開発した散乱成分抑制法（散乱角差分法）について検討し、散乱成分抑制能を実験的に評価している。

第7章では、光散乱以外に断層イメージングの妨げとなる要因として、体表面における

屈折の影響を取り上げている。その解決手法として、新たに屈折抑制法（接触法）を開発し、ファントム実験による有効性の確認、さらに適用条件（受光許容角、受光面積）の評価を行っている。

第8章では、前二章で述べた散乱成分抑制法と屈折抑制法を併用するシステムの開発、およびその有効性について述べている。生体を模擬したファントムモデルの断層イメージングを通し、屈折抑制法と組み合わせることにより、散乱成分抑制法が有効に機能することを検証している。

第9章では、実際の生体としてマウスを対象に行った断層イメージングについて述べている。実験の結果、前章で述べたシステムにより、従来は困難であった生体の腹部（腎臓、肝臓）断層像を取得することに成功している。これまで、造影剤の灌流等により断層像を得たものはあるが、無侵襲的に生きたままの生体から得られた連続光CTの断層像としては、本研究が初めてのものである。

第10章では、光CTによる体内機能情報取得の可能性を確かめるため行った実験について述べている。実験の結果、血中ヘモグロビンの酸素化・脱酸素化に伴う吸光スペクトル変化を断層像として取得できることを実証している。

第11章は結論であり、本研究で得られた成果をまとめている。

これを要するに、著者は、光CT実現を目指した基礎的研究を実施し、その障害となっている基本的問題点に関してひとつの具体的な解決法を提案するとともに、その有効性を実証しており、医用生体工学の進歩に寄与するところ大なるものがある。

よって、著者は、北海道大学博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。