

学位論文題名

脳神経外科領域の診断治療における光学的技術の
応用：近赤外蛍光色素を用いた神経機能測定法の開発

学位論文内容の要旨

〔背景、目的〕最近のMRIは脳神経や血管の解剖学的構造のみならず局所脳血流変化もイメージングできるようになり、脳神経外科領域において万能の神経補助診断法となりつつある。しかしMRIは装置が大きくりアルタイム測定が困難なため術中モニタリングに適さない等幾つかの欠点もある。一方、現在研究の進みつつある種々の光診断法はMRIの持つ欠点を補う可能性がある。特にCCDカメラを用いた光計測法は手術用顕微鏡に装着できるため、脳外科領域の術中モニタリングに適している。また近赤外蛍光イメージング法は術中脳腫瘍イメージング等に応用できる可能性がある。本研究の目的は、CCDカメラによる近赤外蛍光イメージング法を応用した新しい神経補助診断法を開発することにある。

〔近赤外蛍光イメージングと吸光イメージング〕インドシアニンググリーン(ICG)の吸光および蛍光特性を応用したイメージングの差異を、マウスを用いて検討した。ICG 蛍光イメージングでは、ICG 含有チューブの位置を頭皮、頭蓋骨および脳組織を介して頭部表面より最深 4.2 mm まで同定することができた。一方、ICG 吸光イメージングでは、深さ 2 mm においても ICG の位置は同定できなかった。以上の結果は、生体内に蓄積した ICG の可視化には、蛍光イメージングの方が吸光特性を応用したイメージングよりも優れていることを示す。

〔無侵襲近赤外蛍光プローブの開発〕ICGは、有機溶媒に溶解したり血清蛋白と結合すると近赤外光領域の蛍光を発生する。ICG と α -リポ蛋白質の高い親和性に着目し ICG と α -リポ蛋白質の複合体(ICG-lipoprotein)を作成した。その複合体は、有機溶媒に溶解した ICG の約 60% の蛍光強度の蛍光を発生することが確かめられた。

〔ラット脳脊髄クモ膜下腔のイメージング〕ICG-lipoprotein を生きたラットの脊髄クモ膜下腔に注入し、脳脊髄クモ膜下腔をイメージングした。注入後、脊髄に沿って強い蛍光が計測され脊髄クモ膜下腔がイメージングされた。ICG-lipoprotein が脳内に移動した後、脳クモ膜下腔も明瞭にイメージングされた。

〔ラット髄液循環のイメージング〕ICG-lipoprotein を生きたラット脳クモ膜下腔に注入し経時的に脳脊髄より蛍光を測定した。注入 8 時間後には髄液循環

と拡散により移動した ICG-lipoprotein の蛍光が腰部脊髄に検出された。

〔結論〕 CCD カメラによる ICG 近赤外蛍光イメージング法は、生体内に蓄積した ICG を非侵襲的かつ 2 次元的に計測し、生体深部の神経機能や構造をイメージングできる可能性が示された。この画像システムは MRI 等と比較し小型であり、脳外科手術領域の術中脳腫瘍イメージングや脳機能モニタリングにも応用可能と考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 清 水 孝 一

副 査 教 授 狩 野 猛

副 査 教 授 下 澤 楯 夫

学 位 論 文 題 名

脳神経外科領域の診断治療における光学的技術の 応用：近赤外蛍光色素を用いた神経機能測定法の開発

近年、脳神経外科領域においてMRIは万能の神経補助診断法となりつつあるが、装置が大きくリアルタイムイメージングが困難なため術中モニタリングに適さない等いくつかの欠点もある。一方、現在研究の進みつつある種々の光診断法は、これらの欠点を補う可能性がある。特にCCDカメラを用いた光計測法は、手術用顕微鏡に装着できるため、脳外科領域の術中モニタリングに適していると考えられている。しかしながら、このような光学的技術を応用した脳外科領域の術中モニタリングは近年注目を集めつつあるが、未だ確立した技術ではなく今後の発展が待たれている状況である。

本論文は、このような状況にある術中モニタリングシステムに関して、CCDカメラによる近赤外蛍光イメージング法を応用した新しい術中イメージングシステムを考案し、一連の光学的基礎的研究を行い、その有用性について検討している。

まず、蛍光色素インドシアニンググリーン(ICG)の吸光および蛍光特性を応用したイメージングの差異をマウスを用いて検討し、生体内に蓄積したICGの可視化には、蛍光イメージングの方が吸光特性を応用したイメージングよりも優れていることを見出した。次いで生体に無侵襲な近赤外蛍光プローブとして、ICGと α -リポ蛋白質の複合体(ICG-lipoprotein)を新たに考案し作成した。さらにICG-lipoproteinを生きたラットのクモ膜下腔に注入し、脳脊髄クモ膜下腔のイメージングを試み、クモ膜下腔の解剖学的構造や脳脊髄液循環動態を体外から無侵襲的にイメージングできることを示した。これらの結果は、CCDカメラを用いたICG近赤外蛍光イメージング法により、生体内に蓄積したICGを非侵襲的かつ2次元的に計測し、生体深部の神経機能や構造をイメージングできる可能性を示している。この画像システムはMRI等と比較し小型であり、脳外科手術における術中脳腫瘍イメージングや脳機能モニタリングにも応用可能と考えられる。

これを要するに、著者は脳外科手術領域における光学技術の新たな応用のため基礎的な研究を行い、近赤外蛍光色素を用いた神経機能測定法を新たに開発するとともにその有効性を動物実験により実証しており、医用生体工学の発展に対して貢献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のあるものと認める。