

フリーエレクトロンレーザーと 21 世紀の医療革命

粟津 邦男

Kunio Awazu

大阪大学大学院工学研究科

自由電子レーザー研究施設 *1 教授 工学博士・医学博士

自由電子レーザー (Free Electron Laser:FEL) を用いた医用応用研究

自由電子レーザーは、量子光学の粋を結集して完成させた、わが国初の波長可変型超短パルスレーザーである。FEL の波長可変性とピコ秒のパルス特性により、照射対象となる生体細胞 / 組織において生じる 3 つの反応, (1) 光化学反応, (2) 光熱反応, (3) 光衝撃反応を各生体組織レベルで制御できる可能性を持ち, その結果として瞬時に起こる ablation などの物理的現象や時間遅れのある凝固などの現象および長時間での治療・改質などの効果が期待できる。私は, FEL を用いた生体軟組織切除, レーザー医療 (コレステロールの選択的除去), 蛋白質解析: プロテオミクス (レーザー脱離イオン化質量分析), 歯の治療・予防 (虫歯予防のための表面改質) といった研究を進めており, 診断や治療分野への応用を目指している。本講演では, 図に示す「FEL が開く研究領域」の中で以下の話題を取り上げ, 未来レーザー医療の夢を語りたい。

コレステロールの選択的除去¹⁻³⁾

多くの循環器系疾患の要因として知られる動脈硬化症は, 血管内壁にコレステロールや脂肪酸のエステル化合物が沈着, 蓄積し, 血栓化することで発症する。現在の血管内治療は, バルーンカテーテルによる経皮的血管拡張術とステント留置術が主流であるが, 動脈硬化血栓の内容物が血管内に押し出され, 重篤な合併症である塞栓症を起こしやすいものとされている。

当施設において, エステル結合の C=O 伸縮振動に対応する波長 5.75 μm の FEL を照射することにより, コレステロールエステルのみを選択的に分解・除去する試みた結果, FEL によって選択的にコレステロールエステルを除去する可能性を示した。

この現象は、オレイン酸コレステリル（コレステロールエステルの1種）単体，ウサギ血管動脈硬化部位切片，ヒト頸動脈内動脈硬化部位切片で，*in-vitro* レベルで確認されている．同手法により，血管内皮細胞に影響を与えることなくコレステロールエステルのみを除去することが可能になれば，従来法より安全な血管内レーザー治療法となりうる．今後は，血管内治療に向けた中空光ファイバーによる中赤外レーザー導光システムの開発と，それをを用いた動物実験による安全性と有効性の検討が急務である．

歯牙象牙質の表面改質⁴⁾

歯は，中心部に神経や血管の通る歯髄があり，その外側を象牙質，エナメル質が順に覆う．エナメル質はリン酸カルシウムが結晶化したもので比較的硬く，象牙質は結晶化せずに原子が不規則に並んでいて軟らかいという性質を持つ．加齢及び歯周病菌によって歯肉が退縮し，象牙質が露出すると，象牙質はエナメル質に比べて口腔内の酸に溶けやすいため，象牙質の露出は虫歯（歯根面う蝕）の原因となり急速に悪化する．当施設では，牛歯象牙質に波長9.4 μm のFELを照射することにより，象牙質のリン酸カルシウム構造がエナメル質に似た構造に変化することを確認した．現在，このメカニズムの詳細について，結晶性，耐酸性，機械的耐久性等の研究を進めている．

この成果により，歯科で広く使用されている掘削用レーザーの技術を基盤として，専用の装置の開発も可能になってきた．また，歯を削るだけの従来のレーザー治療法とは異なり，歯を削らず表面の改質が可能のため，治療後に虫歯になりにくくなることだけでなく，歯周病予防へも応用できると考えている．

FEL/UV-MALDI 質量分析⁵⁻⁷⁾

ライフサイエンス，特にプロテオミクス（タンパク質機能構造解析）の研究領域において，質量分析法は必須の分析方法となっている．昨年の中村耕一氏のノーベル賞受賞で知られる，マトリクス支援レーザー脱離イオン化(MALDI)に代表されるソフトイオン化法により，凝縮状態にある生体高分子でも破壊することなく気化し，高速かつ高精度で分子量測定できるようになった．しかし，タンパク質をはじめとする生体

高分子を完全に網羅するためには分析能力の向上が必須であり，その課題は対象の多様化，高感度化，分析可能な質量上限の拡大の3点に集約される．

当施設では，従来のMALDI法で用いられているUV（紫外）レーザーとFELの2種類のレーザーを用いたFEL/UV-MALDI質量分析（FELとUVレーザー同時照射によるMALDI法）の装置開発とタンパク質の分析研究を行っている．UVレーザーによる電子励起と自由電子レーザーによる振動励起という，2つの異なる励起モードを駆使すること，また，これまでMALDI法では比較的困難であったレーザーのパルス幅や同時照射タイミング等の制御を正確にすることで，これまで不可能であった高質量領域や不溶性のたんぱく質の高精度分析を目指す．本法により，UVレーザーのみではイオン化しにくく質量分析困難であった高分子量の不溶性タンパク質（ケラチン）の質量を測定することに成功した．不溶性タンパク質は生体の細胞膜を構成するタンパク質や，病気の原因となるタンパク質等種類は様々であるが，不溶性タンパク質の質量測定が容易に出来るようになれば，プロテオーム解析の進展を強力に促すものであり，病気の原因たんぱく質の特定にもつながる可能性を持つ．

文献

- 1) K. Awazu, A. Nagai and K. Aizawa: Lasers Surg. Med. 23, 233 (1998).
- 2) 深見裕子，栗津邦男：レーザー研究 27，840(1999).
- 3) 石井克典，岩月幸一，吉峰俊樹，栗津邦男：レーザー研究 30，742 (2002) .
- 4) 栗津邦男、レーザー-歯学会誌、Vol.14,No1.pp3-7(2003)
- 5) 内藤康秀，栗津邦男：レーザー研究 31，16 (2003) .
- 6) 内藤康秀，佐々木理江，部谷学，栗津邦男：レーザー研究 31，219 (2003)
- 7) 鈴木 吉橋 幸子，内藤 康秀，石井 克典，栗津 邦男：レーザー研究 31 .

FELが拓く研究領域

新しいバイオ・医療応用を目指します

FREE ELECTRON LASER

Schematic view

レーザー医療 /Medical

コレステロールの選択的除去
動脈硬化の主要物質であるコレステロールエステルに、特定分子の共振振動モードに同調させたFELを照射し、正常血管を傷つけずに除去するための方法を開発します

生体計測 /Measurement

光音響法による生体組織診断
レーザー照射中の光音響信号をリアルタイムでモニタリング及び解析しながらレーザーの照射量をコントロールすることにより、治療の安全性及び治療効果を向上させます。

痛みの緩和 /Pain Relief

細胞のエネルギー代謝調節
生体のエネルギー物質とレーザーの相互作用を解明し、神経や関節の痛みをレーザーで効果的に緩和するシステムを開発します。

足の特定領域に18分間照射 エネルギー消費抑制、細胞保護

プロテオミクス /Proteomics

レーザー脱離イオン化質量分析
ポストゲノムの重要課題であるタンパク質構造・機能情報解析への活用や、従来の酵素や化学的手法に代わるFELを用いたタンパク質分子の選択的切断法の研究を行います。

生体分子改質

生体試料上の物質イメージング

歯の治療・予防 /Dental

歯牙予防のための表面改質
歯の主要成分であるハイドロキシアパタイト中のリン酸イオン部にFELを照射し、象牙質など脆弱性の軟い部分をエナメル化させることにより、歯牙予防を図ります。

遺伝子治療・新種開発 /DNA

FELによる遺伝子導入
細胞膜等の糸状突起に共通する健長のFELにより励起される衝撃反応を利用し、所望の遺伝子を対象となる生体膜へ効果的に透過させる新しい方法に取り組みます。

自由電子レーザー

図1 FELが開く研究領域