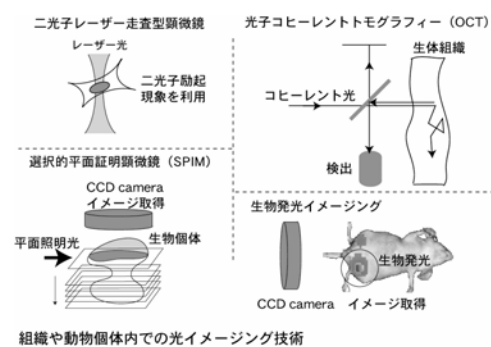


ディビジョン番号	10
ディビジョン名	分析化学

大項目	1. 分析化学
中項目	1-18. 生体トモグラフィー
小項目	1-18-3. 光トモグラフィー

概要（200字以内）

可視領域の光を用いて生物個体の内部構造を可視化する光トモグラフィーは、生命科学分野で最も期待されている技術である。これまで生体の断層画像を計測するために、二光子レーザー走査型顕微鏡、光コヒーレントトモグラフィー（OCT）、選択的平面照明顕微鏡（SPIM）が開発されてきた。またマウスなど個体内の分子動態を観察する生物発光イメージング技術が開発されている。生体深層（〜cm）の構造を高解像度でリアルタイム計測する技術開発が今後の課題である。



現状と最前線

生きた動物個体の断層像を非侵襲的に得る方法は、生体の構造と機能を解析する上で最も重要な技術の一つである。X線による computed tomography (CT) や functional MRI (fMRI) がよく知られた技術として存在する。また個体内の標的とする生体分子を可視化するためには、positron emission tomography (PET) が用いられてきた。現在、動物組織や個体の内部構造を、可視光を用いて観察する試みが始まっている。ここでは可視光領域の電磁波を利用したトモグラフィーを「光トモグラフィー」と呼ぶことにし、その現状と将来展望を記す。

蛍光色素の二光子吸収過程を利用した二光子レーザー走査型顕微鏡は、生体組織の内部構造観察に用いられている。励起光源に近赤外光を利用するため、生体の組織透過率がよく組織深層の蛍光分子を励起できる特徴を有している。また、二光子励起では、焦点面の蛍光分子のみを特異的に励起することも空間分解能を高める重要な要素である。生体深層の情報数は数 100 μm の深度情報を得ることが可能である。

大きな組織や発生段階における生体を可視化する方法として、選択的平面照明顕微鏡（SPIM; selective plane illumination microscopy）が欧州分子生物学研究所（EMBL）により開発された。SPIM では円柱状のレーザー光を面として集光し、検出レンズと直行する角度で試料に照射する。焦点面の蛍光像を CCD カメラで検出し、各断層における生体の切片像を獲得する。必要な照射時間が短く光源のエネルギーもそれほど必要としないことから、蛍光の退色が少ないのも大きな特徴である。焦平面における 2 次元画像の解像度を高めるために、structured

illumination を組み合わせた SPIM も開発されており、数 mm から cm オーダーの生物個体や動物臓器の蛍光像を非侵襲的にイメージングすることが可能となっている。

可視光を生体に照射すると、光が組織吸収されたり多重の散乱を受け、光の波面は乱雑になる。この多重散乱がレンズを利用した結像技術による画像化の難しさである。そこで、コヒーレントな光を生体に照射し生体深部から反射してくる光を検出する光コヒーレントトモグラフィ（OCT; optical coherence tomography）が開発された。OCT は組織の屈折率の差異を反映して画像化される。近年ではメチレンブルーなどの色素で染色し、色素選択的なコントラストを得ることに成功している。生体の深度情報は 1mm 程度が限界ではあるが、眼科などの医療現場で実際に応用が始まっている。また、励起光源にフェムト秒レーザーを利用して、2光子励起による蛍光イメージングを行いつつ OCT で断層像を得る多次元情報取得も報告されている。

マウスなどの個体内の生体分子を可視化する目的では、生物発光を利用したイメージングが開発されている。励起光源を必要としないため、暗箱の中に試料となる生物をセットし、高感度 CCD カメラで画像取得する単純な原理に基づいている。カメラ性能の向上により秒単位で生体内深部（数 cm）の発光を検出することが可能である。癌細胞特異的に標識する発光プローブや、蛋白質間相互作用や蛋白質の細胞内動態を検出する発光プローブが開発されており、新たな分子イメージング技術として注目されている。

今後は生体内深部のトモグラフィックな構造情報を取得するとともに、生体分子の機能を可視化する技術が重要な課題となるであろう。数 cm の深部の情報を μm の空間分解能でリアルタイムに計測する技術開発が当面の課題である。そのためのプローブ開発と画像取得技術は、既存の方法に加え新たな原理の創出が必要不可欠である。

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
- ・ SPIM 装置の空間解像度の向上、 $\sim\mu\text{m}$ の解像度でイメージングが可能
- ・ 生体分子を可視化する様々な分子プローブの開発、組織の構造情報に加え様々な分子機能が可視化可能となる
- ・ 蛍光・発光・OCT 技術が統合された装置の開発、1生物個体から多次元情報取得が可能

- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
- ・ 新たな生体深度情報を得る測定原理の創出
- ・ 数 cm の深度の光トモグラフィ技術の開発
- ・ 時間分解能の向上、組織の構造情報と分子機能が秒単位で可視化可能

キーワード

二光子レーザー走査型顕微鏡、光コヒーレントトモグラフィ（OCT）、選択的平面照明顕微鏡（SPIM）、発光イメージング

（執筆者：小澤岳昌）