

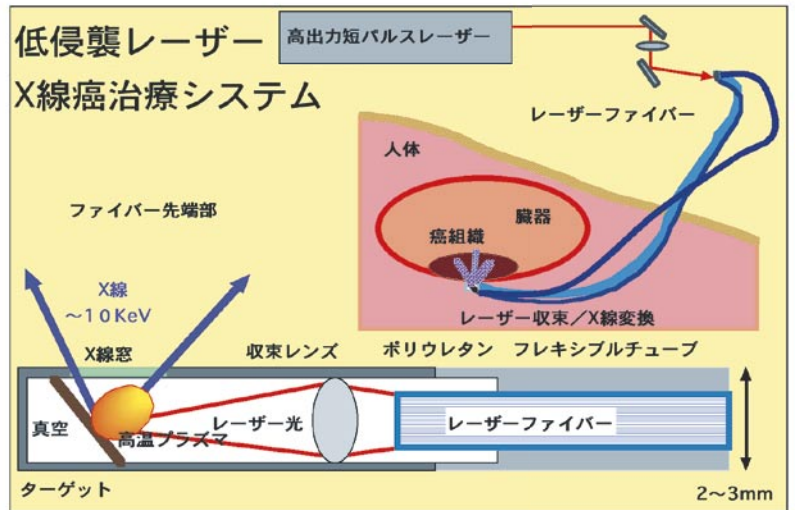


2006, Apr.

No. 217

CONTENTS

- 極小体内X線源の低侵襲生体応用
- 【光と蔭】又賀昇教授の日本学士院賞受賞を祝う
- ENS高等師範学校(フランス)滞在記



【図1】低侵襲レーザー X線治療装置の概要

極小体内X線源の低侵襲生体応用

■ レーザープラズマX線を用いた細胞除去方式

われわれはレーザープラズマX線を用いた新しい細胞除去方式を提案しこの研究を進めている。この概要を図1に示す。約3年前にこれについての特許を申請し基礎研究が進行中である。[1]

■ 技術基盤は個々には確立

この要素技術となる高出力短パルスレーザー技術やそのファイバー伝送等の各コンポーネントはおおの分野で研究されており、その技術基盤は個々には確立していると考えられている。またレーザープラズマX線はレーザー核融合分野において、そのデータベースは以前よりその大要は調べられている。

レーザー光をmm径の高パワー耐力-中空ファイバーで伝送し体内に導入しX線発生を行う。このレーザーの繰り返しは~1kHzでレーザーエネルギーに対するX線変換-照射効率1/300が目標である。

ターゲット種の選択、発生X線の収束と伝搬、ターゲット冷却が必要な研究課題となる。またターゲット周辺の排気、ターゲットの損耗率と形状変化、X線窓や伝送ファイバーの耐久性についての研究が今後必要となる。

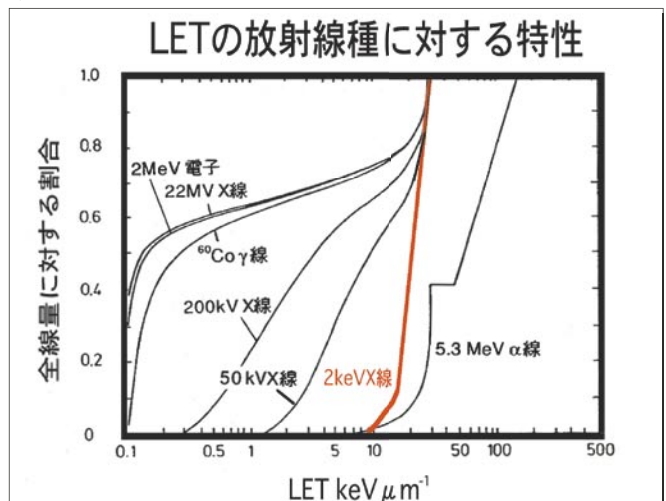
■ X線パラメーター

本方式での細胞破壊に必要なX線エネルギー発生のためレーザー照射ターゲットにはTiやCu, Fe等を用い

レーザーエネルギー研究チーム 今崎一夫

ることを考えている。これらは人体に安全な物質である。これらの領域でK α 線の強励起を誘起し、レーザーパワー密度を調節してX線発生とその照射を行う。このときの細胞の分子変化を調べX線スペクトルの最適値を検討する。

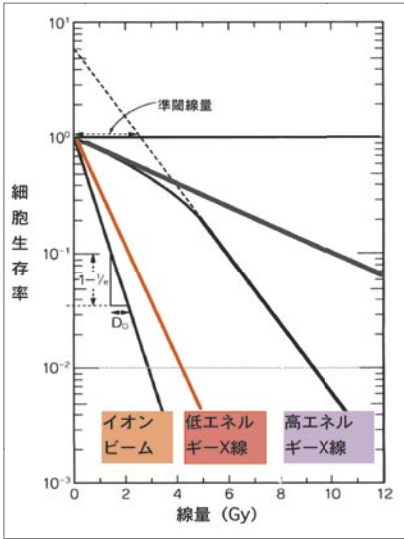
図2に各放射線のLET(線形エネルギー伝達率)を示す。[2]



【図2】各放射線に対する線形エネルギー伝達率(各放射線の物質でのエネルギー賦与率。 α 線が際立って高い。またX線ではある範囲でエネルギーが低いほど高い。この方式ではX線は10~5keV程度と考えられる)

次ページへつづく▶

■放射線線量と細胞生存率



【図3】線量と細胞生存率。イオンビームα線と高エネルギーX線は既存の値を使用。[2] これに低エネルギーX線の概算値を挿入

このような放射線に対する線量と細胞生存率を図3に示す。今までの放射線生物学的な結果と対比している。低エネルギー X線の細胞生存率は5~10Gyレベルで 10^{-2} 程度に達する。根治に必要な細胞生存率がどの程度までかは今後の実験によるが、このレベルの線量は短パルス高繰り返しレーザー

で10~20分間で発生が可能であると予想される。また低エネルギー X線では閾線

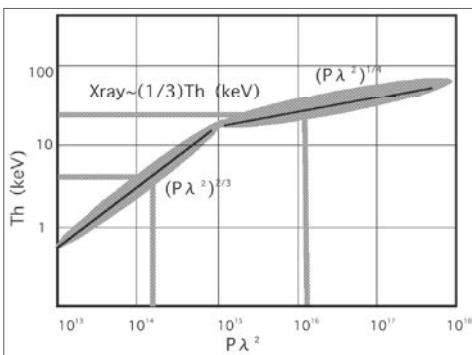
量小さいので多数回の分散照射でも線形な効果が積み重ねられ高速効果があるものと予測できる。[3]

■レーザー光強度密度とターゲット材の関連

レーザープラズマX線発生に関するデータベースは基本的には確立しているが、利用の観点からみたレーザー光強度密度とターゲット材の関連を確認することが必要である。またレーザー光はほとんどが熱に変わる。このターゲットの冷却作用、ターゲット部での衝撃波の緩和、形状の経時変化についての解析が必要である。

■レーザープラズマX線

高強度レーザーにより高速電子が発生することは以前から明らかである。このようなパワー密度での高速電子発生のスケール則を図4に示す。いろいろなモデル



【図4】高速電子スケール則(P:レーザー強度密度(W/cm²)、λ:レーザー波長(μm))

ルがこれまで提案されておりスケール則も微妙に異なる。[4]ここでは実験結果より導入された値を用いる。

$$P \lambda^2 < 10^{15} (\mu m^2 W/cm^2) \text{ では}$$

$$Th = (P \lambda^2)^{2/3}$$

$$P \lambda^2 > 10^{15} \text{ では}$$

$$Th = (P \lambda^2)^{1/4}$$

を採用している。このようなThに対し、制動放射によるX線発生を考えると、X線ピークエネルギーとThの関係は近似的に

$$E(xray) = (1/3)Th$$

となるので、この方式に必要なパワー密度はおよそ $5 \times 10^{14} \sim 10^{16} \text{ W/cm}^2$ である。長さ50cmレベルの中空ファイバーで伝送した後、ヘッド部で収束し、このようなパワー密度に集光することが必要条件となる。

■低エネルギー X線で5Gy

細胞を不活性化するためには低エネルギー X線でも少なくとも5Gyが必要とされる。患部が1cm x 1cm x 1cmで 1 gcm^{-3} (=水) とすると5JのX線が必要となる。このときX線が患部に結合するエネルギーは放射方向特性より0.5%程度とすると、1W級の平均出力高繰り返し短パルスレーザーでは約1,000秒が必要となりおよそ16分の照射となる。これは現状の技術範囲にあると考えられる。ヘッド部の形状、耐久性、交換性、照射の方向性や制御性が実際に課題となる。

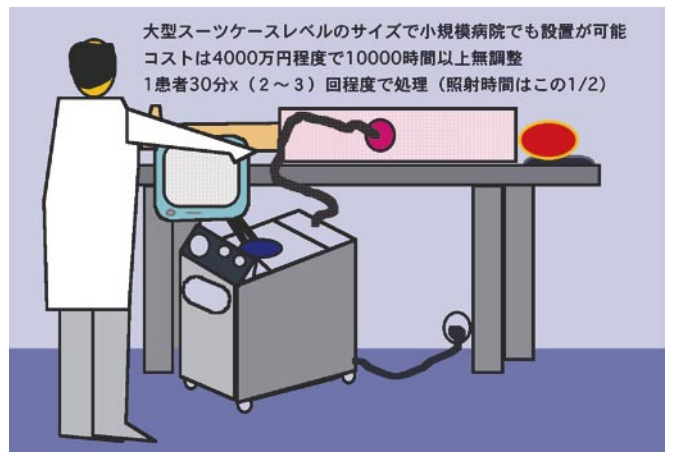
■解析が新たに必要

今までのデータによると高速電子のKα X線を用いる場合、0.3%程度である。しかしfsレーザーでのデータベースは確立していない。これはレーザーパラメーターとも相互に影響を及ぼし合うので今後実験—理論を合わせて最重要課題である。これまでの実験データは蓄積されておりこのような利用の観点からの解析が新たに必要である。

また発生X線と患部との結合を検討することも重要である。このため2種類のヘッド部を設計し実際の結合率を計測している。むしろ患部の形状や大きさ、臓器内での患部の位置に対応した、複数個のヘッド部設計が必要となると考えている。

■システム概要

最も基盤となる短パルス・高ピーク・高繰り返しレーザー技術は成長過程にある。この方式に必要なとされる



【図5】装置イメージ

パワーは数Wの平均出力であり20分の照射で数年の照射に安定して動くことが必要であるが、現状技術の数年内の開発範囲と推定される。

また増感薬の同時利用も考えられている。実際にいろいろな金属を薬物に結合させそのX線照射効果が確認されておりこのような方面への応用も有効である。この薬物含有材料の吸収特性に合わせたX線エネルギースペクトル発生の可能性が検討されている。

図5にこの装置の実用化のイメージを示す。このシステムの価格は5,000万円程度の価格で、小型病院で設置が目標である。日本で約1,000台程度、海外ではそれ以上に波及すると考えられる。

■実験結果

fsレーザーを用い極小X線源生成実験を行った。精密な計測が今後必要であるがAlターゲットにfsレーザー(1kHz、1W、100fs)を10分間照射の結果10~15Gyの線量を得ている。この時のX線のラドカラーフィルムでの像を図6に示す。

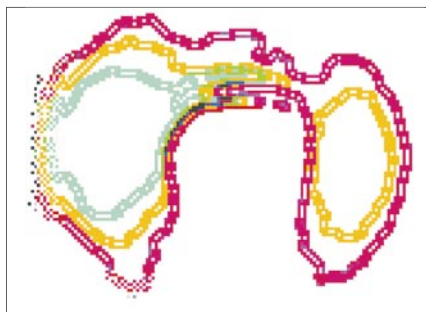
この像の中心部はレーザー透過のため孔が開いておりそのため中抜き像となっている。今後スペクトル計測等が必要であるがAlの特性X線である2keV前後のエネルギーをもっていると推測している。最終的にはレーザーパルス強度を上げ、Tiターゲットでの4.5keV X線

発生とその生体との相互作用の解明を目指して研究が予定されている。またレーザー伝送のための0.8mm径中空ファイバーでの伝送実験も進行中であり要素技術は個々に開発が進んでいる。

■まとめ

短パルスレーザーの医療応用は実現性が高い。この方式は技術的には現状で十分可能であると考えられる。しかし統合化や治療に関する臨床例がまだない。このような統合システムを完成し、治療にもっていくことが数年内の目標でありこれに関する基盤確立研究が進行中である。いろいろの研究課題も指摘されておりこれらの検討も同時に進めることが重要である。

参考文献/[1]特許願第2003-18480号「細長型X線照射具」平成15年1月28日 [2]放射線生物学：キーファー著(代谷訳)シュプリンガー・フェラーク東京 [3]放射線生物学：HALL著(浦野訳)篠原出版新社 [4]Theory of Hot-Electron Spectra at High Laser Intensity, D.W. Forslund et al, Physical Review Letters 39 (1977)p284



【図6】ラドカラーフィルムX線像 Alターゲット エネルギーは約1.2keVと推定



又賀昇教授の日本学士院賞受賞を祝う

財団法人レーザー技術総合研究所の特別研究員、大阪大学名誉教授理学博士・又賀昇先生には今度学士院賞の受賞が決定した。受賞題目は「光励起分子の分子間相互作用と化学反応ダイナミクスの研究」である。先年ポスター賞も受賞され、重ね重ねの栄誉で誠に喜ばしい慶事である。秋には天皇陛下の親授式が行われる。

先生は大阪大学基礎工学部定年退官以来15年の長きにわたって当財団レーザー技術総合研究所のレーザーバイオ科学研究チームのチームリーダーを務められ、現在も若々しい意欲をもって研究の第一線で活躍中である。

受賞の理由は阪大時代から引き続きすすめた研究業績によるもので、特に溶液中光励起分子の双極子モーメントと溶媒物性の関係を明らかにし、又賀・リッパートの式を提案するとともに、溶液中光励起分子錯体の電子状態と幾何学構造は溶液分子に依存して連続的に変わるという新概念を実証したことである。

フェムト秒レーザー励起蛍光分光分析という年来の得意の実験手法を駆使して、分子間電子移動、陽子移動、エネルギー移動などの素過程の解明を進め、溶媒を撮動と考える従来の反応論を覆す溶液中の光化学過程の基本的な概念を確立した。かねて問題とされたマーカスの理論に明確な理論を適用し、溶液中の光化学基礎過程の解明に寄与するところがきわめて大であった。

最近でも多くの共同研究者の協力の下に研究がすすめられ、PYPの光異性化ダイナミクスに関しては阪大・徳永教授、奈良先端大・片岡研究室他、フラビン蛋白質の電子移動については三重看護大・田中教授、ポリフィリン系光励起ダイナミクスについては京大・大須賀研究室などから試料の提供を受け活発な研究が行われている。

当レーザー技術総合研究所は光科学の基礎からレーザー応用に至るまで幅広い研究を展開し、わが国の光科学技術の振興に寄与している。今回の受賞はきわめて基礎的な光化学の分野でも積極的な研究展開が進められている証しであり、まことに喜ばしい限りである。

今後もお元気で又賀昇先生のさらなるご活躍を期待したい。先生に研究所員一同、心よりお祝い申し上げる次第である。

【(財)レーザー技術総合研究所 研究所長】

ENS高等師範学校(フランス)滞在記

レーザーバイオ科学研究チーム コスロービアン・ハイク

■光化学に関する共同研究

昨年の12月から今年の1月にかけて、パリにある高等師範学校(Ecole Normale Supérieure (ENS), UMR CNRS 8640, Pasteur, Paris, France)に客員教授として滞りました。ENS化学科のMonique Martin 教授から招待を受け、ILTでの私たちの研究が欧州でも認められたという点で非常に喜ばしく感じ、招待を受けることになりました。Martin教授は光化学に関する研究を行っていますが、最近の研究では私たちの研究との共通する点も多くあり、教授との共同研究が今回の主な目的です。

■世界屈指の教育期間

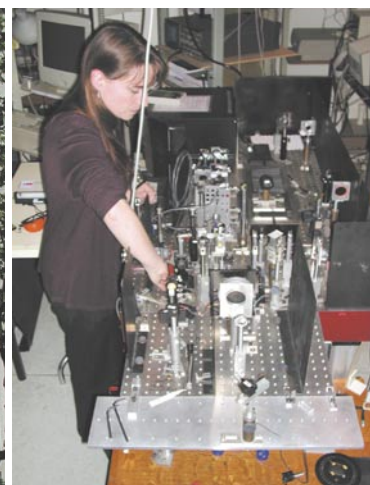
ENSは、大学の教員や研究者等を育成する目的で1794年に設立された長い歴史を持つ教育機関です。ENSからは現在まで11人(内物理学6人、化学1人)のノーベル賞受賞者、7人のフィールズ賞受賞者を輩出しており、アメリカのハーバード大や東大等と並ぶ世界でも屈指の教育機関であるとされています。ENSの主要な建物(写真1)は、パンテオンにほど近いパリの下町(ラテン・クォーター)にあります。滞在中の宿泊施設も近所でしたので、ENSの雰囲気を十分に感じることができました。

■PYPミュータントについて共同研究開始

滞在中には、「Ultrafast Fluorescence Dynamics of Photoresponsive Proteins: Recent Developments and New Challenges」(「光応答性蛋白質の超高速蛍光ダイナミクス：最近の成果と新しい挑戦」)という題名で講義をさせて頂きました。内容は、光活性蛋白質PYP(Photoactive Yellow Protein)の時間分解蛍光観測により、蛋白質という特殊な環境下での光反応のメカニズムを解き明かした私たちの研究成果をまとめたものですが、質問やコメント等も多く頂き、ENSの研究者にも興味深く聞いて頂けたと思います。またこの研究課題に関連して、PYPのミュータント(蛋白質のアミノ酸の一部を改変したもの)の反応メカニズムについて、Martin教授との共同研究をスタートさせました。研究室では、主としてサブピコ秒(10^{-13} 秒)領域での時間分解吸収測定装置(写真2)を用いた研究を行っており、この装置による測定と、私たちがILTで行っている蛍光測定手法での結果と比較検討することで、蛋白質の光反応メカニズムについてさらに新しい情報が得られるものと期待しています。

■他のENSの科学者たちとの交流も有意義

また他のENSの科学者たちとの交流も大変意義興味



【写真】ENSの主な建物と研究室の時間分解吸収測定装置

深いものでした。反応動力学の分野で凝集系における電子移動理論の研究で知られるJames Hynes博士や、コンカル・インターセクションの専門家であるIrene Burghardt博士、また嫌光性微生物の光反応メカニズムとダイナミクスを研究されているPascal Plaza博士等とのディスカッションは非常に興味深く、PYP関連系以外でも以下に述べる二つの研究プロジェクトについて協力することとなりました。一つ目は、Ciliate *Blepharisma Japonicum*(赤ゾウリムシ)という光から逃げる性質を持つ微生物の光反応分子のメカニズムについての研究です。この微生物は、光の強度に応じて自身の色を赤色や青色に変化させることで、有害な光から身を守る性質を持つことで知られています。恐らくこの反応は体内に含まれる赤(Blepharismine)または青(Oxyblepharismine)の色素が照射光強度に応じてスイッチングを起こしているものと考えられますが、われわれの行っているレーザー分光手法でそれらの色素の光反応性について検討することにより、その分子メカニズムが明らかとなると考えられます。二つ目は、目の受光蛋白質であるロドプシンの色素分子(Protonated Schiff base)の光反応に関する研究で、理論研究で予測された電子移動過程の溶媒効果の実験による検証です。

■最新の情報についてディスカッション

ENSでの滞在は、共同研究や研究についての最新の情報についてのディスカッションなども行うことができ、非常に有意義なものでした。M. Martin教授並びにENSの方々、また共同研究を始めるに際しPYP試料を提供して下さった今元泰助教授(奈良先端大)に感謝いたします。