

光ファイバーバンドルを用いた 非線形ラマン散乱内視鏡の開発

北海道大学大学院情報科学研究院
生命人間情報科学部門

教授 橋本 守

令和2年11月19日

従来技術とその問題点 その1

現状：

胃カメラは空間分解能が十分ではない。
消化管がんを確定診断するためには、要生検。
組織を細胞を体外に採取し、染色・標本化
病理医が細胞を顕微鏡で観測して診断

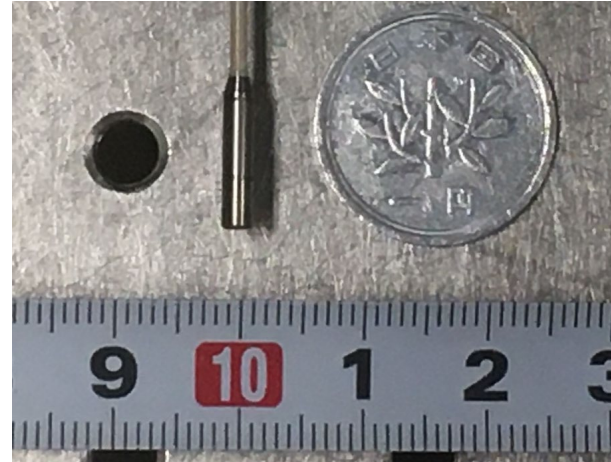
プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡
検体標本の病理像と同等レベルの観察が可能。
内視鏡検査で診断が可能となってきた。

しかしながら

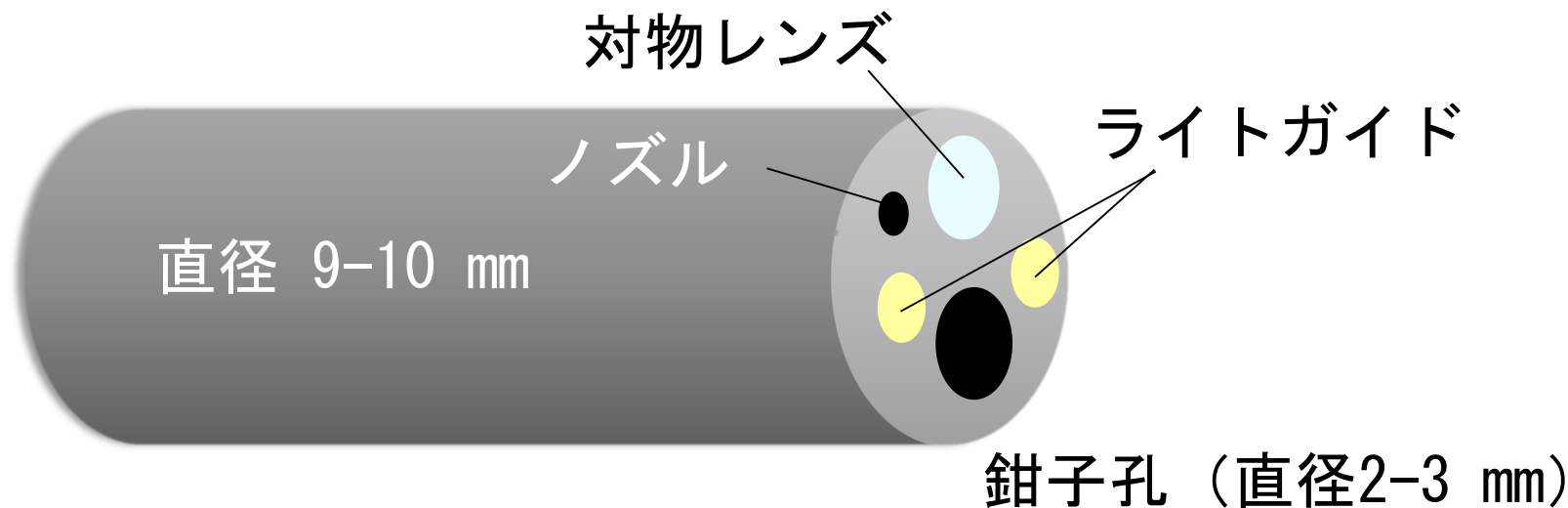
色素（フルオレセイン）の静脈投与
に対する安全性の問題があり保険収載されていない。

プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡とは？

直径 2.6 mm 長さ 12 mm のプローブヘッド

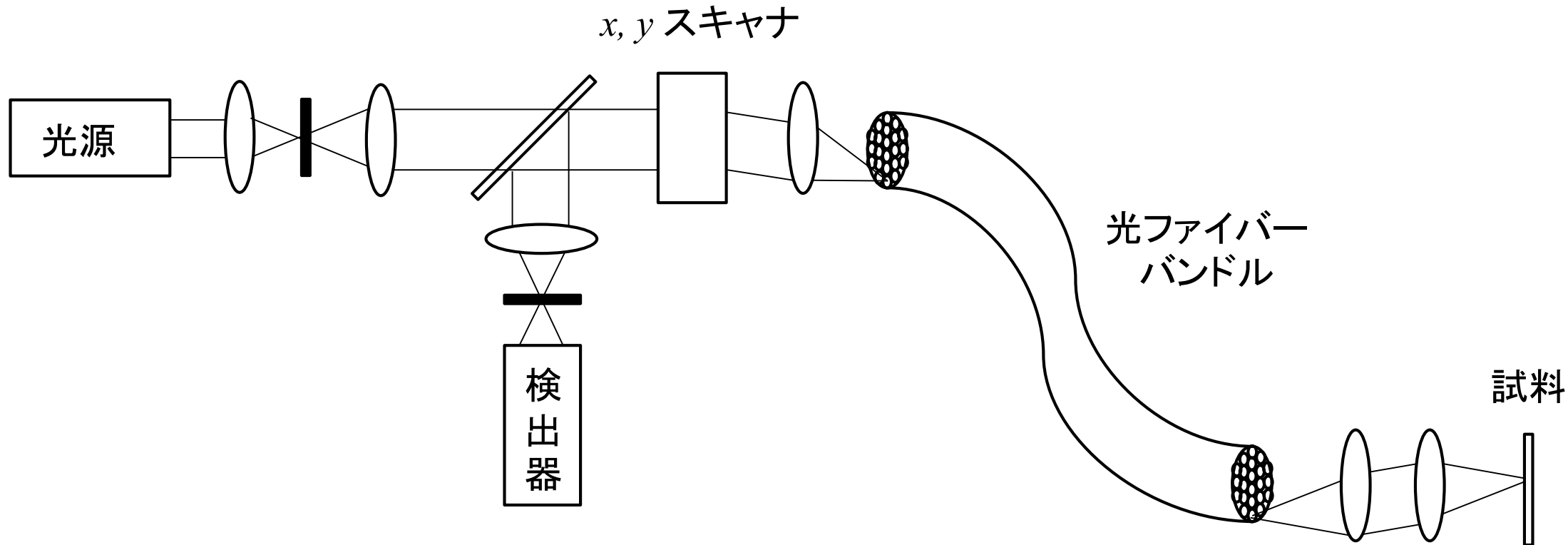


胃カメラの鉗子孔に挿入可能



プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の原理

A. F. Gmitro and D. Aziz, “Confocal microscopy through a fiber-optic imaging bundle,” Opt. Lett. 18, 565–567 (1993).



プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡

第88回先進医療技術審査部会 令和元年8月22日	資料 1 - 2
-----------------------------	----------

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B094）

評価委員 主担当：伊藤
副担当：佐藤 副担当：飛田 技術専門委員： ー

先進医療の名称	胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の診断能に関する多施設前向き研究
申請医療機関の名称	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	本試験は、多施設共同前向き臨床試験にて胃上皮性病変に対するプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡（probe based confocal laser endoscopy; pCLE）の診断能を評価し、pCLE の有用性とフルオレセイン静脈投与の適応拡大につながるエビデンスを構築することを目的とする。対象は、上部消化管内視鏡検査にて組織学的に早期胃癌と診断または疑われる（生検にて Group 4 または 5）、または、早期胃癌に対して内視鏡治療（EMR または ESD）後、40 週以上経過している、のいずれかを満たす症例である。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	1000 人（うち未診断の胃上皮性病変を有する予定症例数：250 例）	予定試験期間	2 年 6 か月（登録期間は 1 年 6 か月）	
実施条件：				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 本試験は先進医療 B 実施計画評価表（番号 B090）に比して、1）リアルタイム診断（施設判定）における、既知の胃上皮性病変（既知病変）に対する pCLE の腫瘍・非腫瘍診断の特異度（ESD を gold standard とした切除範囲診断能）を追加し、2）フルオレセインの適応拡大のために、企業あるいは医師主導治験、もしくは医療上必要性の高い承認薬・適応外薬検討会議に申請したうえでの公知申請での適応拡大を検討する点が変更され、新規課題として申請された。公知申請の対象となりうるかが現段階では不明、企業/医師主導治験実施の前段階の予定症例数 1,000 例規				

厚生労働省ホームページ

<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/000537749.pdf>

保険収載されていない 高度先進医療
蛍光色素（フルオレセイン）の静脈投与の問題

蛍光色素を使わない内視鏡の開発が望まれる

従来技術とその問題点 その2

プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡
色素（フルオレセイン）の静脈投与

自発ラマン散乱を用いた無染色内視鏡

小型化を実現

点（ポイント）検出

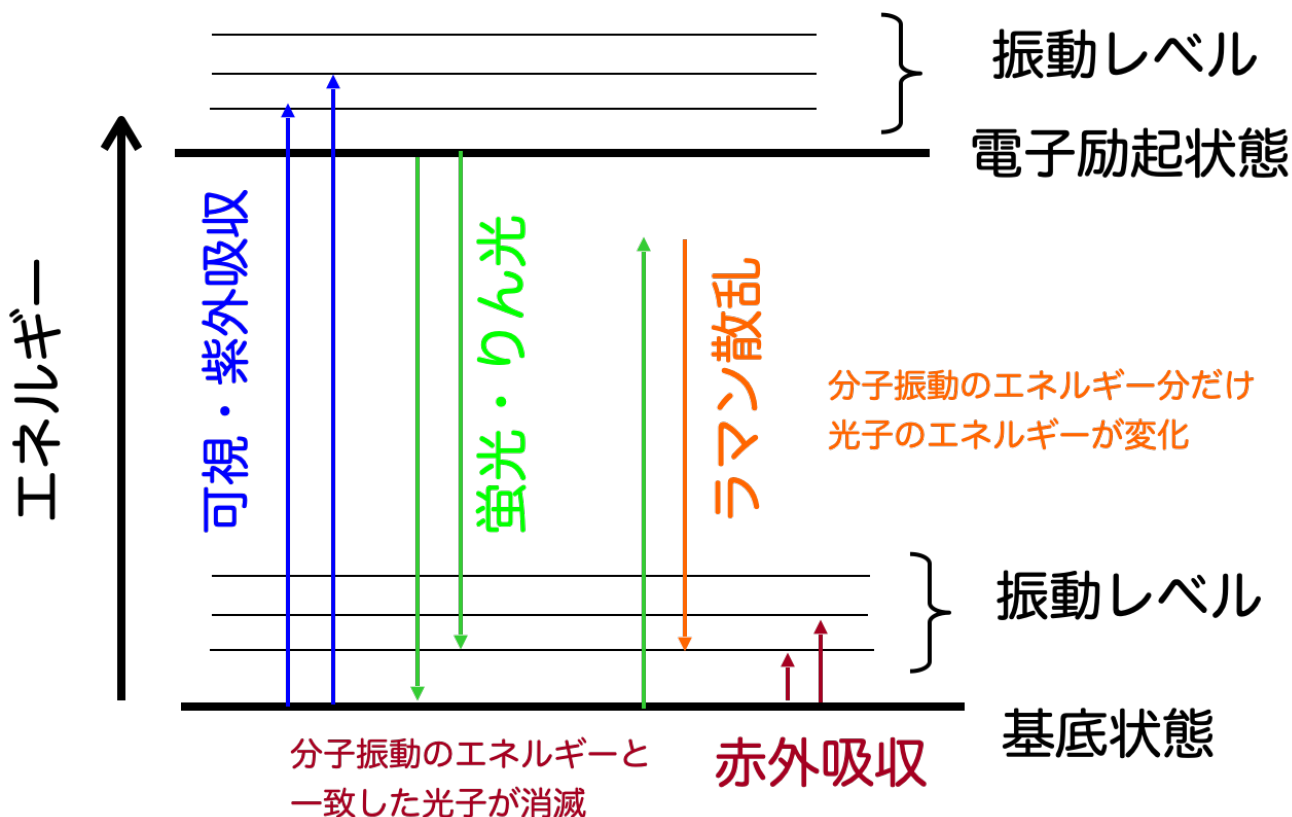
スペクトルによるガンの判断

非線形ラマン散乱を用いた無染色内視鏡

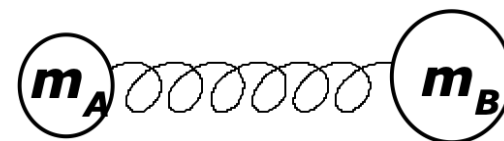
イメージングを実現

装置の小型化に問題

無染色な観測手法 ラマン散乱



分子は、質点（原子）がばね（化学結合）でつながれたもの



$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{k \frac{m_A + m_B}{m_A m_B}}$$

重い原子 弱いばね
→ 低周波振動

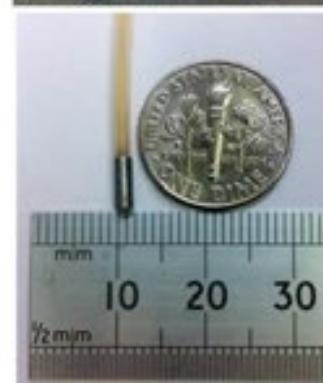
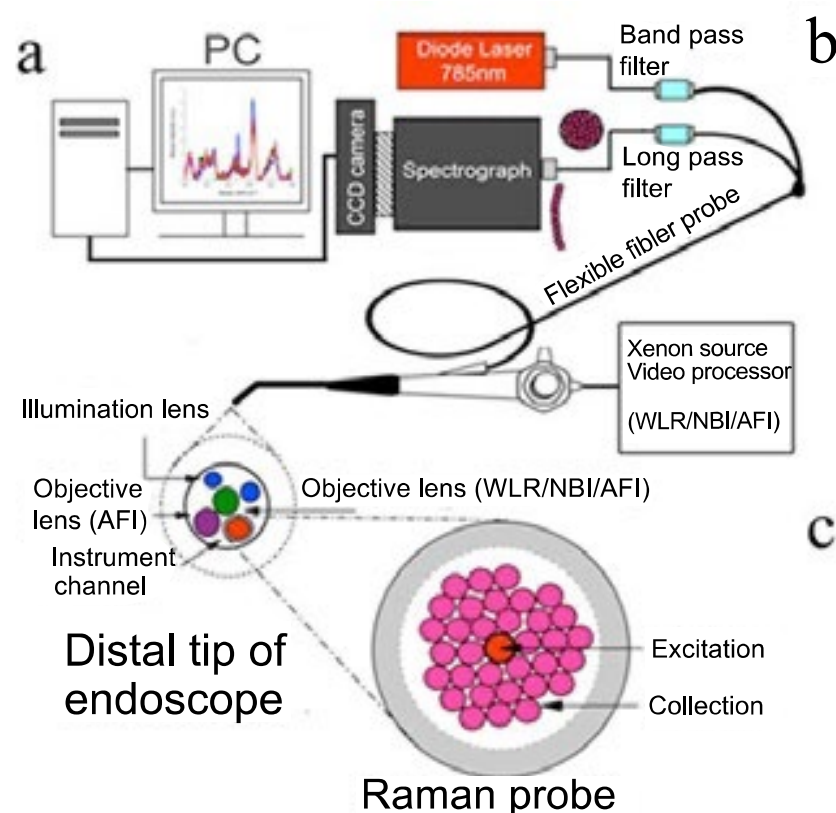
すべての分子は、分子振動を持つ
分子振動は、非常に分子構造に敏感
→ 無染色な観測方法

Review Article

Open Access

Raman Endoscopy for Objective Diagnosis of Early Cancer in the Gastrointestinal System

Mads Sylvest Bergholt¹, Wei Zheng¹, Khek Yu Ho², Ming Teh³, Khay Guan Yeoh² and Zhiwei Huang^{1*}



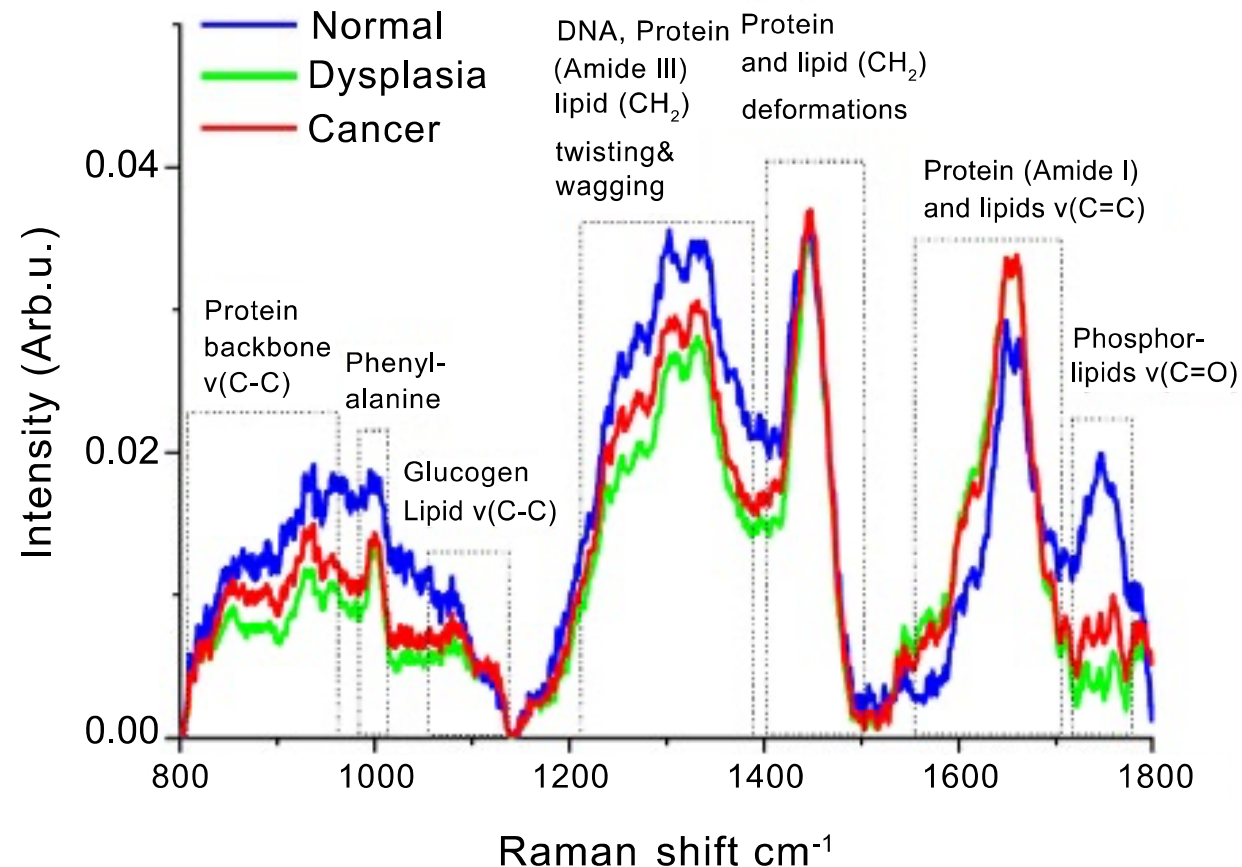
胃カメラの鉗子孔
に挿入可能な
ラマンプローブ

自発ラマン散乱は
微弱であるため
点検出



Raman Endoscopy for Objective Diagnosis of Early Cancer in the Gastrointestinal System

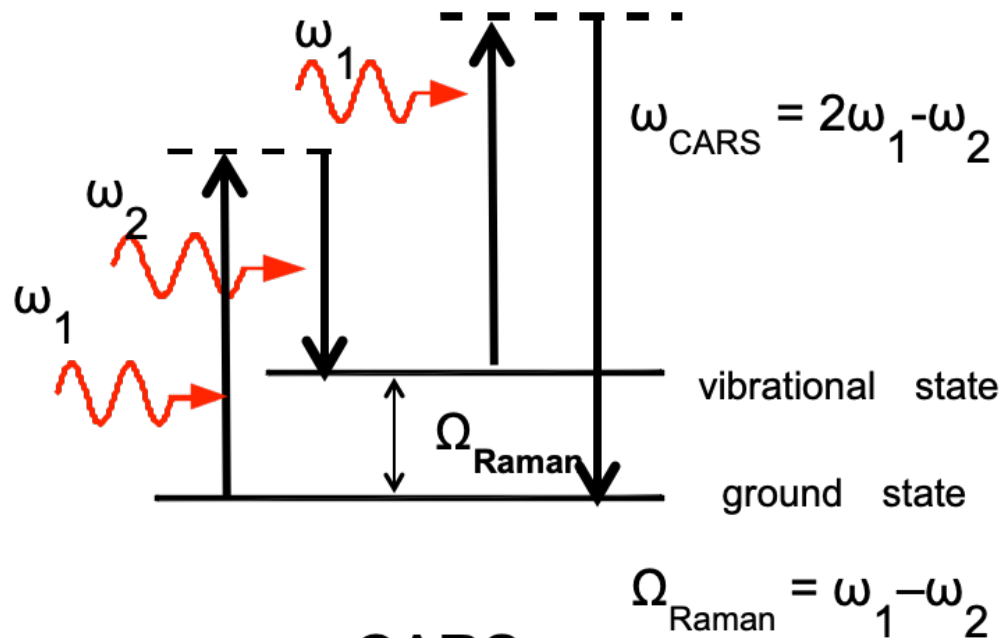
Mads Sylvest Bergholt¹, Wei Zheng¹, Khek Yu Ho², Ming Teh³, Khay Guan Yeoh² and Zhiwei Huang^{1*}



スペクトルの違いによって
ガンと正常部分を分別

→ 医師は判断できない

非線形ラマン散乱



CARS
coherent anti-Stokes
Raman scattering

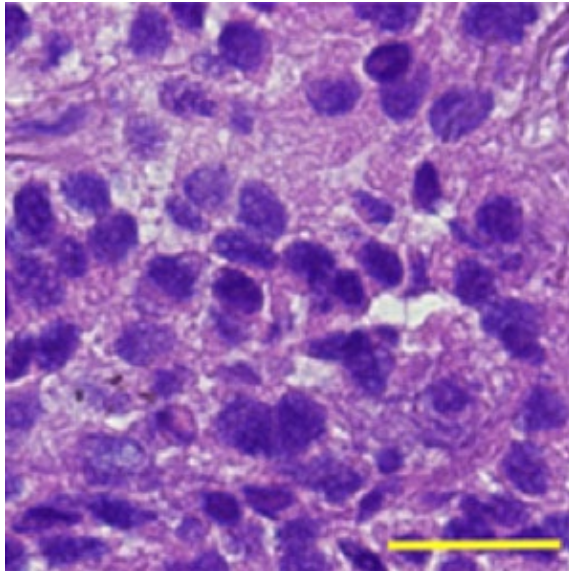
2色レーザーの周波数差が分子振動と一致すると、異なる色の光が放射される。

自発ラマン散乱に比べて非常に大きな信号
リアルタイムイメージングが可能

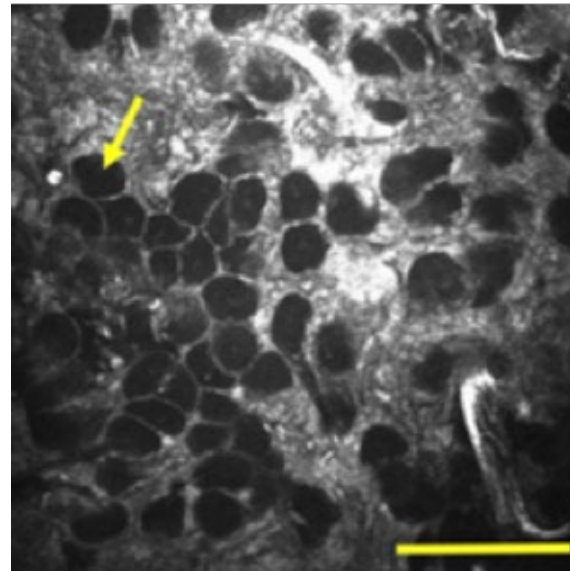
2色のパルスレーザーを同時照射

ガン組織のCARS顕微観察

HE染色像



CARS像



- サンプル
ヒト肺 腺癌組織
- 取得時間
about 3.9 s
- ラマンシフト
 CH_2 (2845cm^{-1})

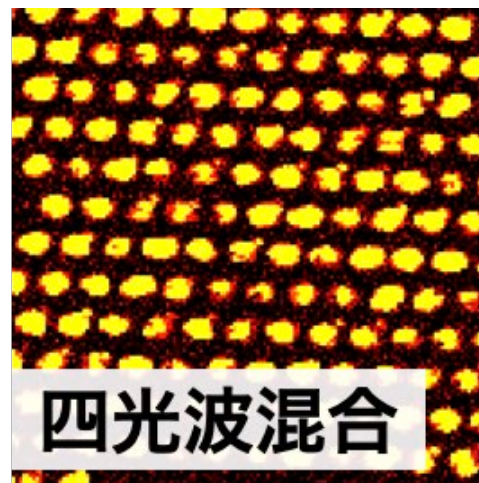
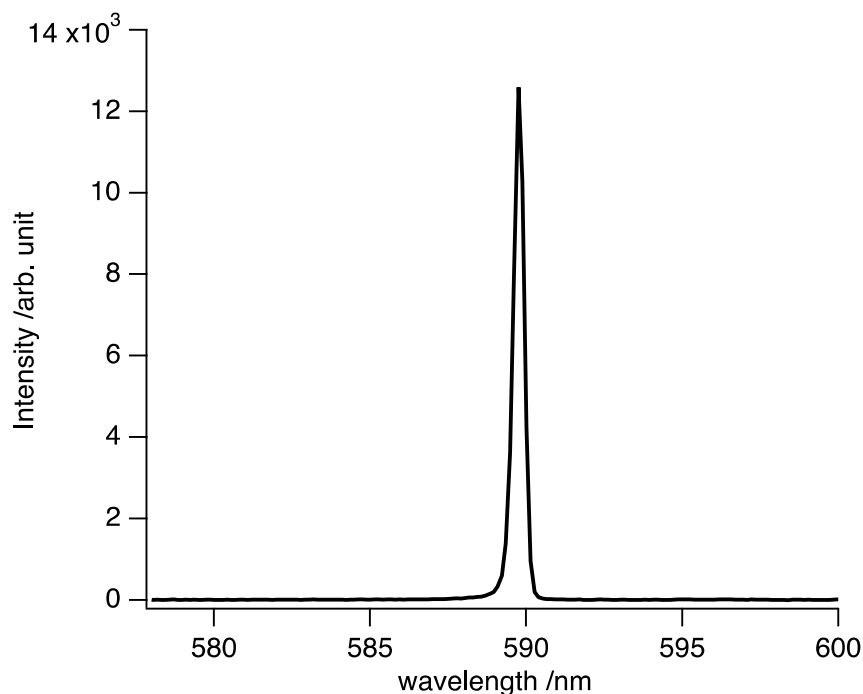
S. Weng, X. Xu, J. Li, and S. T. C. Wong
J. Biomedical Optics, **22**(10), 106017 (2017).
<https://doi.org/10.1117/1.JBO.22.10.106017>

無染色に細胞や細胞
核の形が観測可能
→ 無染色ガン診断

CARS内視鏡実現のための問題点

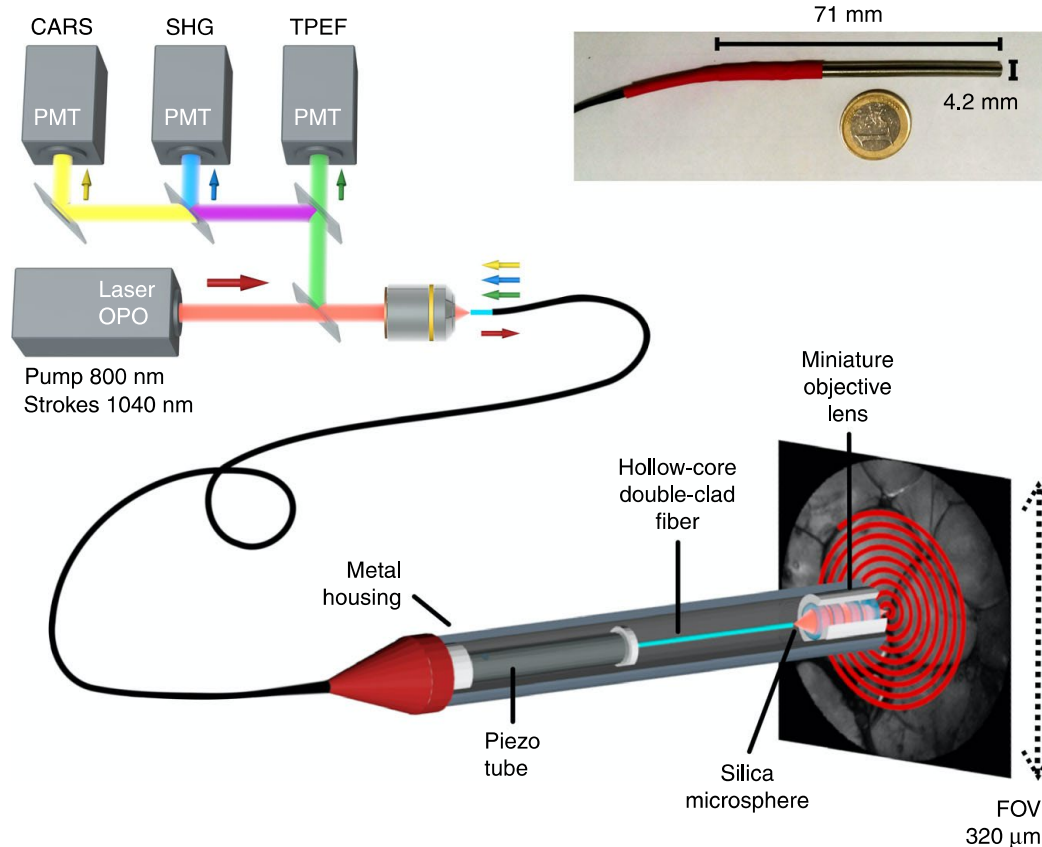
—光ファイバーによる四光波混合の発生—

CARSと同一波長



数十から数百倍の四光波混合が
CARS光検出を妨害

CARS内視鏡の研究例



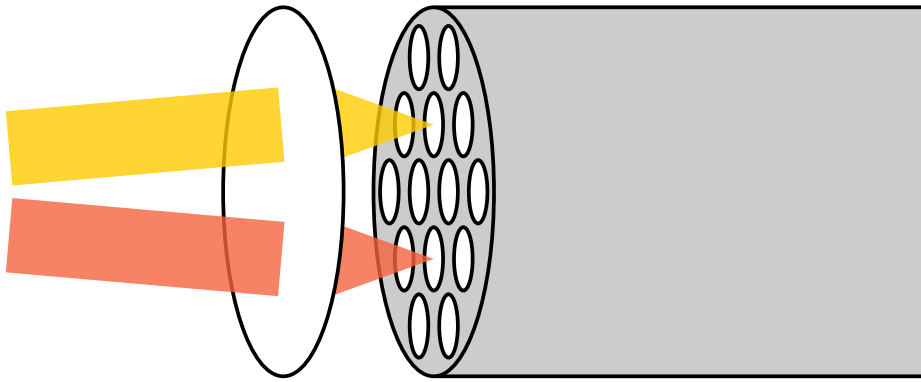
Lombardini et al. Light: Science & Applications, 7,10 (2018)
DOI 10.1038/s41377-018-0003-3

- 中空フォトニック結晶ファイバでファイバで中での四光波混合を削減
- 光ファイバーをアクチュエーターで旋回
- アクチュエータに高電圧
- 光ファイバを旋回させるため小型化が難しい

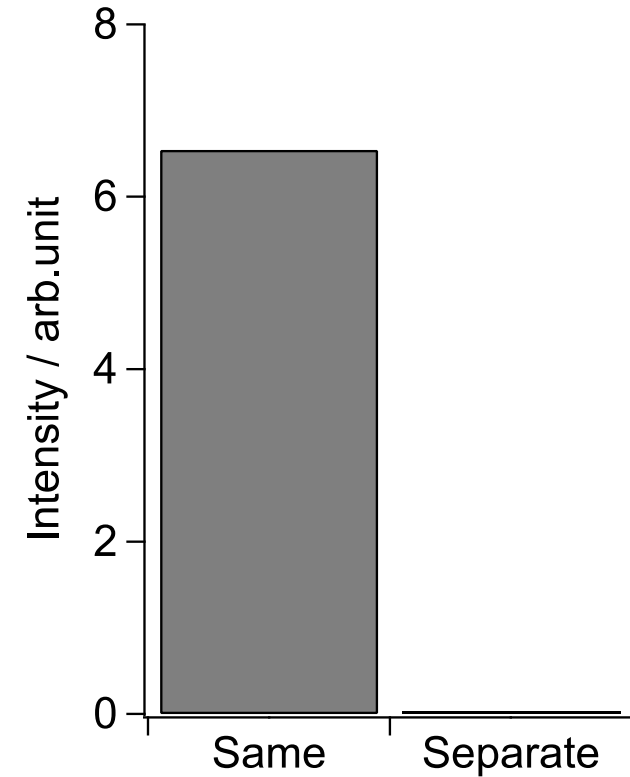
A. Lukic, et al., Optica 4, 496-501 (2017)
DOI 10.1364/OPTICA.4.000496

- 励起光と観測光をフィルターで分離
（ファイバーで発生した四光波混合を除去可能）
- 反射光学系があるため小型化が難しい

提案手法

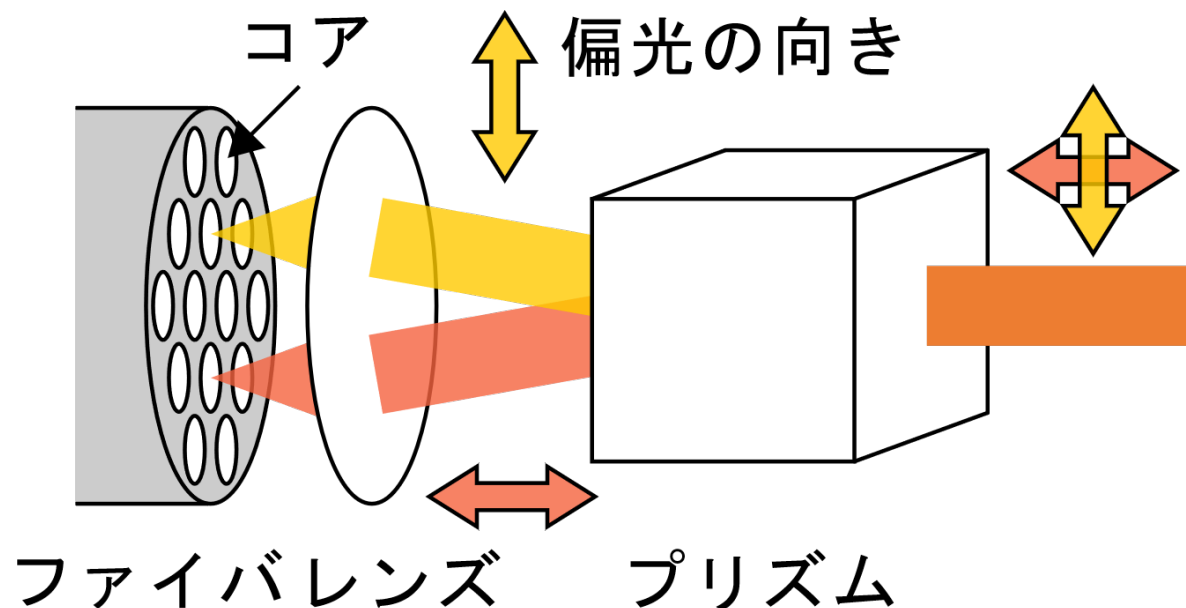


光ファイバーバンドルの異なるコアで2波長の励起光を伝送する.



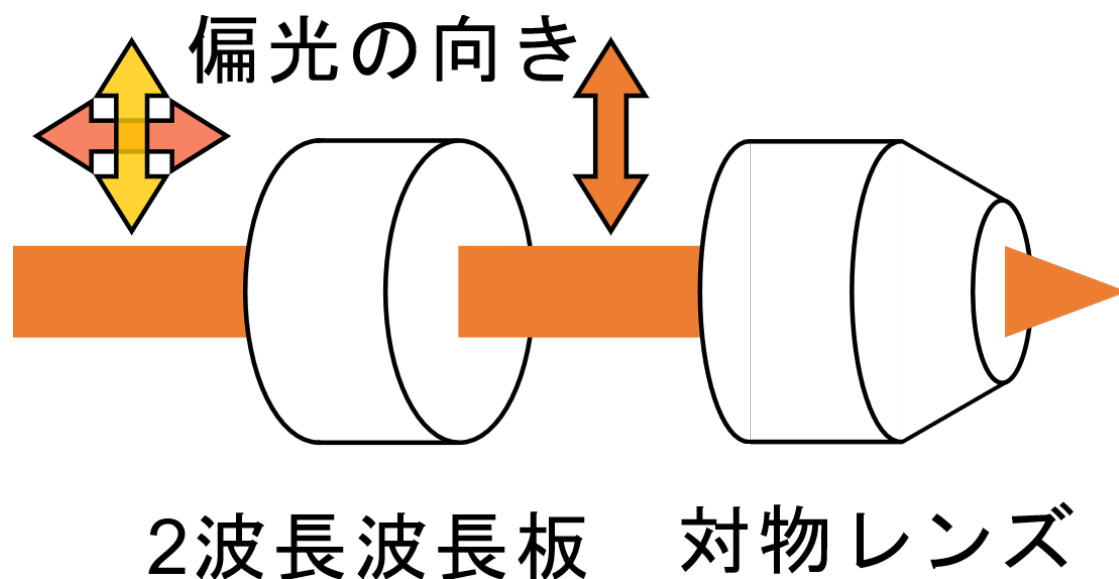
四光波混合光の発生を1/250に

提案手法



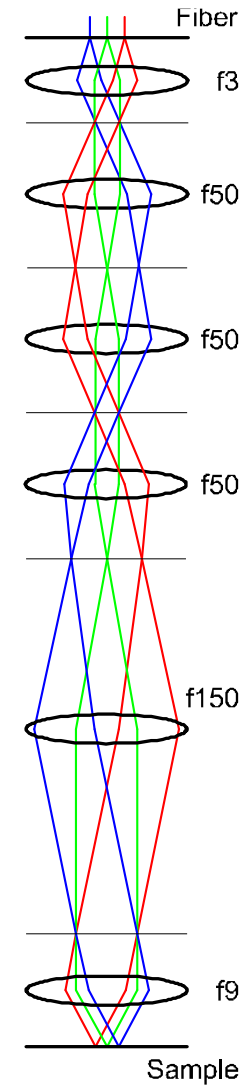
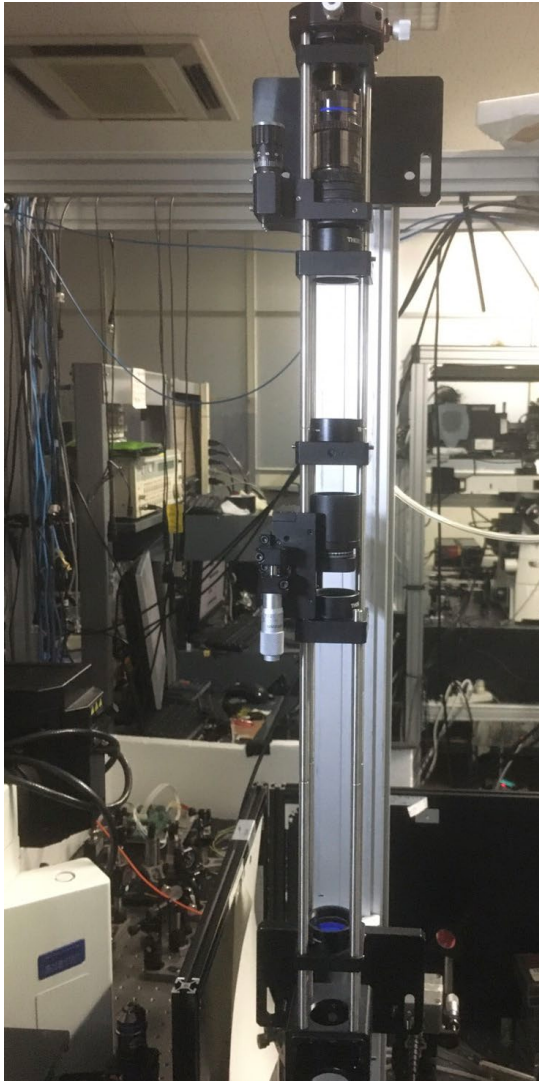
偏光を利用

2 波長励起光を
空間的に重ね合わせる



2 波長励起光の
偏光の向きを合わせる

原理検証実験



プリズム

2 波長波長板

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、四光波混合を削減(1/250)することに成功した。
- 本技術により同軸上に配置した受動光学素子で内視鏡プローブヘッドを構成
プローブヘッドの小型化が可能

想定される用途

- 胃カメラの鉗子孔に挿入可能で無染色に細胞・細胞核を観測できるCARS内視鏡の実現

実用化に向けた課題

- 現在、四光波混合を1/250まで縮減可能であること、実際に非線形ラマン散乱イメージングが可能であることを実証済み。しかし、光学系の微小化の点が未解決である。
- 実用化に向けて、持ち運びできる光源の開発。

企業への期待

- 光ファイバーレーザーを用いることで小型・安価・持ち運び可能となると考えている。
- 微小光学系作成技術を持つ企業、光ファイバーレーザーの技術を持つ企業との共同研究を希望。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 光ファイバーバンドルを用いた
非線形ラマン散乱内視鏡
- 出願番号 : 特願2020-175260
- 出願人 : 北海道大学
- 発明者 : 橋本守、小川拓希

産学連携の経歴

- 2006年-2006年 シーズ育成試験研究に採択
- 2010年-2016年 JST→AMED

産学共創基礎基盤研究プログラム「ヒト生体イメージングを目指した革新的バイオフィotonics技術の構築」に採択“高速誘導ラマン散乱スペクトルイメージングシステムの開発”

お問い合わせ先

北海道大学

産学・地域協働研究機構

産学協働マネージャー 鳥羽 良和

TEL 011-706-9559

FAX 011-706-9550

e-mail y-toba@mcip.hokudai.ac.jp