Tokyo Tech

2021 年 3 月 12 日

報道機関各位

東京工業大学

円偏光散乱を用いた新たながん診断技術を実証

－円偏光スピン LED による生体内でのがん深達度検出に向けて－

【要点】

○円偏光の散乱光を用いた新たながん診断技術の実証に成功

○前がん病変や早期がんの深達度の検出の可能性が明らかに

○円偏光スピン LED を内視鏡先端に組み込んだ生体応用の可能性を示唆

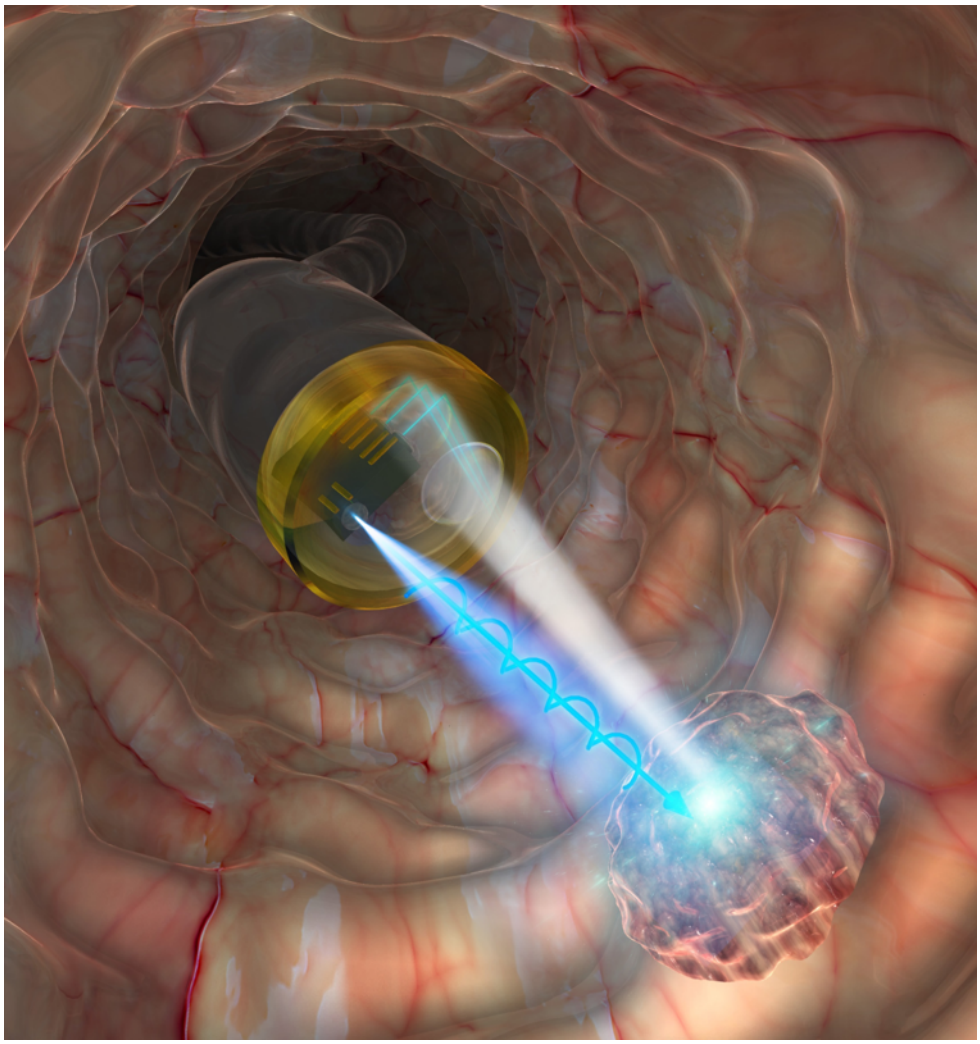
【概要】

東京工業大学 科学技術創成研究院の西沢望助教はパレスチナ工科大学の B.Al-Qadi（バッサム・アル・カディ）博士、自治医科大学の口丸高弘博士との共同研究により、**円偏光**（用語 1）散乱を用いた新たながん診断技術を実験的に実証した。また、早期がんの深達度の検出が可能であることを明らかにした。

円偏光を生体組織に照射し、生体内からの散乱光の偏光状態を調べることにより、内部の散乱体である細胞核の形状変化を介して組織の**異形成**（用語 2）を検知することができる。本研究ではヒトのすい臓がんの肝転移検体に対し近赤外の円偏光を照射し、がん診断が可能であることを示した。

さらに、円偏光の散乱現象を数値シミュレーションに組み込み、**検出角**（用語 3）の変調により表面に存在するがんの層厚検出が可能であることを示した。また、本技術は西沢助教らが開発している**円偏光発光ダイオード**（Spin-LED; Spin-polarized Light Emitting Diode、用語 4）を内視鏡先端に組み込むことにより、体内でのその場観察を可能とする。本技術は潰瘍性大腸炎や肝硬炎などの診断にも期待される。

本研究はドイツの学術誌「*Journal of Biophotonics*（ジャーナル・オブ・バイオフォトニクス）」3 月号に掲載され、掲載号のインサイドカバーに採用された。



生体内での Spin-LED によるがん検出のイメージ
掲載誌のインサイドカバーに採用

●研究成果

円偏光を生体組織に照射し、その散乱光の偏光状態を調べることにより、組織内の主な散乱体である細胞核の大きさや密度、分布などの情報を得ることができる。この技術は前がん病変などの初期の異形成の検知に期待されている。本研究では、ヒトのすい臓がんの肝転移検体に対し近赤外光の円偏光を照射し、その散乱光の偏光状態を調べることにより、円偏光のがん検知の可能性を検討した。

本研究では生体試料に検体のがん転移部と健常部をまたがる直線状に対しラインスキャンを行った。図 1 左の模式図に円偏光を生体試料に照射し、検出角φの方

向に設置した偏光計（Polarimeter）によって散乱光の偏光度を検出した。結果を図 1 右に示す。グラフの上部が生体試料の顕微鏡像であり、青点線で囲んだ部分ががん転移部である。下部のグラフでは各点で計測された散乱光の**円偏光度**（DOCP; Degree of Circular Polarization、用語 5）をプロットしている。検出角によらず健常組織とがん組織に対する散乱光の偏光度には明確な差異が得られており、本技術によりがんの識別が可能であることを示している。各部位からの DOCP 値の差はおよそ 0.2 程度である。

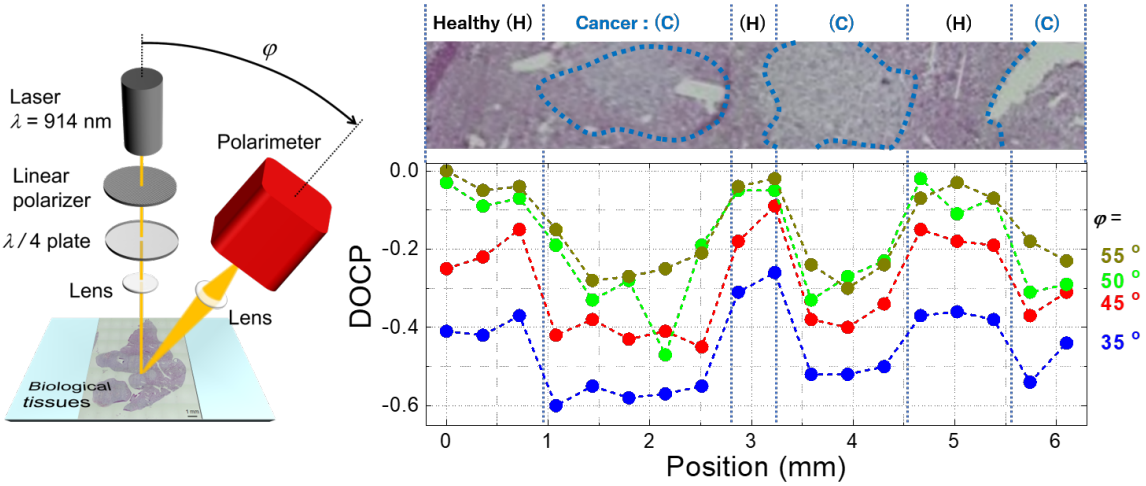


図 1　生体試料に対する円偏光散乱によるがん検出実証実験
（左）実験配置の模式図。914 nm のレーザーを複数のフィルタを介して円偏光にして生体試料に照射し、検出角φの方向に設置した偏光計により散乱光の偏光度を計測した。
（右）ラインスキャンの結果。上部がスキャン部位の顕微鏡像で、青点線で囲まれた領域ががん転移部である。下部グラフが散乱光の円偏光度の推移。組織の状態に応じて偏光度が変化している。

一方で、生体内での円偏光の散乱機構を**モンテカルロ法**（用語 6）によりシミュレーションし、本技術の最適化を実施した。細胞核を模した散乱体が水中に分散している**水分散液**（用語 7）を疑似生体模型とし、健常組織では細胞核径を 6 μm、がん組織中ではがん化による細胞核の肥大化を反映して 11 μm とした。この生体模型に対してほぼ垂直に円偏光を照射した場合の散乱光の円偏光度を計算した。

その結果、図 2 の左上図のように健常組織とがん組織ではおよそ 0.2 程度の円偏光度差が得られた。このことから、実験で得られた円偏光度差はがん化による細胞核の肥大化を検出していると考えられる。また、図 2 右に示すように散乱経路のシミュレーションも行った。散乱経路の広がりは検出角に応じて大きく変化し、図 2 左下に示すように検出角に応じて検出深さが大きく変化することが明らかとなった。これらの詳細は別紙において報告されている（*N. Nishizawa et al.*, JJAP 59, SEEG03 (2020) ）。

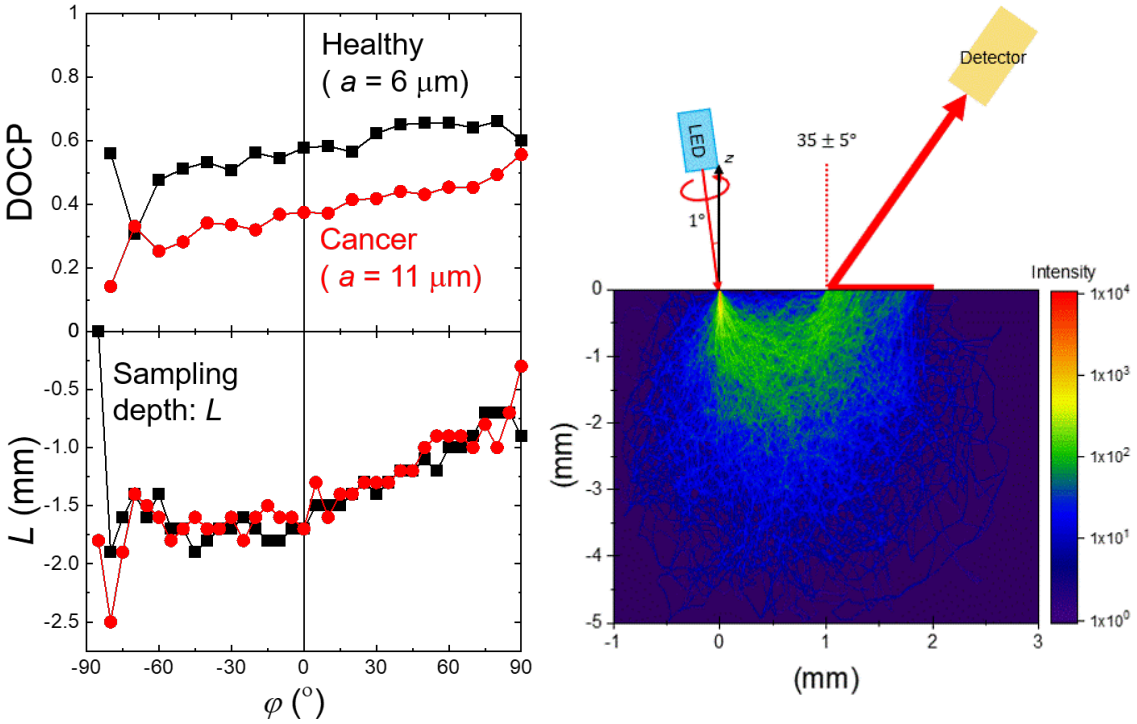


図 2　円偏光散乱のシミュレーション
（左上）健常組織とがん組織に対する散乱光の円偏光度の検出角依存性
（左下）散乱（検出）深さの角度依存性　（右）散乱経路の計算結果

これらの結果から、本技術において検出角の変調によりがんの表層からの厚さを見積もることが可能であると考えられる。一方で、西沢助教らのグループでは集積可能な円偏光発光ダイオード（Spin-LED）および**円偏光フォトダイオード**（Spin-PD; Spin-polarized Photo Diode、用語 4）の作製に成功している。これらを融合することにより生体内での無染色・非侵襲ながん深達度測定技術が実現可能である。

内視鏡先端に取り付け可能で検出角依存性を一度に測定することが可能なデバイス構造を図 3 に示す。円偏光源である Spin-LED から垂直に円偏光を患部に照

射する。散乱光は放物面鏡により各検出角に従って異なる円偏光検出器である Spin-PD に到達する。このような機構により同時に検出角依存性を測定でき、がん深達度や分布などを検出することが可能となる。図 3 右はこの内視鏡搭載型の円偏光集積装置によるがん検出のイメージ図である。

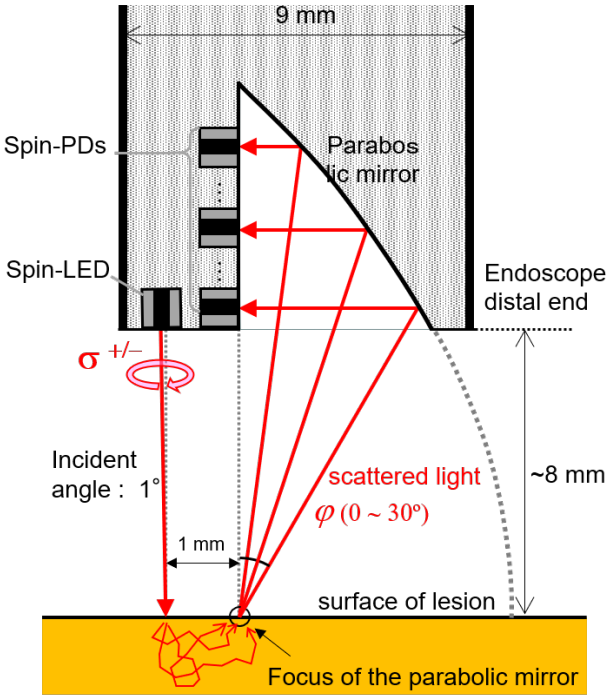


図 3　Spin-LED によるがん深達度測定用デバイスの構造

●背景と経緯

胃癌や食道がんなどの消化器系のがんは表層に組織の異形成が生じた後に深部へと進行する。表層から 1～2 mm の粘膜層および粘膜筋層に内在する早期がんであれば内視鏡治療が適応されるが、それ以上に深部に進行した場合には手術適用となる。早期がんの深達度を、組織を切除することなく正確に測定することができれば治療方針を決めるうえでの重要な情報となる。

現状の**狭帯域光観察**（NBI、用語 8）などの内視鏡技術では、がんの存在診断（がんの有無）、質的診断（腫瘍と非腫瘍の区別）は可能であるが、深さや範囲などの量的診断において直接的な計測方法はなく、がん表面の状態から推測せざるを得ない。本研究の結果はこの量的診断を非侵襲、無染色かつリアルタイムに可能にすると考えられる。

一方で、円偏光は光ファイバを介して伝達することができず、またフィルタを介してレーザー光を円偏光に変換するには大掛かりな装置群が必要となるため生

体内での応用は困難であった。しかしながら、前述のように西沢らの開発した円偏光発光ダイオード（Spin-LED）では、微細化、集積化が可能でこれらの困難を回避して実用化が可能である。また、現状の Spin-LED の発光波長 900 nm はヘモグロビンや水の吸収が少ない波長域にあるため生体観測に非常に適している。

●今後の展開

本技術は生体内の散乱体である細胞核の形状変化を計測することが可能であるため、がん深達度の計測だけでなく潰瘍性大腸炎やアルコール性肝硬炎などの炎症性疾患の検知に適用可能と考えられる。これらの疾患では形状の変化（形態診断）だけでなく機能診断が可能な技術が求められておりニーズが高いと考えられる。また、再生医療や移植手術における生着の確認にも適用が可能である。

今後は本技術の Spin-LED を使ったがん診断の実証、がん深達度計測の実証を経て内視鏡搭載型デバイスの開発を進め、実用化を進める予定である。

【付記】

本研究は科学研究費助成事業 基盤研究（B）「円偏光発光ダイオードを用いた無染色・非侵襲がん検出技術の確立」、生体医歯工学共同研究拠点の助成を受けて実施した。

【用語説明】

（1） **円偏光**：光の電場成分の振動方向が同一面内に揃っている光を直線偏光といい、振動方向が回転しながら伝播する光を円偏光という。回転方向から右回り円偏光と左回り円偏光がある。

（2） **異形成**：上皮組織内の細胞が正常ではない形態になること。前がん病変などを含み、通常は体積の増加が見られない変化をいう。

（3） **検出角**：本研究では生体表面からの散乱光の出射角度をいい、図 1 のφに相当する。

（4） **円偏光発光ダイオード**（Spin-LED; Spin-polarized Light Emitting Diodes）：磁性体電極を有する LED 素子で、2017 年に西沢らによって室温動作が報告された（東工大ニュース：室温で発光する円偏光スピン LED の創製に成功 https://www.titech.ac.jp/news/2017/037434.html）。また、円偏光の受光素子としても機能し、この場合は**円偏光フォトダイオード**（Spin-PD; Spin-polarized Photo-Diode）と呼ばれる。

（5） **円偏光度**（DOCP; Degree of Circular Polarization）：光の成分のうち、右回り円偏光と左回り円偏光の成分の割合をいう。完全に右回り円偏光から成る光の円偏光度は＋１、左回り円偏光から成る光は－1 と定義される。

（6） **モンテカルロ法**：求める値が複数の確率変数の関数（数値モデル）で表現で

きるとき、各変数で仮定される確率分布に沿った標本値の乱数を利用して大量に生成して、演算を多数回試行し、その結果から求める値の分布を得る方法である。本研究では、光の波長と粒子径から導出される散乱光の角度と偏光状態の確率分布に対する乱数を用いて散乱現象を多数回試行し、散乱光の偏光状態などの分布を得た。

(7) **水分散液**：水中に粒子が均等に分散していると仮定した溶液を指す。

(8) **狭帯域光観察（NBI）**：光の三原色（赤、緑、青）からヘモグロビンの吸収が大きい赤色光のみを除き、緑と青の特定の帯域に制限することにより粘膜表面の血管を強調して観察する技術をいう。がん組織の周りに集まった血管の分布からがん組織の状態を類推することができ、近年、早期がんの診断などに広く使われている。

【論文情報】

掲載誌：*Journal of Biophotonics*
論文タイトル：Angular optimization for cancer identification with circularly polarized light
著者：Nozomi Nishizawa, Bassam Al-Qadi, Takahiro Kuchimaru
DOI：10.1002/jbio.202000380　（論文）
10.1002/jbio.202170008　（インサイドカバー）

【問い合わせ先】

東京工業大学 科学技術創成研究院　助教
西沢 望
Email: nishizawa.n.ab@m.titech.ac.jp
TEL: 045-924-5178
FAX: 045-924-5178

【取材申し込み先】

東京工業大学 総務部 広報課
Email: media@jim.titech.ac.jp
TEL: 03-5734-2975
FAX: 03-5734-3661