

血管新生観察のための超小型体内顕微鏡カメラの開発

井上 雄介[†] 中川 英元[‡] 斎藤 逸郎[‡] 磯山 隆[†] 三浦 英和[‡] 河野 明正[†]小野 俊哉[†] 時 偉[†] 岸 亜由美^{*} 井街 宏^{**} 阿部 裕輔[†]東京大学大学院医学系研究科[†] 東京大学先端科学技術研究センター人工生体機構[‡]北里大学大学院医療系研究科^{*} 東北大学大学院医工学研究科^{**}

1. はじめに

現在細胞工学を用いた再生医療および、人工臓器の研究・開発が盛んに行われているが、主に臨床応用可能な段階まで発展しているのは、歯や骨などの構造自体が機能をもつ部位に限られている。構造以外に機能をもつ部位では皮膚などの非常に薄い組織でも、再生医療が発展している。しかし、3次元構造の臓器や組織を構築するにはまだいたっていない。そのもっとも大きな原因のひとつは、血管を自在に構築することができないことである。血管が生えないために多層構造の組織の内部には栄養がいきわたらずに、壊死してしまうため、3次元構造を持つ組織を構築することができない。そこで血管を任意に構築するために、基礎的な研究として血管新生の詳細なメカニズムを解明することが、重要である。現在の生体を用いた血管新生に関する研究では目や耳などの体表面での研究は数多く行われているが、体深部での血管新生の報告はない。そこで体内における血管新生の様子を観察することの可能な埋込型超小型顕微鏡の開発を行い、この顕微鏡を体内に埋め込んで、血管が生える様子を撮影した。本研究ではこのデバイスを用いて撮影した画像および動画について検討をおこなった。

2. 顕微鏡カメラの作製

開発した顕微鏡は大きく二つの要素から構成されている。ひとつはコンピュータと接続可能なカメラ部、もうひとつは生体内において血管

新生を誘導・構築するための足場となるチャンパー部である。これらの構造図を図1に示す。

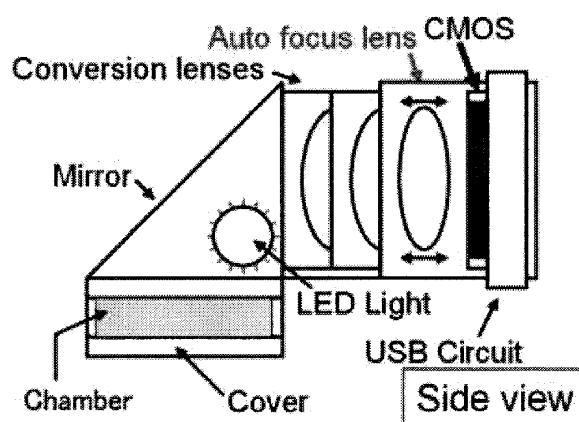


図1. 顕微鏡デバイス構造図

カメラ部は130万画素CMOS素子を備えたUSB基板を主として、オートフォーカスを備えたレンズを3枚配置し、その先に光軸を90度屈曲させるプリズムミラーと光源となる白色LEDから構成されている。血管および、生体組織を新生させるチャンパー部は、プリズムミラーの先に固定した。

体内に埋め込むために防水と、生体適合性を目的として、医療用高分子エポキシ材を用いて全体をモールドした。完成したデバイスのサイズは縦38mm、横42mm、高さ15mmである。

3. 顕微鏡カメラによる撮影

作製したデバイスを、生体(ヤギ、50kg)に埋め込み、長期観察を行った。チャンパーには生体内で分解・変化を生じないポリエステルを足場として用いた。この足場に血管および生体組織が新生してくる様子を、リアルタイムに観察した。1時間ごとに静止画の記録を行った。画像はおよそ10mm×12mmの撮影範囲を1280×1024pixelの解像度で撮影した。動画は1日に1

Development of an Implantable Camera Device for Angiogenesis Observation

[†] Graduate school of medicine, The university of tokyo

[‡] RCAST, The university of tokyo

^{*} Graduate School of Medical Science, Kitasato University

^{**} Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University

度 5 分間、15fps で撮影した。図 2. にその結果を示す。

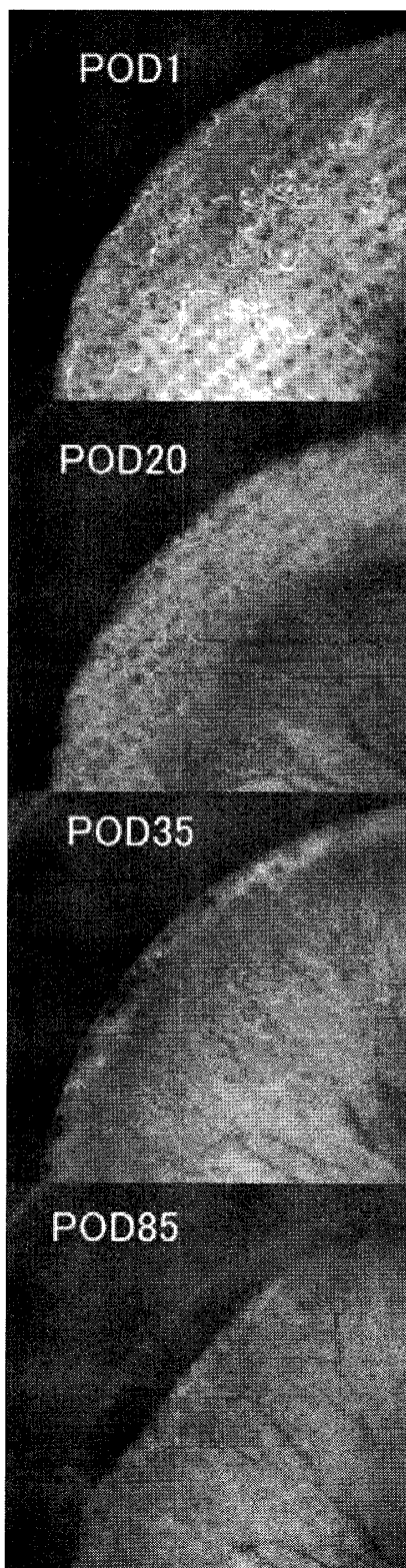


図 2. 撮影された新生の様子

手術直後の画像 (POD1) ではチャンバーの中にポリエステル (白色部) のみが観察でき、右下の開口部に若干の血液の侵入が見られるのみであった。埋め込み後 20 日 (POD20) の画像では開口部から新生した血管と組織の伸長が見られる。最も新生が激しい先端部では毛細血管が多く見られ新生が終わった部位では選択的に血管が残り、太い血管が見られた。埋め込み後 35 日 (POD35) でポリエステル全面に血管・組織新生した。その直後からポリエステルを含めた組織収縮が始まった。POD85 まで経過して収縮は停止した。

取得した画像から、新生している組織の血管は細く高密度で存在しており、比べて新生し終えた組織の血管は太くまばらに存在していることはわかった。

4. 課題

作製した顕微鏡デバイスを用いて血管および組織の新生を確認することができた。新生時と新生終了時では血管密度および血管径があきらかに異なっていることが定性的に判明した。しかしながら血管の存在密度および血管径を定量的に判別するにいたってはいない。さらに、別の実験によってこの画像中の血管の中に動脈と静脈がそれぞれ存在することがわかっているが、これらの画像からそれらを区別することはできていない。今後血管の定量化、動静脈判別などを画像処理を用いてリアルタイムに行うことが大きな課題である。

謝辞

本研究は科研費 (18200029) の助成を受けたものである。