

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 10 日現在

機関番号：	10101
研究種目：	挑戦的萌芽研究
研究期間：	2011 ～ 2012
課題番号：	23650297
研究課題名（和文）	新原理による体表からの生体内部局所領域分光計測の実現
研究課題名（英文）	Realization of transcutaneous spectral measurement at local area in biological body by new principle
研究代表者	清水 孝一（SHIMIZU KOICHI） 北海道大学・大学院情報科学研究科・教授
研究者番号：	30125322

研究成果の概要（和文）：生体組織への適用を念頭に、これまで困難であった強散乱体内部局所領域の選択的分光の実現をめざし研究を行った。2年間にわたる研究の結果、実用性の高い後方散乱光計測システムにより体内局所領域の吸光度を定量計測する手法を開発した。これにより、体表からの正確な無侵襲吸光度計測、および介在組織の影響を排除した体表からの組織スペクトル計測の可能性が拓かれた。この成果を、学術誌や国内外の会議において発表した。また本研究の成果を含む特許を出願した。

研究成果の概要（英文）：We conducted a study to realize the selective spectral analysis at a local area in strong scattering medium, such as biological tissues. In two years study, we have developed a technique to quantitatively measure the optical absorption at a local area in the body. This result opened the new possibility; for the non-invasive transcutaneous measurement of accurate optical absorption; and for the tissue spectral measurement while eliminating the effect of the interstitial tissue. We have reported these results in academic journals and international/domestic conferences, and applied patents.

交付決定額 (金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：光散乱，分光計測，生体計測，無侵襲計測，スペクトル計測，生体内部光伝搬，輸送方程式，拡散方程式

### 1. 研究開始当初の背景

生体透過性の比較的高い近赤外光を用いることにより、生体内部の生理的変化を体表から無侵襲的にとらえることができる。とくに脳活動をマッピングできる光トポグラフィの有用性は高く、国内外多くの分野でその普及が著しい。しかしこの手法は、体表に沿った2次元面の吸光度マッピングであり、深さ方向を特定した分光は不可能である。した

がって得られる情報は、検出した光が体内を広く拡散伝搬してきたすべての領域の吸光情報が積算されたものとなる。これが、現在の光トポグラフィの空間分解能の悪さや、電極配置に対する計測結果の再現性の悪さの原因となっている。

これに対し、頭部周辺に多数の光入出射点を設け、大掛かりな逆問題を解くことにより吸光度分布を求める光拡散トモグラフィ

(DOT) が、国内外で試みられている。しかしこれらは、現在のところ対象が直径 10 cm 程度の生体部位に限られ、空間分解能も悪く (1 cm 程度)、広く実用されるには至っていない。

これまで我々は、散乱体内部光伝搬の研究を通し、散乱体内部局所領域の光学的情報を抽出する方法の研究を行ってきた。その中で、生体のような強い散乱体 (平均自由行程 1 mm 以下) の内部 (深さ数 mm~数 cm) の特定局所領域の選択的分光を実現する着想に至った。

## 2. 研究の目的

本研究は、これまで困難であった強散乱体内部局所領域の選択的分光の実現を目的とするものである。とくに生体組織への適用をめざし、体表から正確な無侵襲計測を行う可能性、ならびに介在組織の影響を排除した体表からの組織分光計測の可能性を拓くことを具体的目的とした。

## 3. 研究の方法

2011 年度は、まず理論解析により、着想を具現化するための基本的計測方法、計測条件、計測範囲などを明確化した。次に、その結果をもとにシミュレーションを行い、計測対象および所要計測範囲に対する計測条件の最適化を図った。

2012 年度は、前年度の結果を踏まえ、生体内部局所領域分光の計測システムを開発した。この計測システムにより、生体モデルファントムや生体試料を用いて、提案手法の妥当性および開発システムの有効性を検証した。

## 4. 研究成果

二年間にわたる研究の成果は次のとおりである。

- (1) 理論解析により、着想を具現化するための基本的計測方法、計測条件、計測範囲などの明確化を行った。まず輸送方程式からスタートし、散乱体内部光伝搬の式から、反射型で得られる光インパルス応答および散乱体内部伝搬領域の時間変化を定式化した。次に、理論モデルをもとに、必要とされる入射光量、検出感度、計測系の S/N 比、計測可能深さ等の解析を行った。
- (2) 理論解析の結果をもとにシミュレーションを行い、計測対象および所要計測範囲に対する最適化を行った。まず、輸送方程式を基本とした理論モデルをもとに、生体内部局所領域分光を模擬するシミュレーションプログラムを開発した。次に、モンテカルロシミュレーションとの比較を通し、開発プログラムの正確さを検証した。
- (3) ここまで得られた理論解析およびシミ

ュレーションの結果を踏まえ、生体内部局所領域分光システムを開発した。

- (4) 多層構造より成る生体組織モデルファントムを作成し、局所領域分光の精度や空間分解能を評価した。また、計測ノイズに対する逆問題解の安定性や再現性も評価した。
- (5) 評価結果に基づき、局所領域分光システムの設計値を見直し、実用条件におけるシステムの最適化を図った。

本研究の代表的成果の一例を下図に示す。Fig. 1 のように後方散乱光を時間分解計測し、その波形に対し逆問題解法を適用して各層の吸光度を推定する。得られた吸光度から組織酸素飽和度を推定することができる。表面から第 3 層までに与えた酸素飽和度分布に対し、従来手法および本手法により推定した酸素飽和度分布を Fig. 2 に示す。種々の酸素飽和度に対する推定値を Fig. 3 に示す。本手法の有効性が明らかである。

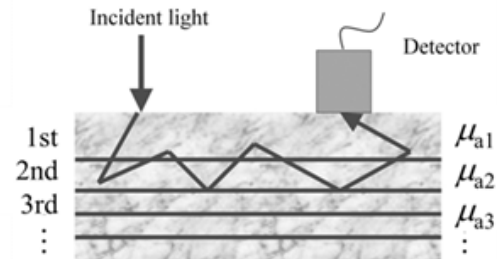


Fig.1 計測対象および方法の概要

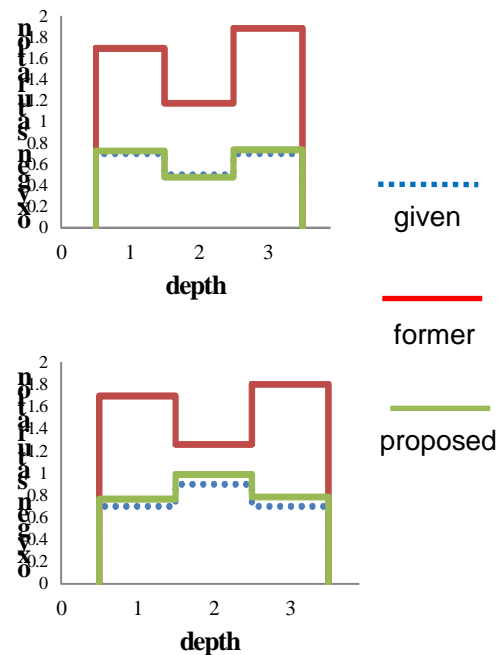


Fig.2 深さ方向各層の酸素飽和度推定結果

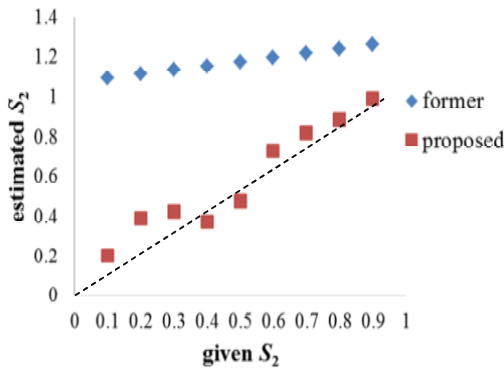


Fig. 3 従来手法と開発手法による酸素飽和度推定値の比較

このように、当初目的の重要な基本部分は、ほぼ達成されたと考える。また、この原理を、広く基礎医学や臨床医学で利用可能なものにするための課題も明らかになった。今後、この成果をより実用的なものにするための研究を継続していきたい。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 13 件)

- (1) 奥山雄基, 浪田健, 加藤祐次, 清水孝一, ビーム光の散乱体内部伝搬式を用いた生体透視像改善手法の開発, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, 112 巻, 2013, 121-126.
- (2) Jiao Xia, 浪田健, 加藤祐次, 清水孝一, 未知の光学定数の散乱媒質中における蛍光体の深さ推定, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, 112 巻, 2013, 127-132.
- (3) 小幡恭平, 浪田健, 加藤祐次, 清水孝一, 波長励起による散乱体内部蛍光体厚さ推定のための基礎的検討, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, 112 巻, 2013, 133-138.
- (4) 森本拓朗, 浪田健, 加藤祐次, 清水孝一, 後方散乱光の時間分解計測による組織酸素飽和度断層イメージングの基礎的検討, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, 112 巻, 2013, 139-144.
- (5) 松浦太紀, 浪田健, 加藤祐次, 清水孝一, 光透視像を用いた散乱体表層構造の3次元再構成, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, 112 巻, 2013, 167-172.
- (6) 横田峻, 浪田健, 加藤祐次, 清水孝一, 位相共役光によるタイムリバース法を用いた散乱体イメージングの実験的検討, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, 112 巻, 2013, 173-177.

- (7) 大谷真史, 浪田健, 加藤祐次, 清水孝一, 散乱特性実測による後方散乱型吸収分布推定法の開発, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, 111 巻, 2012, 1-6.
- (8) 西田浩平, 浪田健, 加藤祐次, 清水孝一, 多波長光源を用いた静脈透視画像の改善, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, 111 巻, 2012, 13-18.
- (9) 高橋博樹, 浪田健, 加藤祐次, 清水孝一, 点拡がり関数を用いた拡散媒質内の吸収構造復元法の考案, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, 111 巻, 2012, 19-24.
- (10) 杉山慶多, 浪田健, 加藤祐次, 清水孝一, 後方散乱光時間分解計測による高精度吸光度分布推定法の開発, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, 111 巻, 2012, 25-30.
- (11) 戸澤英二, 浪田健, 加藤祐次, 清水孝一, 生体内三次元蛍光体再構成のための基礎的検討, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, 111 巻, 2012, 123-128.
- (12) 松田康志, 浪田健, 加藤祐次, 清水孝一, 血管透視像の分光解析による動静脈判別, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, 111 巻, 2012, 151-156.
- (13) 清水孝一, 生体組織における光伝搬の解析, 光学, 査読有, 41 巻, 2012, 414-423.

[学会発表] (計 12 件)

- (1) J. Akiyama, D. Seki, T. Namita, Y. Kato and K. Shimizu, Feasibility study for optical BAN, 7th International Symposium on Medical Information and Communication Technology, March 6-8, 2013, Meiji University, Tokyo, Japan.
- (2) K. Shimizu, T. Namita and Y. Kato, Fundamental study for optical BAN, 3rd International Conference on Wireless Mobile Communication and Healthcare, November 21-23, 2012, Villa Modigliani, Paris, France.
- (3) K. Shimizu, J. Akiyama, T. Namita and Y. Kato, Fundamental study for optical communication through human body, International Symposium on Biotelemetry, May 24-26, 2012, Weitzer Hotels BetriebsgesmbH, Graz, Austria.
- (4) K. Shimizu, H. Takahashi, T. Namita and Y. Kato, Point spread function for optical transillumination imaging of animal body, Progress in Electromagnetics Research Symposium, March 27-30, 2012, Sunway Resort Hotel and Spa, Kuala Lumpur, Malaysia.
- (5) 清水孝一(招待講演), 生体観察のための不要散乱抑制, 日本光学会(応用物理学会)冬期講習会, 2012年1月19-20日, 東京大学山上会館, 東京都.

- (6) K. Shimizu (invited), N. Tobisawa, T. T. Nghia, T. Namita and Y. Kato, Application of transillumination imaging to injection assist system, 4th International Conference on Biomedical Engineering, January 8-12, 2012, Inter-Continental Asiana Saigon, Ho Chi Minh City, Viet Nam.
- (7) T. T. Nghia, T. Namita, Y. Kato and K. Shimizu, Feasibility study for 3D reconstruction of internal structure of animal body using near-infrared light, 4th International Conference on Biomedical Engineering, January 8-12, 2012, Inter-Continental Asiana Saigon, Ho Chi Minh City, Viet Nam.
- (8) 清水孝一(招待講演), 光による生体透視イメージング, Optical Solution Conference 2011, 2011年10月14日, 富士ソフトビル, 東京都.
- (9) Takeshi Namita, Masafumi Otani, Y. Kato and K. Shimizu, New technique to estimate non-absorbing temporal point spread function for diffuse optical tomography using backscattered light, Conference on Lasers and Electro-Optics/Pacific Rim 2011, Aug. 28-Sep. 1, 2011, Sydney Convention and Exhibition Centre, Sydney, Australia.
- (10) Takeshi Namita, Masayuki Kawashima, Y. Kato and K. Shimizu, Reliable scattering coefficient estimation against absorption inhomogeneity by time-resolved measurement of backscattered light, Conference on Lasers and Electro-Optics/Pacific Rim 2011, Aug. 28-Sep. 1, 2011, Sydney Convention and Exhibition Centre, Sydney, Australia.
- (11) M. Shimano, T. Namita, Y. Kato and K. Shimizu, Reconstruction of three-dimensional structure in turbid medium by scattering suppression, Symposium on Photonics and Optoelectronics 2011, May 16-18, 2011, East International Hotel, Wuhan, China.
- (12) N. Tobisawa, T. Namita, Y. Kato and K. Shimizu, Injection assist system with surface and transillumination images, 5th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering, May 10-12, 2011, Optics Valley Kingdom Plaza, Wuhan, China.

[図書] (計 1 件)

- (1) 清水孝一(分担執筆), コロナ社, バイオメトリクス教科書, 2012, 192.

[産業財産権]

○出願状況 (計 15 件)

名称: 血中成分濃度測定装置および血中成分濃度測定方法

発明者: 清水孝一, 飯永一也  
 権利者: 北海道大学, 飯永一也  
 種類: 特許  
 番号: 特願 2012- 267708  
 出願年月日: 2012年12月06日  
 国内外の別: 国内

名称: Component concentration measurement device and component concentration measurement method

発明者: Kazuhiro Nishida, Koichi Shimizu  
 権利者: セイコーエプソン, 北海道大学  
 種類: 特許  
 番号: 13/609, 456  
 出願年月日: 2012年09月11日  
 国内外の別: 国外

名称: 光吸収分布推定装置, 濃度測定装置及び光吸収係数分布推定装置の制御方法

発明者: 西田和弘, 清水孝一, 加藤祐次  
 権利者: セイコーエプソン, 北海道大学  
 種類: 特許  
 番号: 特願 2012-153552  
 出願年月日: 2012年07月09日  
 国内外の別: 国内

名称: 光吸収係数算出装置, 濃度定量装置, 光吸収係数算出方法, 濃度定量方法, 光吸収係数の算出を行うプログラム及び濃度の算出を行うプログラム

発明者: 西田和弘, 清水孝一  
 権利者: セイコーエプソン, 北海道大学  
 種類: 特許  
 番号: 特願 2012-139831  
 出願年月日: 2012年06月21日  
 国内外の別: 国内

名称: 濃度測定装置及び濃度測定装置の制御方法

発明者: 西田和弘, 清水孝一  
 権利者: セイコーエプソン, 北海道大学  
 種類: 特許  
 番号: 特願 2012-135642  
 出願年月日: 2012年06月15日  
 国内外の別: 国内

名称: Concentration determination apparatus and concentration determination method

発明者: Kazuhiro Nishida, Koichi Shimizu  
 権利者: セイコーエプソン, 北海道大学  
 種類: 特許  
 番号: 13/493, 384  
 出願年月日: 2012年06月11日  
 国内外の別: 国外

名称：成分濃度測定装置及び成分濃度測定方法

発明者：西田和弘，清水孝一

権利者：セイコーエプソン，北海道大学

種類：特許

番号：特願 2012-096316

出願年月日：2012年04月20日

国内外の別：国内

名称：Concentration measurement method and concentration measurement apparatus

発明者：K. Nishida, K. Amano, K. Shimizu

権利者：セイコーエプソン，北海道大学

種類：特許

番号：13/425, 537

出願年月日：2012年03月21日

国内外の別：国外

名称：濃度定量装置、濃度定量方法及びプログラム

発明者：天野和彦，清水孝一

権利者：セイコーエプソン，北海道大学

種類：特許

番号：特願 2012-001184

出願年月日：2012年01月06日

国内外の別：国内

名称：濃度定量装置、濃度定量方法及びプログラム

発明者：天野和彦，清水孝一

権利者：セイコーエプソン，北海道大学

種類：特許

番号：特願 2012-001185

出願年月日：2012年01月06日

国内外の別：国内

名称：成分濃度測定装置及び成分濃度測定方法

発明者：西田和弘，清水孝一

権利者：セイコーエプソン，北海道大学

種類：特許

番号：特願 2011- 227932

出願年月日：2011年10月17日

国内外の別：国内

名称：濃度定量方法及び濃度定量装置

発明者：西田和弘，天野和彦，清水孝一

権利者：セイコーエプソン，北海道大学

種類：特許

番号：特願 2011- 203102

出願年月日：2011年09月16日

国内外の別：国内

名称：水分量測定方法及び水分量測定装置

発明者：西田和弘，天野和彦，清水孝一

権利者：セイコーエプソン，北海道大学

種類：特許

番号：特願 2011- 190537

出願年月日：2011年09月01日

国内外の別：国内

名称：濃度定量装置及び濃度定量方法並びにプログラム

発明者：天野和彦，清水孝一

権利者：セイコーエプソン，北海道大学

種類：特許

番号：特願 2011-185108

出願年月日：2011年08月26日

国内外の別：国内

名称：濃度定量装置、濃度定量方法

発明者：西田和弘，天野和彦，清水孝一

権利者：セイコーエプソン，北海道大学

種類：特許

番号：特願 2011-137316

出願年月日：2011年06月21日

国内外の別：国内

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

清水 孝一 (SHIMIZU KOICHI)

北海道大学・大学院情報科学研究科・教授

研究者番号：30125322

### (2) 研究分担者

工藤 信樹 (KUDO NOBUKI)

北海道大学・大学院情報科学研究科・准教授

研究者番号：30271638

加藤 祐次 (KATO YUJI)

北海道大学・大学院情報科学研究科・助教

研究者番号：50261582

浪田 健 (NAMITA TAKESHI)

北海道大学・大学院情報科学研究科・博士

研究員

研究者番号：10571250