

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：12605

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2015

課題番号：15K12123

研究課題名(和文)ヒトの嗅覚を利用した高精度嗅覚センサー

研究課題名(英文)Development of high accurate odor sensor using man's olfactory bulb

研究代表者

遠山 茂樹 (TOYAMA, Shigeki)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20143381

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は近赤外光をもちいて、ヒトの嗅球の活動を測定し、匂い物質の同定をおこなうための基礎技術を開発した。前頭骨、嗅球組織の計算機モデルをつくりモンテカルロ法を用いたシミュレーションを行った。光の強度や角度の検討を行い知見を得た。合わせて、モデル実験を行い、シミュレーションとの良い一致をみた。これより嗅球の活動を測定する基礎技術を確立した。

研究成果の概要(英文)：In our research, we have aimed to establish fundamental technology of measuring activity of man's olfactory bulb to sense smell ingredients. First of all, we have made a computer model of a frontal bone and the olfactory bulb organization to simulate light way of near-infrared light emitted from outside to the olfactory bulb using Monte Carlo method. We have clarified the strength of the light and the angle and got knowledge. All together, we have made an experiment to coincide with the simulation results. We have established the basic technology of sensing activity of an olfactory.

研究分野：ロボット工学

キーワード：センサー 嗅覚

1. 研究開始当初の背景

本研究者はこれまで、空気中の微量な匂い物質を検出するための嗅覚センサーを開発してきた。これは酵母にマウスの嗅覚受容体を遺伝子組み換えした生物センサーで、爆発物の匂い検出に成功した。しかし、生物センサーは取り扱いなどの問題も多く、実用的な生物センサーが期待されている。

2. 研究の目的

本研究ではヒトの嗅覚自体をセンサーとして使い、脳の反応より匂い物質と濃度を求める基礎研究を行う。

3. 研究の方法

本研究ではヒトの嗅覚器官をそのまま利用し、処理系である脳の活動を直接測定することで、匂い物質の検出を行う研究を提案する。即ち、意識の上らないようなわずかな匂いでも生物センサーである嗅覚細胞は確かに反応しており、脳の嗅覚中枢は処理を行っている。これをセンシングし、外部に情報を取り出す。

4. 研究成果

本研究では嗅球の活動を測定するために近赤外分光法を利用する。近赤外光は皮膚や骨の透過性が高く、表皮上から脳組織内に光が到達できる。このような近赤外光の性質を利用することで、前頭骨すぐ裏にある嗅球細胞組織を経皮的に計測することが可能となる。

(1)近赤外分光法

近赤外分光法とは、800 ~ 2500 nm の波長領域を利用した分光解析法である。光が物質を通過したとき、特定の波長のみが強く吸収される。これは光のエネルギーの一部が分子に吸収され、分子振動に変わるためである。この波長ごとの光の吸収の度合、すなわち吸光度を利用することで物質の定量などが可能となり、この手法が分光分析法である。光の吸収を定式化したものは Lambert-Beer 則と呼ばれる。Lambert-Beer 則において、ある物体を光が通過する場合、吸光度  $A$  は、入射光量  $I_0$ 、通過後の光量  $I_t$  を用いて以下の式で表される。

$$A = \log_{10} \frac{I_0}{I_t}$$

吸光度  $A$  は物質の濃度と光路長に比例し、 $n$  種類の吸光物質を含む物体について、 $\epsilon$  を物質のモル吸光係数、 $C$  を物質のモル濃度、 $d$  を平均光路長とすると以下の式で表される。また、 $A$ 、 $\epsilon$ 、 $d$  は入射光の波長  $\lambda$  に依存する。

$$A(\lambda) = \sum_i^n C_i d(\lambda) \epsilon_i(\lambda)$$

$\epsilon$  は物質固有の値であり、モル吸収係数  $\epsilon$  と光路長  $d$  が既知であるとき、物質に対して光を透過させることで物質の濃度  $C$  を求めるこ

とが可能である。

この Lambert-Beer 則は光の散乱による影響を無視しているため、散乱のある物体を測定する場合については以下に示す modified Lambert-Beer 則 (図 1) を適用する。

$$A(\lambda) = \sum_i^n C_i \bar{d}(\lambda) \epsilon_i(\lambda) + S(\lambda)$$

ここで、 $\bar{d}$  は平均光路長、 $S$  は散乱による減衰を表す。

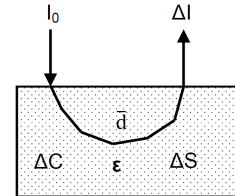


Fig. 1 Modified Lambert-Beer law

近赤外分光法では目的の情報を含んだスペクトルデータを得ることが重要である。例えば、嗅球活動計測では最も必要とされるのは組織部の血液の成分の情報である。近赤外分光法の測定方法には透過法、反射法、透過反射法、拡散反射法がある。このうち拡散反射法は光源と受光部を試料に接触させて測定する方法である。主に強い散乱を持ち、内部で光が拡散反射する試料の測定に用いられる。照射した光が試料内部で拡散反射し、受光部付近に透過してきた光を検出する。受光部が試料に接触しているため、光源に用いる光が試料表面で反射した光を含まず、試料内部の情報を得ることに優れている。人の頭部組織は光を強く散乱するため、この測定方法と相性が良く、近赤外分光法を用いた脳活動計測装置の多くはこの拡散反射法を用いている。本研究ではこの拡散反射法を用いる。

嗅球の情報処理においては、(a)神経活動が担う情報伝達系と、(b)神経活動を支えるエネルギー供給系、の二つの系が密接に関係していると考えられている。神経活動が起こる際に、その周囲にある血管が拡張してエネルギー源となる酸素やグルコースを含む多くの動脈血を供給する調整機構が働く。その結果、活動神経の近傍では、血流量・血液量が増大し、血液の酸化状態 (オキシヘモグロビン濃度 [oxy - Hb] とデオキシヘモグロビン濃度 [deoxy - Hb] の比率、図 2) が変化すると仮定できる (ニューロバスキュラーカップリング)。近赤外分光法を用いる脳活動計測では、一般にニューロバスキュラーカップリングが存在するという仮定に基づいて、細胞のモグロビン濃度を捉える。細胞活動そのものを捉えているわけではないが、その際に起こる代謝の変化を捉えているため、間接的な活動の指標となる。嗅球活動計測装置の設計指標とするため、光伝播経路のシミュレーションを行う。

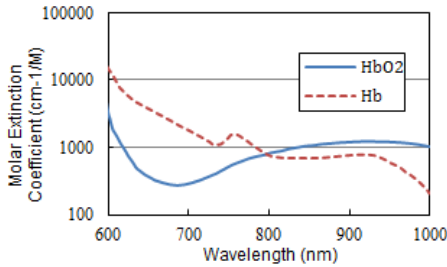


Fig. 2 Molar extinction coefficient of HbO2 and Hb

### (2)光伝播経路シミュレーション

光を用いて生体計測を行う際には、生体組織が強い散乱を有する媒質であるという問題がある(図3)。脳計測の場合においても、近赤外光は頭部組織内を多重散乱しながら伝播するため、検出光の伝播経路は頭部組織内に広く分布することになる。そして、頭部組織は頭皮、頭蓋骨、脳組織など複数の組織からなる不均質な構造を持つため、光伝播の理論計算を行うことは難しい。また、現在の技術では組織内における光伝播の経路を実測で求めることは不可能である。これより頭部組織内における散乱現象を理論解析して、光伝播をシミュレーションすることが必要となる。

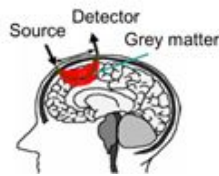


Fig. 3 Schematic diagram of NIRS

### (3)シミュレーションの手法

モンテカルロシミュレーションは乱数を用いたシミュレーションの総称であり、解析的に解くのが難しい問題についても十分な試行回数を取ることで近似的に評価することができる。光伝播のモンテカルロシミュレーションでは、光を光子の集まりと考慮して、その一つ一つの軌跡を追跡する手法を取る。図4に示すように、光子は散乱体と衝突して進行方向を変えながら媒質内を進んでいく。散乱と吸収の過程は Wilson らのモデルを採用する。

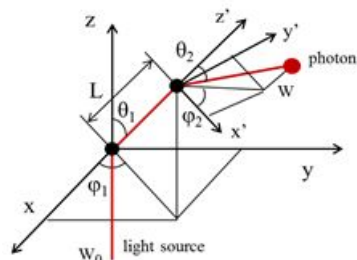


Fig. 4 Photon scattering process

生体内で散乱された光子が次に散乱されるまでに直進する距離  $L$  は、散乱係数  $\mu_s$ 、乱数  $R$  ( $0 < R < 1$ ) を用いて以下の式で決定する。

$$L = -\frac{\log R}{\mu_s}$$

光子に強度を意味する重み  $W_0$  を持たせて、組織内を伝播した距離  $L$  の総和  $l$  とその吸収係数  $\mu_a$  から、以下の式のように、吸収による強度の減衰の計算を行う。

$$W = W_0 \exp(-\mu_a l)$$

散乱による光子の伝播方向は、図4のように偏角  $\theta$  と  $\varphi$  を用いて表現する。 $\theta$  は乱数  $R$  ( $0 < R < 1$ ) と異方性散乱パラメータ  $g$  を用いて Henyey-Greenstein 関数に基づいて式のように計算し、 $\varphi$  は乱数  $R$  ( $0 < R < 1$ ) を用いて式のように計算する。

$$\theta = \cos^{-1} \left[ \frac{1}{2g} \left\{ 1 + g^2 - \left( \frac{1 - g^2}{1 + g - 2gR} \right)^2 \right\} \right]$$

$$\varphi = 2\pi R$$

### (4)評価実験

光を散乱するゼラチン水溶液を入れたセルの5箇所に対して光強度測定を行い、光散乱による光強度の分布を測定した。光源にはハロゲンランプ (J12V10WS) 検出器には分光器 (Quest X) を用いて測定を行う。今回は、点灯しているハロゲンランプから出てセルを通過した光を、分光器によって露光時間 30 ms で 10 回取得したデータを平均化した。データを取得した5箇所は、光軸を原点として 3 mm ずつ位置を変化させた。

上記の実測と併せて、同様の条件を設定してシミュレーションを行った。図5に設定した計算モデルを示す。また、光子数 10000000、散乱係数  $\mu_s = 0.01$ 、異方性散乱パラメータ  $g = 0.9$  とし、吸収による減衰はないものと仮定した。

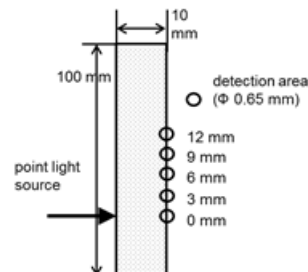


Fig. 5 Simulation test model

### (5)シミュレーションの評価実験結果

分光器によって取得したスペクトルの、各計測点の 830 nm における光強度を図6に示す。同様の条件を設定してシミュレーションを行った計算結果を表1に示し、その結果から計算される光強度を図7に示す。図7から、

光軸上である 0 mm から離れるに従い、光強度が指数関数的に減衰していることがわかる。実測とシミュレーションの光強度の分布はどちらも検出位置に応じて指数関数的に減衰している。これらの結果の相関係数を算出すると、 $R^2 = 0.980$  となり、シミュレーションが実測の推定に充分であると考えられる。

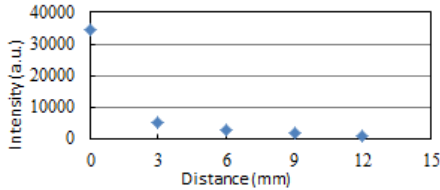


Fig. 6 Intensity as function of distance (measured value)

Table 1 Simulation result

Detection point	0 mm	3 mm	6 mm	9 mm	12 mm
Detection times	127228	24150	5711	1971	884
Mean optical path length	15.06	18.40	22.26	25.45	28.53

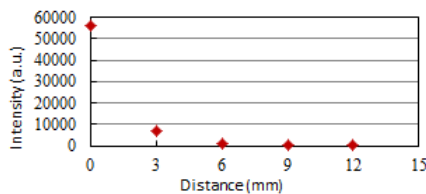


Fig. 7 Intensity as function of distance (calculated value)

#### (6) 頭部組織内の光伝播シミュレーション

図 8 に、成人前頭部の MRI 画像をもとにした、頭皮、前頭骨、嗅上皮、主嗅球、嗅細胞の 5 種の層からなる嗅球モデル例を示す。これらの条件を考慮して、図 9 に今回作成したシミュレーションモデルを示す。球組織を、大きく頭皮、前頭骨の層と嗅球の 3 層と見なして考える。

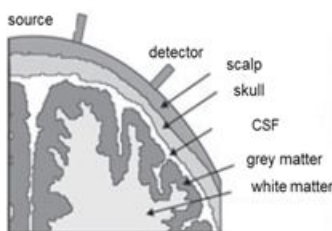


Fig. 8 Adult head model

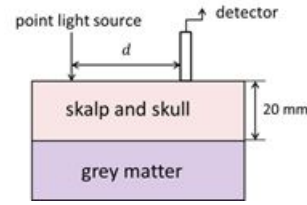


Fig. 9 Simulation model of brain

今回のシミュレーションでは  $d$  を 10 mm から 35 mm まで 2.5 mm 間隔で変化させる。検出器の形状は  $5.5 \times 4.8$  mm の正方形とし、頭皮と前頭骨を表す上層の吸収係数を  $0.017 \text{ mm}^{-1}$ 、散乱係数を  $17.5 \text{ mm}^{-1}$ 、嗅球組織を表す下層の吸収係数を  $0.036 \text{ mm}^{-1}$ 、散乱係数を  $22.0 \text{ mm}^{-1}$  とした。また、光子数は 10000000 個として、光子が上層から上に出る、または層内での吸収により光子の強度が初期値の千分の一になるまで計算を繰り返す。

#### (7) シミュレーション結果

嗅球モデルに対する光伝播シミュレーション結果として、光源—検出器間距離に対応する組織内の平均光路長を図 10 に示す。嗅球内の平均光路長を図 11 に示す。また、図 12 に光源—検出器間に対応する光子の検出回数と平均光路長と吸収係数から計算される光強度の分布を示す。人の顔部皮膚から入射した近赤外光は、光源—検出器間距離のおよそ 10 倍程度の距離を伝播していると推定できる。近赤外光を利用した嗅球活動計測における光源—検出器間距離は 25 mm 程度に設定されるが、この場合入射光は嗅球内をおよそ 20 mm 程度通っていることが推定できる。

図 12 から、今回の条件で光源—検出器間距離が 25 mm 程度の時に検出される光強度は、入射光の強度に対しておよそ  $10^{-6}$  倍程度になると推定できる。

これらの結果は、嗅球動計測装置を設計する際に光源の強度や検出器の感度が充分であるかどうかを判断する指標として利用できると思われる。

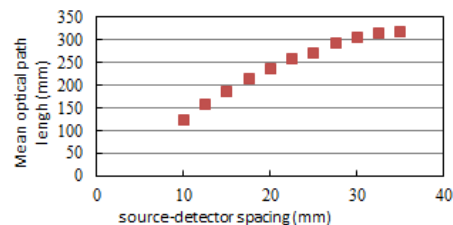


Fig. 10 Mean optical path length as function of source-detector spacing

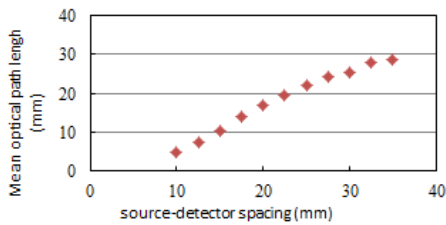


Fig. 11 Mean optical path length in grey matter as function of source-detector spacing

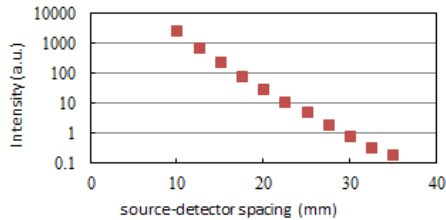


Fig. 12 Intensity as function of source-detector spacing

(8) シミュレーション結果を利用した嗅球細胞活動計測装置の構成の検討

前項で行った頭部組織内の光伝播シミュレーションの結果を利用して、脳活動計測装置の構成を検討する。

顔面頭部から入射した光は頭皮、前頭骨の層を通った後に、血液を含む嗅球層で反射し、前頭骨、頭皮の層を経て表皮表面に戻り検出される。この際の血液中の oxy-Hb と deoxy-Hb の割合の変化により、この検出光の強度変化を測定することで、血液中の Hb の酸化の割合を読み取る。入射光の通る過程を、(a) 頭皮、前頭骨を通る過程 (過程 ) (b) 嗅球を通る過程 (過程 ) に分けて考える。過程

では、媒質自体の吸収率の変化はなく、吸収係数一定の吸収と、散乱による強度の減衰が起こる。過程 では、吸収と散乱による強度の減衰に加えて、oxy-Hb と deoxy-Hb の濃度変化による吸収率の変化に起因する強度変化がある。oxy-Hb と deoxy-Hb の吸光特性と、血液 1 l あたり 150 g のヘモグロビンが含まれることから、嗅球内の光路長 1 cm あたりの 830 nm における吸光度の変化量  $\Delta A$  は 0.653 と計算できる。したがって、光源-検出器間の距離に応じた吸光度の変化量は、図 11 の平均光路長を利用して計算することができる。

まとめると、過程、 の吸収と散乱による入射光の強度の減衰がされた上で、過程における嗅球内の吸光度の変化を読み取ることができるような装置の構成が必要となると推定でき、装置の設計の指標とすることができる。

(9)まとめ

本研究では光伝播のシミュレーションプログラムを作成し、光散乱現象の実測とシミュレーションの比較を行い、シミュレーション結果から実測の結果を充分推定できることを確認した。嗅球モデルを設定して組織内

の光伝播シミュレーションを行った。その結果から組織内での近赤外光の平均光路長と検出点における光強度を推定し、嗅球活動計測装置を設計する際の指標が得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔その他〕

ホームページ等

<http://web.tuat.ac.jp/~toyama/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

遠山 茂樹 (TOYAMA, Shigeki)

東京農工大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：20143381

(2)研究分担者

西澤 宇一 (NISHIZAWA, Uichi)

東京農工大学・大学院工学研究院・助教

研究者番号：80553221