

令和 2 年 9 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10585

研究課題名(和文) 脂肪性肝疾患の光計測

研究課題名(英文) diffuse reflectance spectroscopic analysis of fatty liver

研究代表者

山本 順司 (Yamamoto, Junji)

東京大学・医学部附属病院・登録研究員

研究者番号：40342654

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：炎症を伴う脂肪肝の状態を評価するために、拡散反射スペクトル(diffuse reflectance spectroscopy (DRS))法の有用性を評価した。STAMマウス肝でDRS測定と肝組織病理学的評価を行った。遠赤外光1204 nmでのDRSの2次微分値は脂肪肝スコアと強い相関を示し($r=0.9118$, $p<0.0001$, $n=5$)、可視光領域でのDRSの1次微分値の差(570 nm - 550 nm)は炎症スコアと強い相関($r=0.5260$, $p=0.0172$, $n=5$)があった。我々のDRS測定系は炎症を伴う脂肪化状態すなわちNASHの診断に有用であることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

メタボリックシンドロームに合併する脂肪肝は近年大きな社会経済的問題となってきた。飲酒歴のない脂肪性肝障害である非アルコール性脂肪性肝疾患nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)患者の10～15%が非アルコール性脂肪肝炎nonalcoholic steatohepatitis (NASH)に発展し、NASHの10～25%は肝硬変に移行し、さらに肝硬変になると5年で10%を超える発癌がみられる。本研究は上記病態を簡便に非侵襲的に検出する光学的手法の有用性を検討したものである。実用化されれば、本病態の診断治療に貢献しより健康な社会を実現することができる。

研究成果の概要(英文)：To evaluate the usefulness of diffuse reflectance spectroscopy (DRS) to estimate the pathological states of fatty liver with inflammation, in vivo optical fiber-based DRS in both the near-infrared (NIR) and visible (VIS) spectral regions was done for livers in STAM mice, which show steatosis at 6 weeks, steatohepatitis at 8 weeks and fibrosis at 12 weeks of age. The liver tissues were histologically scored according to the rodent non-alcoholic fatty liver disease activity score system. The 2nd derivative values of reflectance at 1204 nm, the lipid absorption peak in the NIR region, were strongly correlated with steatosis scores ($r=0.9118$, $p<0.0001$) and that the differences of the 1st derivative values of reflectance in the VIS region (570 nm - 550 nm) that reflect hemoglobin deoxygenation were significantly correlated with inflammation scores ($r=0.5260$, $p=0.0172$). Our DRS method would be useful for diagnosis of the states of steatosis with inflammation in livers and hence NASH.

研究分野：肝胆膵の外科

キーワード：拡散反射スペクトル計測 脂肪肝 脂肪肝炎 脂肪性肝疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) は単純性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver; NAFL) から脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH) までを含む肝障害である。脂肪肝炎は肝硬変、肝癌、肝不全に発展しうるため、脂肪肝と脂肪肝炎を鑑別することは臨床重要である。現在、超音波ガイド下肝生検が組織判定のゴールドスタンダードだが、侵襲的であり出血や感染などの致死合併症を起こしうる。慢性疾患に発展するリスクのある症例を適切に診断する低侵襲な方法を開発することが極めて重要である。

(2) 2~30年前から拡散反射スペクトル計測法 (diffuse reflectance spectroscopy; 以下 DRS) は生検しない組織診断に広範に応用されてきた^{1,2}。組織に反射された光 (拡散反射) は組織の吸光と拡散についての情報を持っており、拡散反射シグナルのスペクトル解析により吸収色素体や拡散体の状態を監視できる。吸収色素体に対する DRS は組織の酸化/還元ヘモグロビン、水と脂肪の含有に関する情報³を提供し、光散乱体の DRS は組織における微小構造や機能の変化を示す。ゆえに、DRS は組織収集なしでリアルタイムの組織診断を可能にし、最近では *in vivo* や *ex vivo* 系^{4,5}で肝の脂肪貯留の評価に応用されてきている。しかし我々の知る限りでは、*in vivo* 系で炎症を伴う脂肪肝の診断を取り扱っている論文はほとんどない。

2. 研究の目的

(1) 本研究で我々は脂肪化と炎症を併存する肝の病態を DRS で検出できるかどうかを検討した。そのために生後6週齢で脂肪肝、8週齢で脂肪肝炎、12週齢で肝線維化を定型発症する STAM マウスを使用した⁶。それぞれの病期で露出された肝臓に対して、相対的脂質含量とヘモグロビン酸素飽和度を計測するために、近赤外光と可視光の両波長で拡散反射スペクトル計測を行った。炎症細胞が組織に流入することで低酸素状態 (炎症性低酸素症) をきたす、すなわち関組織におけるヘモグロビン酸素飽和度の低下を来すと推測した。スペクトル計測情報とげっ歯類の NAFLD 活動性スコアシステム⁷に基づく組織学的結果とを注意深く比較した。

3. 研究の方法

(1) 動物

ステリック研究所株式会社から5, 10週齢の STAM マウスを入手した。STAM マウスは C57BL/6J 雄マウスを生後2日目に 200 μg streptozocin (Sigma, MO, USA) 皮下注射し、高脂肪餌 High Fat Diet 32 (CLEA Japan, Tokyo, Japan) にて飼育して作成したもので、NAFLD の異なった病期 (単純性脂肪肝、脂肪肝炎、肝線維症) のマウスを Japan SLC, Inc (Shizuoka, Japan) から購入した。すべてのマウスは動物舎のケージで飼育され、実験中は餌と水を自由に摂取できた。(本研究で施行したすべての動物実験は防衛医大における動物倫理委員会の承認を得て行った (許可番号 18101))。

(2) 拡散反射計測機器

図1はマウス肝の DRS 情報を *in vivo* で計測する機器のシェーマである。この DRS システムは tungsten-halogen lamp (400-1700 nm; BSP2.0; B&W Tek, Inc., Germany) と近赤外 (NIR) 分光計 (900-1700 nm; TG-NIR C9406GC; Hamamatsu Photonics, Inc., Japan)、可視光 (VIS) 分光計 (200-900 nm; USB4000; Ocean Optics, Inc., USA) と1対のコア径 600 μm の光ファイバー (ひとつは光源でひとつは検出用) から成る。光源からの光は光源ファイバーの片方の端から集光・調節されて一つにされ、もう一つのファイバー端は肝表面に置かれる。光強度調整のために、可変型中性濃度 (ND) フィルターを使用し、NIR DRS と VIS DRS でそれぞれ 350 μW and 100 μW に調整した。VIS DRS のために波長 1000 nm 光をカットするのに長波長吸収フィルターを使用した。検出用ファイバーは片方の端は分光器にもう片方は肝表面に設置した。2本のファイバー間はつねに 1mm の間隔をあけた。光源ファイバーから射出された光は肝を貫通し、拡散反射光は集光ファイバーに捕捉され分光計へと送られる。

(3) *In vivo* DRS

STAM マウスとコントロールマウスは pentobarbital sodium (20 mg/kg animal weight) を腹腔内投与し麻酔した。マウスは 37 度温度制御マット上に仰臥位で固定され、開腹し肝を露出された。上述の1対の光ファイバー端を肝正中葉表面に設置した。暗室で各々の肝について DRS スペクトルを2回計測し、2セットのデータを平均した。この手法は同じ術者 (Y.T.) により肝表面へのファイバー設置が常に同じになるように行われた。DRS を行った後にマウスは犠牲死させられ、組織計測のために肝切除がなされた。組織病理学的解析は下記のようにおこなった。

(4) データ解析法

DRS はコントロール群、STAM マウス群 (6, 8, 10 週齢) で各々5頭ずつで取得された。ソフトウェアを用いて計測スペクトル値から背景スペクトル値を除いた。参照反射スペクトルは認証された DRS 板 (SRS-99-020; Labsphere, Inc., USA) を計測して得た。計測した DRS は次の式を用いて相対的反射値に変換した。

$$R_d(\lambda) = \frac{S(\lambda) - D(\lambda)}{S_{ref}(\lambda) - D(\lambda)}, \quad (1)$$

$R_d(\lambda)$ は波長 λ での相対反射強度で、 $S(\lambda)$ は波長 λ での肝組織の DRS、 $D(\lambda)$ は波長 λ での dark intensity で、 $S_{ref}(\lambda)$ は波長 λ での反射標準体からの参照シグナル強度である。

相対的脂肪含量と組織ヘモグロビンの酸素飽和度を評価するために、式 (1) により得た相対反射スペクトル (R_d) をそれぞれその2次、1次微分をもとに解析した。1次微分を使用する利点は背景の吸光と散乱の効果の影響を受けにくいからである。近赤外光では脂質と水の吸光スペクトルがかなり重複する。波長 1204 nm での脂質の吸光ピークを検出するために、2次微分を使用した。可視光 (VIS) スペクトル領域では、酸化還元ヘモグロビンが主な発色団であり、それらの吸光係数は波長依存性である。よって、肝組織の1次微分スペクトルはヘモグロビン酸素飽和度に依存する。本研究では、上述の炎症性低酸素症の仮定のもとに、波長 570 nm と 550 nm (570 nm - 550 nm) に

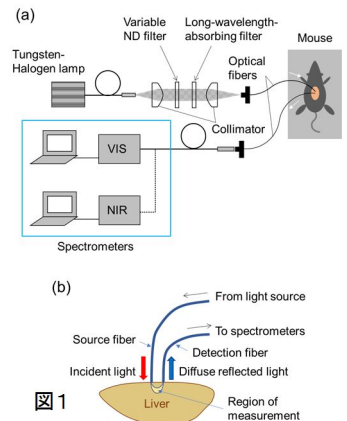


図1

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

おける1次微分の差を組織ヘモグロビン酸素飽和度を評価するために使用した。

(5) 組織学的解析

切り出した組織は10%ホルマリン固定後パラフィン包埋し hematoxylin- eosin (H&E)染色した。防衛医大の認定病理医(S.O.)がげっ歯類の NAFLD 活動性スコアモデル^{7,8}によりすべての肝採取標本を評価した。肝細胞膨化 (hepatocellular ballooning)はヒト NASH での鍵となる所見であるが、げっ歯類ではほとんど起こらないのでげっ歯類の NAFLD スコアリングシステムでは肝細胞膨化は除かれている一方で、肝細胞過形成が含まれている。各々の肝標本で特異的な組織病理学的特徴である大胞性脂肪化、小胞性脂肪化と過形成を示す画像領域の全領域に対する割合を別々に評価し0点 (<5%)、1点(5-33%)、2点(34-66%)、3点 (>66%)とスコア化した。脂肪化スコアと炎症スコアの両方が1以上のときに NASH と定義した⁷。

(6) 統計学的解析

データの正規性をテストするために Shapiro-Wilk test を使用した。異なるマウス群の統計学的差異は non-parametric Wilcoxon test にて決定した。波長 1204 nm での拡散反射スペクトルの2次微分と組織学的脂肪化の相関、可視光の拡散反射スペクトル1次微分の差分(570 nm - 550 nm)と組織学的炎症の相関を検定するのに Spearman's correlation test を使用した。P 値 0.05 未満を統計学的有意と定義した。すべての統計解析は JMP14 統計ソフトウェア(SAS Institute Inc., USA)を使用した。

4. 研究成果

(1) 拡散反射スペクトル

図2はコントロールマウス(a)と6週齢(b)、8週齢(c)、12週齢(d)の STAM マウス肝組織の近赤外光波長域(900 nm ~ 1700 nm)での未処理 DRS データ(上段)とその2次微分(下段)を示している。図2の上段は反射スペクトルを示しているの、谷の部分はなんらかの発色団の吸収ピークを示している。3つの谷は~980 nm, ~1190 nm と~1400 nm に中心がありこれらは通常観察される水の吸光ピークに一致する⁹。目的の発色団である脂肪の兆候は 1204nm では不明瞭であった。スペクトルの形はすべてのマウスでほぼ同じであったが、6週齢マウス

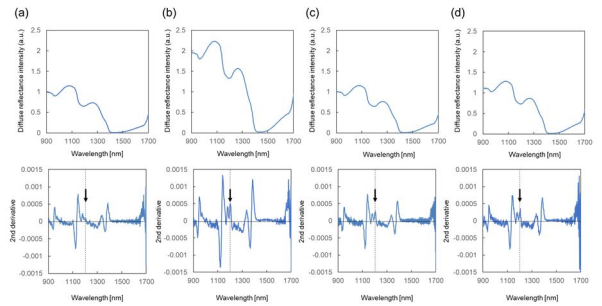


図2 近赤外光波長域での未処理 DRS データ(上段)とその2次微分(下段)

では、他の群より全体として反射強度が高かった。後述するように、肝の脂質含量は6週齢 STAM で最も高く、脂質は高い拡散係数を有しており¹⁵、拡散反射を増加させる。さらに脂質含量が多ければ組織の優勢な発色団である水含量が少ないことを意味しており、水の吸光が減少し拡散反射が増加する。これら2つの因子が6週齢 STAM マウス肝が最も強い反射強度を示した理由である。2次微分スペクトルにみられる3つの鋭い2相性ピーク(図2下段)は上記の水の吸光ピークに一致する。STAM マウスの全群の肝において、より小さいがしかし明瞭な波長 1180 nm と 1204 nm での2つのピーク(各々コレステロールと脂質による)が観察される。上述のように我々は肝の脂質含量の相対量を評価するのに波長 1204nm での2次微分値を使用した(図3)。STAM マウス全群の平均値はコントロールマウスより有意に高値であった(p<0.01)。6週齢の STAM マウス肝は最も高値で 0.00050±0.00006 であり、その他の週齢の STAM マウスより有意に高く(p<0.01)、6週齢 STAM 肝で最も脂質含量が多いことを示していた。

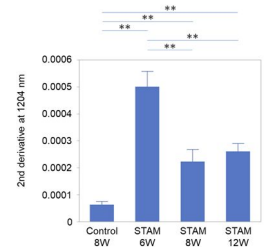


図3 波長 1204nm での2次微分値

図4は STAM マウスとコントロールマウスで可視光領域(500 nm ~ 600 nm)での拡散反射スペクトルの平均値(上段)とその1次微分値(下段)の未処理データである。未処理スペクトル(上段)では、単一の広い谷が波長約 555nm を中心に共通してみられるがこれは還元ヘモグロビンの広い吸収ピークである。谷の底のスペクトル形は組織還元ヘモグロビンのレベルが高くなるとやや鋭くなる。還元ヘモグロビン量の変化は1次微分値でより明瞭に観察される(下段)。還元ヘモグロビンの吸光ピークである 555nm 付近で1次微分値はマイナスからプラスへと変化し、その変化の傾斜は還元ヘモグロビンが多くなるとより急峻になる。よって、波長 550nm と 570nm での1次微分値の差は還元ヘモグロビン量の指標として利用できる(図5)。炎症は肝内ヘモグロビンの還元を引き起こすと仮定し、1次微分値差分がより高値であることは炎症がより高度であると規定した。1次微分値差分は STAM マウス全群でコントロールマウスより高値であり、8週齢 STAM マウスで有意な差(8週齢 STAM マウス(0.00310±0.00099)対コントロールマウス(0.00024±0.00153)(p<0.05))が観察された。これは STAM 全群中8週齢マウス肝は最も還元されている、すなわち最も炎症が高度なことを示している。

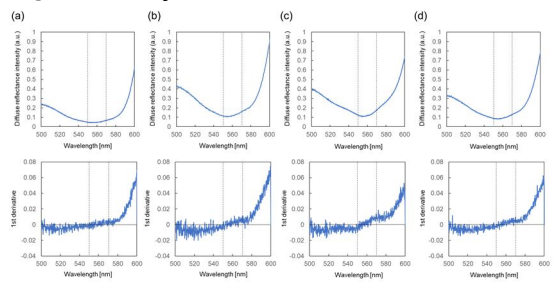
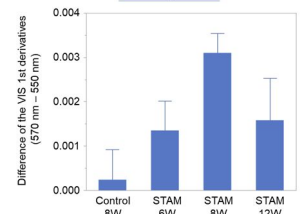


図4 各群での可視光領域(500 nm ~ 600 nm)での拡散反射スペクトルの平均値(上段)とその1次微分値(下段)の未処理データ



(2) 組織病理学的解析

図6は全マウス群の肝の代表的 HE 染色像である。6週齢 STAM マウス肝の肝細胞内にはたくさんの大小脂肪顆粒が観察され、おのおの小胞状、大胞状脂肪肝を示している。図5 波長 550nm と 570nm での1次微分値の差いくつかの肝細胞は周囲の脂肪肝細胞よりはるかに大きいと同じ細胞質構造であり過形成を示している。また予想以

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

上に炎症細胞集団が観察された。8週齢 STAM マウスでは、炎症細胞集塊が見られたが脂肪滴は6週齢 STAM よりはるかに少なかった。12週齢 STAM マウスは明瞭な線維化を示し、脂肪滴や炎症細胞は明らかでなかった。

全群マウスについて、NAFLD スコアリングシステムで評価した。図 7(a),7(b)はそれぞれ全群における脂肪化スコアと炎症スコアを示している。脂肪化スコアは6週齢 STAM で最も高く、8週齢 STAM より統計学的に有意に高値 ($p<0.05$)であった。炎症スコアは6、8週齢 STAM でコントロールマウスより有意に高値であった ($p<0.05$)。6週齢マウス(脂肪肝状態)での炎症スコア高値は予測外であったが、組織病理学的検索結果と一致した(図 6b)。

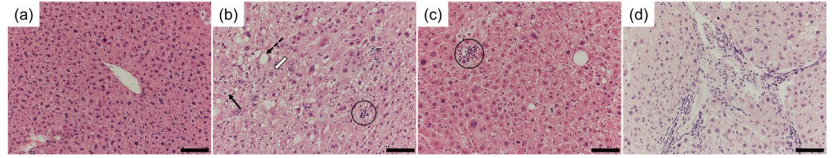


図6 全マウス群の肝の代表的 HE 染色像

(3) DRS 変数と組織病理学的スコアの相関

図 8(a)は近赤外光(1204nm)での拡散反射スペクトルの2次微分値と脂肪化スコアの相関を示す。相関係数は0.9118 ($p<0.0001$)であり、2つの因子の強い相関を示した。図 8(b)は可視光領域(570nm-550nm)での吸光スペクトルの1次微分の差分と炎症スコアの相関を示す。相関係数は0.5260 ($p=0.0172$)であり、中等度の相関関係を示した。吸光スペクトルの1次微分の差分と拡散反射スペクトルの2次微分値には相関はなかった。

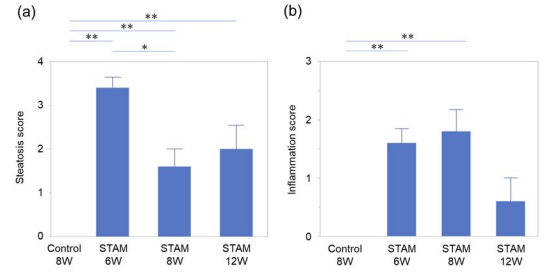


図7 脂肪化スコアと炎症スコア

(4) 考察

本研究の目的は、マウスモデルにおいて単純性脂肪肝と脂肪肝を判別することについて光学診断(DRS)の有効性を検討した。その目的のためには、肝の脂肪含量と炎症の両方について決定できなければならない。いくつかの研究においては、DRSは肝脂肪の診断に応用できることは報告されている¹¹⁻¹³が、我々の知る限りでは、炎症の光学診断に関する信頼できる報告はない。本研究で、近赤外光領域1204nmの脂質の吸光度ピークの2次微分値を肝の相対的脂質含量を評価するために使用し、この値は組織学的脂肪肝スコアと強い相関を示した(Fig. 8a)。2次微分値を使用することは近赤外光領域での水との重なりから脂質の吸光信号を検出するのに有効と考えられる。炎症の診断について、炎症が供給を超える酸素需要を惹起することで低酸素状態(炎症性低酸素状態¹⁴)を引き起こしヘモグロビンの脱酸素化を来すと仮定した。この仮説に基づき、可視光領域570nmと550nmでの1次微分値差分をヘモグロビン酸素飽和度を評価するために使用し、組織病理学的炎症スコアとの中等度の相関を認めた。これらの結果は我々のDRS法は肝の脂質含量ばかりでなく炎症状態を観察するのに有用であることを示している。STAMマウスは典型的には6週齢でNAFL、8週齢でNASHを呈する。しかし、本研究で使用したマウスでは、組織学的に6週齢で明らかに脂質含量は最大であった(図6b, 7a)が、ある程度の炎症も示した(図6b, 7b)。実際のところ、げっ歯類のNAFLDスコアリングシステムでは6,8両方の週齢個体でNASHと診断された。6週齢STAMマウスはNASHの初期段階にあると思われた。動物供給者によると炎症は6週齢からときどき観察されるとのことである。この事実にかかわらず、図7bは本研究に使用したSTAMマウスは0-2の幅広い炎症スコアを示した。これらマウスは肝における炎症状態を評価するのに適正なモデルと思われる。しかし我々のDRS法の有用性をさらに検証するためには純粋な脂肪肝マウスモデルを使用したさらなる実験が必要である。

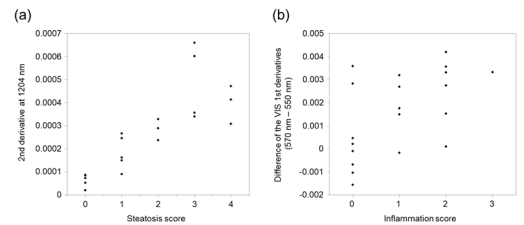


図8 拡散反射スペクトルの2次微分値と脂肪化スコアの相関

われわれのDRS法は炎症を伴う脂肪肝の診断に有用であるが、光学的脱酸素化信号と組織学的炎症スコアの相関は中等度だったので(図8b)、炎症を検出する方法の信頼性をさらに向上させなければならない。より包括的な炎症の評価のために、光学シグナルの追加情報が有用かもしれない。ひとつの候補はミトコンドリア呼吸鎖の酸化還元状態(シトクロムc酸化酵素内のヘムaa3やCuAの酸化還元状態)に関する吸光信号である¹⁵。ヘモグロビン関連信号は血管密度や配置に影響を受ける可能性があり、一方で各々の一つの肝細胞は2-3000のミトコンドリアを内包しており、光学検出のための均一で鋭敏な信号供給源であるからである。ミトコンドリア機能障害は脂肪肝における重要な肝障害進行因子であり、NAFLからNASHへ進行することに重要であることを示したデータがある¹⁶。

我々のDRS法では、光ファイバーは肝組織内に刺入する必要がないので、非侵襲的診断が可能である。さらに、深度と信号-ノイズ比はトレードオフの関係にあるが、ファイバー間距離を調整することで観察する組織深度を制御できる。このような観察深度制御性は肝の術中診断に有用であろう。本システムでは600μmのコア径の光ファイバーを使用した。それらの径は光源と検出状況により減少させる。1対の細径ファイバーを針内に設置すれば、組織を採取しない経皮的診断(光学的生検)ができる。本システムでは、近赤外光と可視光分光計を脂質と炎症(ヘモグロビン脱酸素化)の検出にそれぞれ使用している。しかし、ヘモグロビンは近赤外光領域で低いが確実な吸光特性を示し、それらの脱酸素化は近赤外反射信号の解析で観察できる。これは脂質と炎症を同時に一つの単純で小規模な(近赤外)分光器による検出を可能にする。

(5) 結語

我々は、STAMマウス肝において脂質と炎症を波長1204nmでのDRSの2次微分値と可視光領域でのDRSの1次微分値の差分(570nm-550nm)を用いて診断できることを示した。さらなる検討を要するものの、本結果は我々のDRS法がNAFLとNASHを鑑別するのに有用であることを示唆している。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

引用文献

1. Vishwanath K, Chang K, Klein D, et al. Portable, fiber-based, diffuse reflection spectroscopy (DRS) systems for estimating tissue optical properties. *Appl Spectrosc* 2011; 65(2): 206-215.
2. Fabila-Bustos DA, Arroyo-Camarena UD, López-Vancell MD, et al. Diffuse reflectance spectroscopy as a possible tool to complement liver biopsy for grading hepatic fibrosis in paraffin-preserved human liver specimens. *Appl Spectrosc* 2014; 68(12): 1357-1364.
3. Bydlon TM, Nachabé R, Ramanujam N, Sterenborg HJ, Hendriks BH. Chromophore based analyses of steady-state diffuse reflectance spectroscopy: current status and perspectives for clinical adoption. *J Biophotonics* 2015; 8(1-2): 9-24.
4. Evers DJ, Westerkamp AC, Spliethoff JW, et al. Diffuse reflectance spectroscopy: toward real-time quantification of steatosis in liver. *Transpl Int* 2015; 28(4): 465-474.
5. Nilsson JH, Reistad N, Brange H, Öberg CF, Sturesson C. Diffuse reflectance spectroscopy for surface measurement of liver pathology. *Eur Surg Res* 2017; 58(1-2): 40-50.
6. Fujii M, Shibasaki Y, Wakamatsu K, et al. A murine model for non-alcoholic steatohepatitis showing evidence of association between diabetes and hepatocellular carcinoma. *Med Mol Morphol* 2013; 46(3): 141-152.
7. Liang W, Menke AL, Driessen A, et al. Establishment of a general NAFLD scoring system for rodent models and comparison to human liver pathology. *PLoS One* 2014; 9(12): e115922.
8. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41(6): 1313-1321.
9. Palmer KF, Williams D. Optical properties of water in the near infrared. *J Opt Soc Am* 1974; 64: 1107-10.
10. Michels R, Foschum F, Kienle A. Optical properties of fat emulsions. *Opt Express* 2008; 16(8): 5907-25.
11. Westerkamp AC, Pully VV, Karimian G, et al. Diffuse reflectance spectroscopy accurately quantifies various degrees of liver steatosis in murine models of fatty liver disease. *J Transl Med* 2015; 13: 309.
12. Arista Romeu EJ, Escobedo G, Campos-Espinosa A, et al. Diffuse reflectance spectroscopy accurately discriminates early and advanced grades of fatty liver in mice. *J Biomed Opt* 2018; 23(11): 1-8.
13. Reistad N, Nilsson JH, Bergenfeldt M, Rissler P, Sturesson C. Intraoperative liver steatosis characterization using diffuse reflectance spectroscopy. *HPB* 2019; 21: 175-180.
14. Campbell EL, Bruyninckx WJ, Kelly CJ, et al. Transmigrating neutrophils shape the mucosal microenvironment through localized oxygen depletion to influence resolution of inflammation. *Immunity* 2014; 40: 66-77.
15. Akter S, Maejima S, Kawauchi S, et al. Evaluation of light scattering and absorption properties of in vivo rat liver using a single-reflectance fiber probe during preischemia, ischemia-reperfusion, and postmortem. *J Biomed Opt* 2015; 20(7): 076010.
16. Serviddio G, Sastre J, Bellanti F, Viña J, Vendemiale G, Altomare E. Mitochondrial involvement in non-alcoholic steatohepatitis. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 22-35.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Akter S, Kawauchi S, Sato S, Yamamoto J, Nishidate I.	4. 巻 19
2. 論文標題 In vivo imaging of hepatic hemodynamics and light scattering property during ischemia-reperfusion in rats based on spectrophotometry.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomed Opt Express	6. 最初と最後の頁 974-992
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1364/BOE.8.000974	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Akter S, Tomoki Tanabe, Yamamoto J, Nishidate I.	4. 巻 23
2. 論文標題 In vivo estimation of optical properties of rat liver using single-reflectance fiber probe during ischemia and reperfusion.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Optical Review	6. 最初と最後の頁 354-359
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akter S, Kawauchi S, Sato S, Yamamoto J, Nishidate I.	4. 巻 19
2. 論文標題 In vivo imaging of hepatic hemodynamics and light scattering property during ischemia-reperfusion in rats based on spectrophotometry.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomed Opt Express	6. 最初と最後の頁 974-992
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1364/BOE.8.000974. eCollection 2017 Feb 1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	緒方 衝 (OGATA SYO) (00531435)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・臨床検査医学・准教授 (82406)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川内 聡子 (KAWAUCHI SATOKO) (20506505)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・防衛医学研究センター 生体情報・治療システム研究部門・講師 (82406)	
研究分担者	青笹 季文 (AOSASA SUEFUMI) (40649034)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・外科学・准教授 (82406)	
研究分担者	佐藤 俊一 (SATO SYUNICHI) (90502906)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・防衛医学研究センター 生体情報・治療システム研究部門・教授 (82406)	