

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01403

研究課題名(和文) 赤外ATR測定による非侵襲血糖測定の精度向上のための糖代謝機序解明の試み

研究課題名(英文) Elucidation of glucose metabolism mechanism to improve accuracy of noninvasive blood glucose measurement by infrared ATR measurement

研究代表者

木野 彩子 (Kino, Saiko)

東北大学・医工学研究科・学術研究員

研究者番号：30536082

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：摂食前後で変化するヒト体細胞間質液内の糖類濃度に体表面から中赤外ATR法によりアクセスし、実際の採血により得られる血糖値推移との関係を糖代謝過程と照合しながら精査することにより、非侵襲血糖値測定システムの精度向上を図った。この結果、体表部赤外吸収スペクトルからの血糖値推定には、特に通常血糖時に顕著となる体細胞内に蓄積貯蔵された多糖グリコーゲンや脂質由来の吸収スペクトル重畳の除去が必須であることが確認された。重畳を含めた取得スペクトルのPLS解析により数箇所の波数帯域を選出し、これら吸収強度から代謝所要時間を遡って血糖値を推定する一次式を導出した。同時に測定部位の適合性についても知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖尿病の治療においては日常的な血糖の測定管理が不可欠であり、現行の穿刺を伴う自己測定法には苦痛や感染症の危険性/消耗品のコスト等問題も多い。非侵襲測定への要望は非常に大きく、この実現に向け光吸収強度からの血糖予測精度の向上は必須である。型糖尿病は生活習慣病の延長線上に位置しており、増加の一途を辿る予備軍に対しても、未病/予防医学の観点からも気軽にアクセス可能な非侵襲血糖測定システムのもたらす社会的意義は絶大であると言える。また学術的には糖、脂質、蛋白質など物質ごとの摂食後時間推移や末梢血管 体細胞間質液間の移送所要時間に関する知見が得られ、代謝機構の解明において大きく寄与した。

研究成果の概要(英文)：The accuracy of the non-invasive blood glucose measurement system was improved. The sugar concentration in human somatic interstitial fluid, which changes before and after feeding, was accessed from the body surface by the mid-infrared ATR method, and the relationship with the blood glucose transition obtained by blood sampling was examined while checking the sugar metabolism process. As a result, it was essential for the infrared absorption spectrum analysis obtained at the body surface to eliminate the influence of absorption spectrum superposition of polysaccharide glycogen or lipids accumulated and stored in somatic cells, which is particularly noticeable during normal blood glucose. Several wavenumber bands were selected by PLS analysis of the acquired spectra, and their absorption intensities led to a linear equation for estimating the blood glucose level by tracing the metabolic time. At the same time, we obtained information about the suitability of the measurement site.

研究分野：生体赤外分光

キーワード：非侵襲血糖測定 中赤外ATR法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は大きな社会問題であり、現在も 700 万人を超える患者が自身の血糖値を日常的に測定しなければならず、その負担の軽減および精度の向上が急務である。申請者らはこれまでに、非侵襲的な血中グルコース濃度測定をめざし、フーリエ変換赤外分光器 (FTIR)、赤外光伝送が可能な中空光ファイバ、そして減衰全反射 (ATR) プリズムを組み合わせたリモート分光システムを開発してきた。口唇粘膜における糖類の吸収ピーク強度の摂食後の時間推移は、採血により測定した血糖値のそれに一定の時間遅延を持って追従する。この時間補正を加味した両者の相関を、血糖測定器の評価に一般的に用いられるクラークエラーグリッド上に示したところ測定誤差は 20% 以下となり、「臨床的測定精度を有する」と評価される「領域 A」に全ての測定点が存在する。

しかし取得サンプル数の増大と共に、両者の相関に大きな誤差が生じるケースも散見されるようになってきた。糖吸収強度への反映を示す決定係数や血中濃度推移からの時間遅延には個人差があり、一元的な回帰は難しい。非侵襲型の血糖測定の実現には、さらに多くの被験者に対してインビボでの測定を行い糖吸収推移のデータを取得検証し、グルコース輸送 / 代謝機序をより詳細に反映する回帰モデルの構築が必須であると考えられた。

2. 研究の目的

これまで開発を行ってきた非侵襲血糖値測定システムの実用化に向けた特性改善を行う。毛細血管から細胞間質液中への糖輸送 / 代謝機序とその個人差を踏まえた回帰モデルを構築することで、グルコース検出精度を現状の 20% から 10% 以下に向上させ、通常の採血を伴う簡易測定装置と同レベルの誤差を目指す。そのために次の 3 項目について検討を行う。

(1) 赤外吸収スペクトルの解析によるヒト体表細胞における糖代謝の解明

口唇または耳たぶで取得された赤外吸収スペクトルについて、グルコースおよびグリコーゲン、その中間生成物であるリン酸化グルコース等への分離解析を行い、細胞間質液内の糖代謝に対し知見を得る。またそれらと血中グルコース濃度との相関から、赤外光吸収から血糖値への回帰モデルを構築する。

(2) 耳たぶを測定対象としたアタッチメントの開発

サンプル表面への押し付け圧力の一定化、測定部位の運動による変動の制限、および口腔内に浸透した摂食成分の影響の低減のため、新たな測定対象として耳たぶを選択する。プリズムを耳たぶに安定して保持することが可能な機構を設計、製作する。

(3) 複数のボランティアを対象としたインビボ測定による実証実験

2 で開発したアタッチメント等を使用して、各人の血中および間質液中の糖濃度推移の相関データを収集する。同時に (1) で構築した回帰モデルの検証を行い、必要に応じて取得データをフィードバックし回帰モデルの改良を行う。

3. 研究の方法

(1) 赤外吸収スペクトルの解析によるヒト体表細胞における糖代謝の解明

これまでの測定においては糖吸収の指紋領域 $950\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ 全体について、摂食後の吸収強度増分の推移を採血による血糖値に対応させる形で解析を行ってきたが、この領域には糖代謝過程に関与する他の中間生成物由来の吸収が重畳し、測定誤差の原因となっている。この問題を解決するため、個々の代謝中間生成物について、各成分のリファレンススペクトルを説明変数とした重回帰分析を適用し、その摂食前後の濃度変動を分離解析する。目的外物質の吸収スペクトルへの重畳を除外し、最終的に抹消毛細血管から供給されるグルコース量推移を単離することにより、血中濃度との相関を明らかにし、精度の高い血糖値回帰モデルを構築する。

(2) 耳たぶを測定対象としたアタッチメントの開発

多数のボランティアによる連続測定を想定し、従来の口唇に替えて負荷の少ない耳たぶを対象とした測定を行うためのアタッチメントの開発を行う。プリズムと試料の圧着度を一定化するため、汎用のポリマー薄膜感圧センサと組み合わせて付加圧力をモニタリングする、あるいはより簡易な構造として一定の圧力を得られるばね式の導入を検討する。申請者らが設計を行った構造を外注により試作し、実際に耳たぶに取り付けて測定感度や再現性についての評価を行い、最適な構造を模索する。

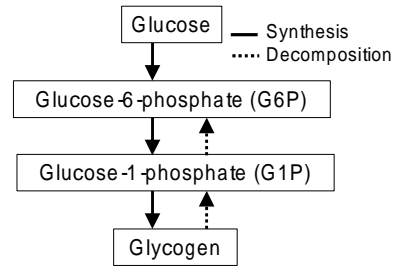
(3) 複数のボランティアを対象としたインビボ測定による実証実験

ボランティアを公募し、上記のプロープや以前に開発した台形プリズムなどを用いて連続測定を行い、血中および間質液中の糖濃度推移の相関データを取得する。通常食2食分の摂取前から後までを1回とし、被験者一人あたり2-3回の実験の実施を予定している。取得した各データについて、構築した血糖値回帰モデルを適用し評価する。同時に得られたデータをフィードバックし、回帰モデルの改良を順次進めていく。機械学習も導入し、理想的には万人に適応可能な回帰法を得たいが、被験者に個別のパラメータを付与する必要があると判断された場合は、少なくとも同一個人の使用における測定誤差10%以内を目標とし、パラメータの導出までに必要な最低限の測定回数を見積もることとする。

4. 研究成果

(1) 赤外吸収スペクトルの解析によるヒト体表細胞における糖代謝の解明

口唇で取得された摂食前後の各時点における赤外吸収スペクトルについて、右図のような糖代謝過程に含まれる中間生成物毎の分離解析を行った。グルコース6リン酸、グルコース1リン酸については特異な吸収波数を持つためある程度のグルコースとの分離が可能であり、単離後のグルコースと直接測定の血糖値との相関は分離前より改善された。最終的に体細胞内に蓄積される形態である多糖グリコーゲンについては、グルコースによる吸収と酷似しているため、各々の標準スペクトルを変数に用いた成分分離の結果に十分な再現性は得られなかった。



口唇における糖吸収の指紋領域 $950-1200\text{ cm}^{-1}$ 全体の光吸収強度および、直接測定による血糖値はともに摂食後3時間程度で最小値をとる傾向にある。血糖値が低いにも関わらずこの領域の光吸収が大きくなるケースは主に摂食直前などに散見されるが、この要因は口唇粘膜細胞に蓄積されたグリコーゲンがこの領域の光吸収強度を押し上げていると考えられる。

さらに糖代謝関連物質以外にも、この領域にはタンパク質や脂質由来の吸収が重畳しており、これらの影響が無視できないことがわかった。糖類、タンパク質、脂質の3群に分けた吸収ピークの時間推移の解析を行うと、タンパク質については摂食直後から数時間にわたり緩やかに上昇し、脂質においては食後3時間程度まで急激に増加し、その後急激に下降するなどの傾向がみられた。糖吸収の指紋領域 $950-1200\text{ cm}^{-1}$ の中でも他成分との重畳が少なく、血糖値との相関が良いと考えられていたピラノース環由来の吸収帯 1155 cm^{-1} においても、隣接する 1170 cm^{-1} の吸収にはタンパク質や脂質由来のものが含まれており、二次微分によりこれらの波数帯のピークを分離すれば、 1155 cm^{-1} と血糖値の相関はさらに改善されることもわかった。

(2) 耳たぶを測定対象としたアタッチメントの開発

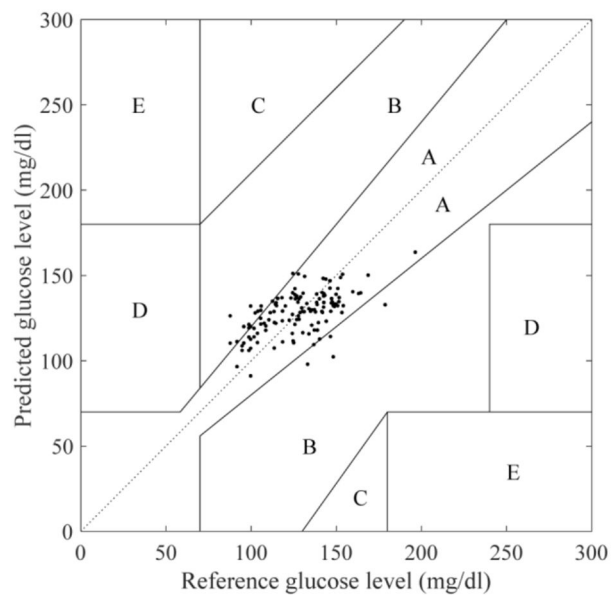
簡便かつ安定した連続測定をふまえ、新たな測定対象として耳たぶを選択し複数のボランティアによる検証を行った。この部位は角質層が存在し、口唇粘膜とは若干異なるスペクトル形状を呈するが、摂食前後での時間変化は十分追跡可能であり、また代謝物質ごとの時間推移は同様の傾向を示すこともわかった。しかし耳たぶは常に皮脂に覆われる傾向にあり、目的である糖吸収の指紋領域 $950-1200\text{ cm}^{-1}$ 、中でもピラノース環由来の吸収ピークについては不明瞭となるケースが多かった。耳たぶについては途中で断念し、アクセスが簡便な指先でのスペクトル取得について検証を進めたところ、少なくとも糖吸収の指紋領域においては、直前の清拭方法などを統一すれば乾燥の度合や室温等の外的要因に左右されることなく測定および追跡が可能であることがわかった。指先で取得されるスペクトルの形状は、角質層が存在する部位として耳たぶのそれと類似している。同様に手首、上腕部等においても類似の測定結果が得られることがわかっており、連続測定については指輪やリストバンド等の形状の装着型が候補となるほか、これらの保持方法によっては内面に組み込まれたATRプリズムの皮膚表面への密着度も同時に制御可能であることが期待できる。

(3) 複数のボランティアを対象としたインビボ測定による実証実験

複数のボランティアによる摂食前後でのスペクトル取得/追跡の結果より、上述のような考察が得られたといえるが、二次微分の過程が必要となる解析では判定方法が煩雑となり、またコストや装置可搬性上有利となる離散波長光源への移行も難しい。

そこで多変量解析および機械学習予測の導入により、複数の離散波長における吸光度をそのまま使用できる血糖値への線形回帰モデルを構築した。血糖値の直接測定も時間に対して離散的な値であるためこれらを内挿する曲線を描出しつつ、末梢血管内から体表部の細胞間質液中へとグルコースが移行するための遅延時間も動かし見積もる。その上で離散波長を3

つまでに指定し、最もよく血糖値を予測できる一次式を導出した。学習データ群には複数の被検者による結果が含まれ、かつ本人の血糖値を予測する際に被験者本人以外のデータ群を用いる試行を繰り返しており、個人差を克服しキャリブレーションなしで使用できる回帰モデルとなっている。ここで選定された 3 波長は必ずしも単一の代謝成分由来のピークではなく、血糖値と負の相関となる 1 波長についても明確な説明はつかないものの、上述のとおり糖代謝生成物のみならずタンパク質や脂質等の重畳もすべて盛り込んだ上で導出された回帰モデルであるといえる。遅延時間を 26 分と決定し、1050, 1070, 1100 cm^{-1} の 3 波長における吸光度を用いて血糖値の予測を行うと、予測値の 86% 以上が血糖値予測の臨床的正確性を示すクラークエラーグリッド上で最も望ましいとされる領域 A に入り、本手法の有効性を示した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kasahara Ryosuke, Kino Saiko, Soyama Shunsuke, Matsuura Yuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Unsupervised calibration for noninvasive glucose-monitoring devices using mid-infrared spectroscopy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Innovative Optical Health Sciences	6. 最初と最後の頁 1850038 ~ 1850038
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1142/S1793545818500384	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 木野彩子、小川貴大、曾山俊輔、松浦祐司	4. 巻 47
2. 論文標題 中赤外分光法による全血中のグルコース濃度計測	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Review of Laser Engineering	6. 最初と最後の頁 169 ~ 172
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 無
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 松浦祐司、小山卓耶	4. 巻 29
2. 論文標題 中赤外光を用いた診断・ヘルスケアモニタリング	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 光アライアンス	6. 最初と最後の頁 36 ~ 40
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 無
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 R. Kasahara, S. Kino, S. Soyama, Y. Matsuura	4. 巻 9
2. 論文標題 Noninvasive glucose monitoring using mid-infrared absorption spectroscopy based on a few wavenumbers	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomed. Opt. Express	6. 最初と最後の頁 289-302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1364/BOE.9.000289	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 松浦祐司	4. 巻 39
2. 論文標題 中赤外光を用いたヘルスケア機器開発 - 非侵襲血糖測定システムの現状とこれから -	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 OplusE	6. 最初と最後の頁 1060-1064
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 松浦祐司	4. 巻 87
2. 論文標題 中空光ファイバを用いた中赤外分光システムによる非侵襲血糖値測定	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 応用物理	6. 最初と最後の頁 171-174
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 Koyama Takuya, Kino Saiko, Matsuura Yuji	4. 巻 9
2. 論文標題 Accuracy Improvement of Blood Glucose Measurement System Using Quantum Cascade Lasers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Optics and Photonics Journal	6. 最初と最後の頁 155 ~ 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/opj.2019.910014	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19件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 T. Koyama, S. Kino, Y. Matsuura
2. 発表標題 Non-invasive blood glucose measurement using fixed-wavelength quantum cascade lasers
3. 学会等名 SPIE Conference on Optical Fibers and Sensors for Medical Diagnostics and Treatment Applications XIX (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Matsuura, T. Koyama
2. 発表標題 Non-invasive blood glucose measurement using quantum cascade lasers
3. 学会等名 SPIE Conference on Quantum Sensing and Nano Electronics and Photonics XVI (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅原崇弘、木野彩子、松浦祐司
2. 発表標題 中赤外バイオセンシングに向けた導波路デバイスの検討
3. 学会等名 2018年電子情報通信学会ソサイエティ大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松浦祐司
2. 発表標題 赤外分光法による診断・ヘルスケアモニタリング 非侵襲血糖値測定などー
3. 学会等名 第48回日本口腔インプラント学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小山卓耶、吉岡希利子、木野彩子、松浦祐司
2. 発表標題 固定波長量子カスケードレーザを用いた無侵襲血糖値測定
3. 学会等名 第79回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 曾山俊輔、木野彩子、松浦祐司
2. 発表標題 耳たぶを対象とした中赤外ATR法による非侵襲血糖値測定
3. 学会等名 第79回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴田尚登、木野彩子、杉山厚志、秋草直大、松浦祐司
2. 発表標題 波長掃引型パルス量子カスケードレーザを用いた非侵襲血糖値測定
3. 学会等名 第79回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川貴大、木野彩子、松浦祐司
2. 発表標題 中赤外ATR分光法による血中中性脂肪の代謝モニタリングの試み
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅原崇弘、木野彩子、松浦祐司
2. 発表標題 中赤外バイオセンシング用光導波路型デバイスの高感度化
3. 学会等名 レーザー学会学術講演会第39回年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田尚登、木野彩子、杉山厚志、秋草直大、松浦祐司
2. 発表標題 波長掃引量子カスケードレーザを用いた血糖測定システムの測定精度向上の検討
3. 学会等名 レーザー学会学術講演会第39回年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 曾山俊輔、木野彩子、松浦祐司
2. 発表標題 耳たぶを対象とした中赤外分光法による血糖値測定
3. 学会等名 レーザー学会学術講演会第39回年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山卓耶、木野彩子、松浦祐司
2. 発表標題 量子カスケードレーザを用いた非侵襲血糖値測定システム プリズムへの光入射法改善による測定精度の向上
3. 学会等名 第66回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K.Yoshioka, S. Kino, Y. Matsuura
2. 発表標題 Noninvasive measurement of blood glucose level using mid-infrared quantum cascade lasers
3. 学会等名 Biomedical Imaging and Optical Sensing Conference (BISC) 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Y. Matsuura
2. 発表標題 Non-invasive measurement of blood glucose by using mid-infrared light
3. 学会等名 2017 International Advanced Laser Application Summit Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Yoshioka, S. Kino, Y. Matsuura
2. 発表標題 Blood glucose measurement with multiple quantum cascade lasers using hollow optical fiber-based ATR spectroscopy
3. 学会等名 SPIE Conference on Optical Fibers and Sensors for Medical Diagnostics and Treatment Applications XVIII (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川 貴大, 木野 彩子, 松浦 祐司
2. 発表標題 中赤外ATR分光法による全血の血糖値測定を試み
3. 学会等名 平成29年度電気関係学会東北支部連合大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 曾山 俊輔, 木野 彩子, 松浦 祐司
2. 発表標題 耳たぶを対象とした赤外ATR法による非侵襲血糖値測定
3. 学会等名 第78回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松浦 祐司
2. 発表標題 中赤外ATR分光法による非侵襲血糖値測定
3. 学会等名 日本分析化学会第66年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉岡 希利子, 木野 彩子, 松浦 祐司
2. 発表標題 量子カスケードレーザを用いた無侵襲血糖値測定システムの開発
3. 学会等名 第38回日本レーザー医学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 松浦祐司	4. 発行年 2017年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 12
3. 書名 生体情報センシングとヘルスケアへの最新応用	

〔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	松浦 祐司 (Matsuura Yuji) (10241530)	東北大学・医工学研究科・教授 (11301)	