

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K18842

研究課題名(和文) 中赤外量子カスケードレーザを用いた健康診断システムの構築に向けた実証実験

研究課題名(英文) Verification experiments of health examination system based on mid-infrared quantum cascade lasers

研究代表者

松浦 祐司 (Matsuura, Yuji)

東北大学・医工学研究科・教授

研究者番号：10241530

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,700,000円

研究成果の概要(和文)：中赤外量子カスケードレーザ(QCL)を用いることにより、採血なしでコレステロール値や血糖値などの各種の体外診断を行うことができるヘルスケア機器を開発するために、実験による原理実証を行った。まずは減衰全反射(ATR)分光をベースとする光学的手法を用いて血中脂質モニタリングを試みた結果、トリグリセリドの吸収ピークである1106 cm<sup>-1</sup>の光学吸収値が血中トリグリセリド濃度と高い相関を示すことがわかった。また、波長掃引型パルスQCLを用いたシステムにより、口唇を対象に測定した吸収スペクトルに対してPLS回帰分析を行ったところ、良好な定量モデルを得られ、血糖値測定の可能性を確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光を用いた各種のヘルスケア機器の開発が行われているが、本研究では、従来の近赤外光を用いたものより測定精度が向上することが期待される。中赤外光を用いた光学的診断システムの開発を目的としている。本研究では、診断項目値に高い相関性を示す波長を抽出し、それらの波長を発生する単一波長量子カスケードレーザ(QCL)を用いたシステムを開発し、その後、小型の波長掃引QCLを用いたシステムを構築し、その有用性を実証した。これらの手法を用いて、小型かつ安価なシステムが実現されれば大きなブレイクスルーとなり、各種の光学的診断装置の開発へとつながることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In order to develop a healthcare device that can perform various diagnostics such as cholesterol level and blood glucose level without blood sampling by using the mid-infrared quantum cascade laser (QCL), the feasibility study of the measurement system was performed. First, we attempted blood lipid monitoring using an optical method based on ATR spectroscopy. As a result of blood lipid monitoring, it was found that the optical absorption value of triglyceride absorption peak at 1106 cm<sup>-1</sup> was highly correlated with blood triglyceride concentration. In addition, PLS regression analysis was performed on the absorption spectrum measured on the lips using a system using a wavelength-swept pulsed QCL, and a good quantitative model was obtained, confirming the feasibility of the system for measuring blood glucose levels.

研究分野：医用光工学

キーワード：ヘルスケア 赤外分光 量子カスケードレーザ 中空光ファイバ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

これまで光を使って非侵襲で診断(主に血糖値測定)を行う機器が各種提案され、一部は製品化もなされているが、市場に広く普及するものは存在しない。この主な理由は、これらの機器は近赤外光を利用しており小型かつ安価であるものの、実用に十分な正確性をもたないことにある。生体組織を構成するタンパク、脂質、糖質などの有機化合物分子の基本振動による吸収ピークは、指紋領域と呼ばれる中赤外の波長 6~12 ミクロン付近に現れ、上記の近赤外領域ではその倍音や結合音を検出している。しかし、それらの吸収はきわめて微弱なうえ、さまざまな物質の倍音および結合音が複雑に重畳しあっているため、それを分別することは困難である。右図に近赤外領域におけるヒトの掌の吸収スペクトルの測定例を示すが、ブドウ糖の吸収ピークは水やヘモグロビンのピークに隠されてしまい、まったく判別することはできない。

そこで我々のグループでは基本振動が得られる中赤外領域に注目し、中空光ファイバを利用したプローブを用いて角質のない口唇粘膜を測定可能としたこと、多重反射プリズムを利用して高感度化を行ったことなどにより、右図のような明確なグルコースの指紋スペクトルを得ることに初めて成功した。そしてこのスペクトルから精度  $\pm 20\%$ 以内と臨床適用に十分な精度で血糖値測定が可能であることを示した。

これらの研究途上で、測定したスペクトル上に食事の前後や体調の変化により変動するいくつかのピークがあることがわかり、それらは糖や脂質の代謝を反映するものであることがわかってきたことから本研究ではこれらの波長に着目し、実用的なヘルスケア機器の開発に着手した。

### 2. 研究の目的

本研究は中赤外領域で発振する量子カスケードレーザ(QCL)を用いることにより、センサ部に指を触れたり、測定プローブを耳たぶ等に取り付けたりするだけで、採血なしでコレステロール値や血糖値などの各種の体外診断を行うことができるヘルスケア機器を開発するために、実験による原理実証を行うことを目的とする。

近年の QCL 技術の急速な進歩により、これまではフーリエ赤外分光器 (FT-IR) によって行われてきた中赤外領域の分光分析を、QCL を用いたシステムによって行える可能性が見えてきた。QCL は小型、高出力であるうえ、従来の半導体レーザが大量生産により低価格化したように、大きな市場が見つかれば、将来は数千円~数百円/個で製造が可能となり、日常生活の中で利用できる安価なヘルスケア機器の実現も可能となる。

本研究では FT-IR を用いて人を対象とした測定を行うことで多数のスペクトルデータを得て、上記の診断項目値との相関が大きい複数の離散的波長を探索する。その後、得られた複数の波長を発振する QCL を用いて測定を行い、測定値と診断項目値との相関を示すことにより、提案する測定原理を実証し、実用的なヘルスケア機器の実用可能性を実証することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) FT-IR を用いた測定による波長探索

FT-IR を用いた減衰全反射(ATR)法を用いて、血液および体表の吸収スペクトル測定を行い、血中脂質と相関が高い波長の探索を行った。図1に測定系の概要を示す。FT-IR から出射された赤外光は内径 2 mm の中空光ファイバによって ATR プリズムに入射される。使用したプリズムは ZnS の台形プリズム(幅 2 mm、厚さ 1.6 mm、長さ 25 mm、上面での反射回数 8 回)である。プリズム内を伝搬した光は出射側の中空光ファイバにより HgCdTe 検出器へと導かれる。

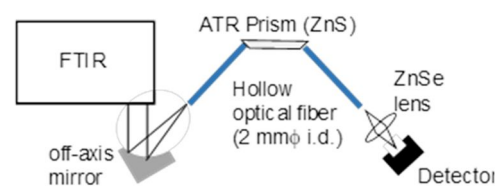


図1 ATR 分光装置の概要

全血は指先から採血した約 1  $\mu$ l 程度の未処理の試料をプリズム上面に塗布し計測を行った。プリズムへの接触面積の均一化およびサンプルの乾燥防止のため、測定時は塗布面の上にカバーガラスを設置している。体表部では同様にプリズム上面のみを使用することとし、清拭後の指1本でプリズム上面を覆う。このときプリズムへの押し付け圧力が一定となるように総透過光量による調整を行った。

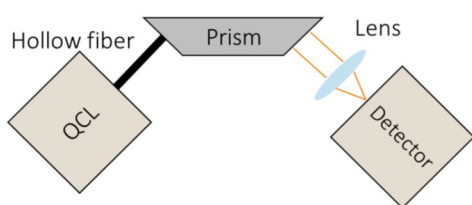


図2 QCLを用いたATR分光装置

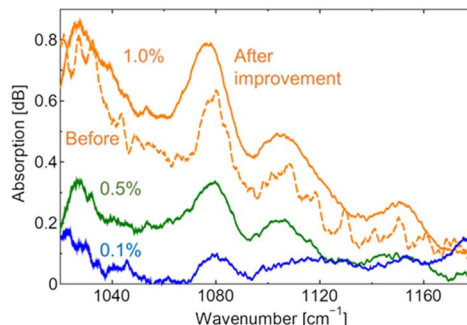


図3 グルコース水溶液の吸収スペクトル

(2) 波長可変QCLを用いた血糖測定

図2に測定系の概略を示す．用いた波長掃引型QCLは1000~1200 cm<sup>-1</sup>付近で出力が得られ，その出力光を内径1 mm，長さ7.3 cmの中空光ファイバを介して台形ATRプリズム(ZnS，長さ24 mm，厚さ1.2 mm)へ入射し，プリズムからの出射光をレンズで集光し，InAsSb検出器により検出した．図3は，グルコース水溶液の吸収スペクトルである．1%濃度のスペクトルにおいて，グルコース特有の吸収ピークを明瞭に確認することができ，本測定系によるグルコース水溶液の測定に成功した．さらに，一般的な健常者ヒト血中グルコース濃度である0.1%程度の濃度の水溶液の測定も可能となった．

4. 研究成果

(1) FT-IRを用いた測定による波長探索

図4に摂食前(空腹時)および摂食後3時間経過時の全血試料のATRスペクトルを示す．前処理なしの全血試料では吸収強度が特に小さいが，血液の約半分は赤血球が占めており，それに含まれるヘモグロビンの吸収や血球による光散乱の影響が大きいと考えられる．微弱なピークを明瞭化するため，二次微分して評価を行った．吸収ピークは二次微分後，先鋭化されたディップとなって表出する．また，図4には中性脂肪トリグリセリド(TG)の一種であるトリラウリンのATRスペクトルを併せて示した．TG濃度が最大となる摂食後3時間時点で吸収が増大する波数域は複数存在するが，その中でTG自体の吸収ピークと一致する1106 cm<sup>-1</sup>に着目した．この吸収強度の摂食前後の時間推移を4日間にわたり測定して得られたデータと，脂質計測器により測定した血中TG濃度との相関図を図5に示す．相関係数は0.69と高い値が得られたが，これは，1106 cm<sup>-1</sup>の吸収がTGの基幹構造グリセリルのC-Oに由来するもので，この吸収は他の代謝生成物との重畳が少ないためと考えられる．

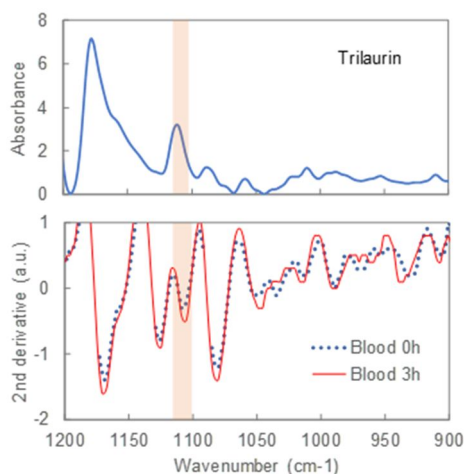


図4 トリラウリンおよび摂食前後の全血のATRスペクトル

次に体表部(指先)のATRスペクトルについて検討を行った．図6に摂食前(空腹時)および摂食後3時間経過時の指先のATRスペクトルを示す．指先には角質層が存在し，皮膚組織を構成するタンパク質や脂質の吸収が常に高いレベルで観測されるが，摂食前後のスペクトルには随所に明らかな変化が現れている．これらの変化の大きい波数域をTGの吸収と照合しても合致は見られず，また全血でTG濃度をよく反映していた1106 cm<sup>-1</sup>の吸収は指先においてはほとんど観測できなかった．TGが組織細胞内に取り込まれる際には，その大部分が酵素反応によって遊離脂肪酸およびTGの基幹構造グリセロールへと分解されており，脂質由来の吸収としてはこれらが支配的であると考えられる．図6にFFAおよびグリセロールのATRスペクトルを併せて示した．

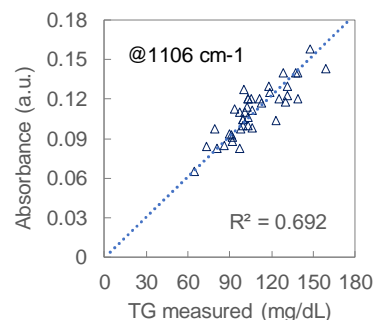


図5 全血の光吸収強度と血中TG濃度の相関

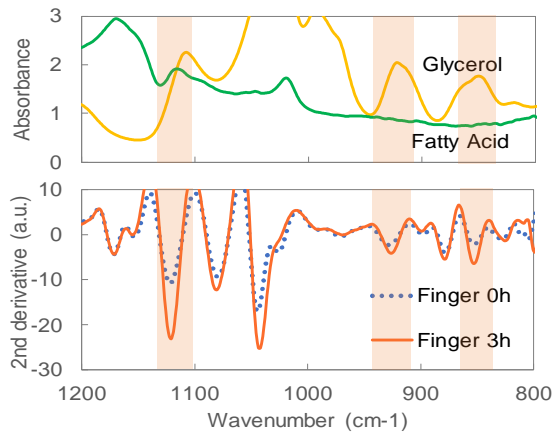


図6 遊離脂肪酸 FFA, グリセロールおよび  
摂食前後の体表部(指先)の ATR スペクトル

## (2) 波長可変 QCL を用いた血糖測定

図7は、口唇粘膜を対象とした吸収スペクトルである。ベースライン処理を施し、規格化したものを FT-IR を用いて測定したスペクトルとともに示す。両者は、よく一致し、グルコースの吸収である  $1080\text{ cm}^{-1}$  と  $1160\text{ cm}^{-1}$  のピークを確認できた。次に、実用化に向け、実際に採血により測定した血糖値と本測定系で測定した測定値との食後の経時変化を図8に示す。本測定において、グルコースの吸収ピークである  $1080\text{ cm}^{-1}$  と、 $1160\text{ cm}^{-1}$  のピークを2点ベース法により算出した面積値を測定値とした。相関係数は、 $1080\text{ cm}^{-1}$  において0.48、 $1160\text{ cm}^{-1}$  において0.54となった。しかし別日の測定では、相関が低く再現性の低い結果となった。

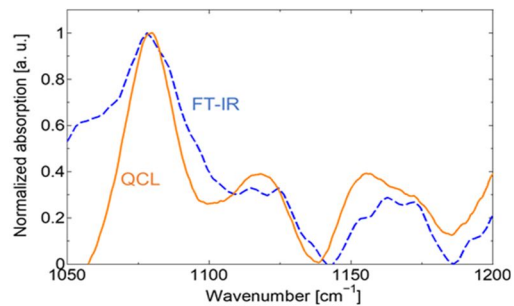


図7 口唇の吸収スペクトル

そこで、PLSR (部分的最小二乗回帰) を用いたデータ解析方法の検討を行った。4日分のデータ ( $n=132$ ) から算出したモデル式を用いて回帰した結果、決定係数が0.71となり、良好なモデル式が得られた。次に、この4日分から得られたモデル式に、PLSR に使用していない5日分のデータ ( $n=150$ ) を代入することで推定血糖値を算出した。推定血糖値と採血により測定した血糖値の比較した結果を図9に示す。決定係数が0.49となり、未知のデータシリーズにおいても血糖値の推定が可能となった。以上の結果から、PLSRの有効性と、本測定系による非侵襲血糖測定の可能性を確認することができた。

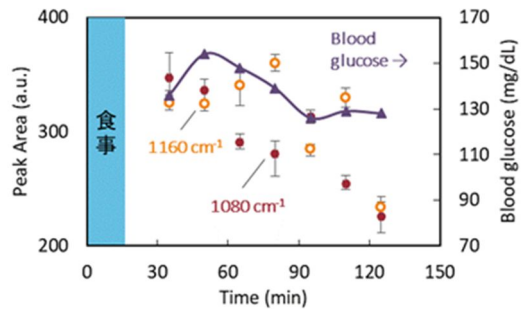


図8 ピーク面積の時間変化と血糖値

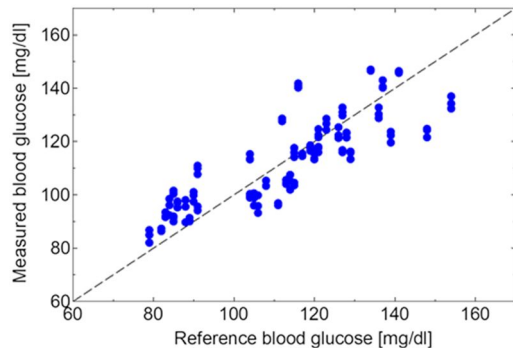


図9 PLSR によって算出した血糖推定値と実測値

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 T. Koyama, S. Kino, Y. Matsuura	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 -
1. 著者名 松浦 祐司	4. 巻 32
2. 論文標題 赤外光を用いた診断・ヘルスケアモニタリング：非侵襲血糖値測定	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本口腔インプラント学会	6. 最初と最後の頁 205-209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11237/jsoi.32.205	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 39
2. 論文標題 中空光ファイバを用いた赤外分光測定 無侵襲血糖値測定システム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 機能材料	6. 最初と最後の頁 39-45
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 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 Yoshioka Kiriko, Koyama Takuya, Kino Saiko, Matsuura Yuji	4. 巻 39
2. 論文標題 Non-Invasive Blood Glucose Measurement Using Quantum Cascade Lasers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nippon Laser Igakkaishi	6. 最初と最後の頁 105 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2530/jsism.jsism-39_0018	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, 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 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 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 レーザー研究	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 松浦 祐司, 吉岡 希利子, 木野 彩子
2. 発表標題 中赤外光を用いた非侵襲血糖値センシング ヘルスケア機器の開発に向けて
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会 (招待講演)
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 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 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 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 T. Koyama, S. Kino, Y. Matsuura
2. 発表標題 SPIE Conference on Optical Fibers and Sensors for Medical Diagnostics and Treatment Applications XIX
3. 学会等名 Non-invasive blood glucose measurement using fixed-wavelength quantum cascade lasers (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔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	木野 彩子 (Kino Saiko)  (30536082)	東北大学・医工学研究科・学術研究員  (11301)	
研究分担者	片桐 崇史 (Katagiri Takashi)  (90415125)	東北大学・工学研究科・准教授  (11301)	