

平成21年5月15日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2008
課題番号：19500387
研究課題名（和文）ヒト汗腺ダイナミクス観察のための光コヒーレンストモグラフィ 立体イメージの構築
研究課題名（英文）Construction of 3-dimensional optical coherence tomographic imaging for dynamic analysis of human sweat glands
研究代表者 近江 雅人（OHMI MASATO） 大阪大学・大学院医学系研究科・助教 研究者番号：60273645

研究成果の概要：ヒト掌の汗腺は直径約40 μm のらせん状の管であり、汗が真皮内の腺細胞から吸い上げられ、汗腺を通して体表に放出される。本研究では、従来のタイムドメイン方式OCT(TD-OCT)より100倍高速の光周波数掃引方式OCT(SS-OCT)を用いて、100フレーム/秒で500枚のOCTを取得し、OCT立体イメージを構築した。これを用いて汗腺のダイナミクスを立体的に追跡した。さらに、最大値投影OCT(MIP-OCT)を用いて、1mm四方に3-5本ある複数の汗腺ダイナミクスを追跡した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学 ・ 医用生体工学・生体材用学

キーワード：生体情報・計測

1. 研究開始当初の背景

光コヒーレンストモグラフィ(OCT)は、表皮下～2mm までの深さに渡り、空間分解能 10 μm 前後で生体組織の断層イメージをインビボで得ることができる技術である。1991年、MITのグループによってOCTが提案され、わずか5年後の1996年、眼科の実用OCTが開発された。それ以来、OCTは眼科では必須の診断ツールとして普及し、フーリエドメイン方式や周波数ドメイン方式の高速OCTを含めて、眼科OCTの性能改善をターゲットにして、OCTの技術開発が

活発に進められている。最近では、環動脈のプラークの診断に利用され始めている。このような眼科や循環器内科における臨床診断応用以外に、OCTによる皮膚癌、胃や食道における表在癌、口腔癌等々の診断が検討されている。

我々はこのOCTを用いて汗腺などの外分泌腺の生理機能解明に取り組んでいる。とくに、ヒトの汗腺における発汗は温熱性発汗と精神性発汗に大別され、これらの発汗作用機序には皮膚交感神経活動が重要な役割を果たす。従来のOCTは10 μm の空間分解能で2次元の断層構

造をイメージする技術であるため、らせん構造をもつ汗腺の3次元構造を正確に捉えることができない。本研究では、OCTをベースとして高速に立体イメージを構築し、これをもとにヒト汗腺ダイナミクスを3次元的に観察することが目的である。本手法はヒト汗腺などの外分泌腺の機能解明における新しいツールになるばかりでなく、交感神経に関わる皮膚疾患の診断に重要な指標を与えることが期待できる。

2. 研究の目的

(1) 本研究課題の目的: ヒト掌の汗腺は直径約40 μm のらせん状の管であり、ある一定量の汗が真皮内の腺細胞から吸い上げられ、吸い上げられた汗が汗腺を通して体表に放出される。発汗を指令する皮膚交感神経活動の伝達速度は $\sim 1\text{m/s}$ であり、これに伴う外分泌腺の動態機能解明には、高速の断層イメージング技術が必要である。これまで我々はタイムドメイン方式OCT (TD-OCT)をベースとして高速OCTを開発し、フレーム間隔3 ~ 5 秒でヒト指汗腺の発汗ダイナミクスを観察できることを実証してきた。本研究では、TD-OCTより10 ~ 100 倍高速の光周波数掃引方式OCT (SS-OCT)およびCCD検出器を用いたエンフェイスOCT (E-OCT)を用いて汗腺の立体イメージを構築し、らせん構造をもつ汗腺のダイナミクスを3次元的に把握することが目的である。本研究を通して皮膚交感神経活動に関わる生理現象を追跡し、個々の汗腺や外分泌腺の動態機能を定量評価する。

(2) 具体的な研究内容:

① 光周波数掃引OCT (SS-OCT)によるマイクロな汗腺機能のダイナミクス観察: 光周波数掃引方式の高速OCT (SS-OCT)を用いて、コマ取り速度100フレーム/秒で500枚のOCTイメージを取得し、空間分解能5 μm のOCT立体イメージを構築する。これを用いて直径約40 μm のらせん状の管である汗腺のダイナミクスを立体的に追跡する。

② MIP-OCTによる複数の汗腺機能のダイナミクス観察: 最大値投影法 (MIP)による擬似立体OCT (MIP-OCT)を用いて、1mm四方に3 ~ 5 本存在する汗腺の擬似立体イメージを構築し、複数の汗腺のダイナミクスを追跡する。実験を通して、発汗量・速度の測定、個々の汗腺の反応

しきい値などを定量的に評価する。

③ 皮膚交感神経活動による汗腺機能の解明と新たな診断法の提案: 刺激・ストレスに対する汗腺の反応速度、個々の汗腺の反応しきい値、汗腺間における神経インパルス伝搬速度の測定、不能動汗腺などの皮膚交感神経活動による汗腺生理機能を定量的に評価する。これをもとに、多汗症の診断や治療効果の評価、交感神経の異常などの新たな診断法を検討する。

3. 研究方法

(1) 全光ファイバタイムドメインOCT (TD-OCT)

を用いたダイナミックOCTによる精神性発汗の

動態追跡: 実験に用いた全光ファイバTD-OCT

の構成を図1に示す。光源は中心光波長1.3 μm 、コヒーレンス長17 μm のスーパーluminescent diode (SLD)で、干渉計の参照光アームと信号光アームには約20mの光ファイバを巻きつけたPZT光ファイバ位相変調器を挿入している。これら二つのPZT変調器をプッシュプル動作して光遅延走査を行う。振幅 $\pm 250\text{V}$ の鋸歯状波電圧を印加したとき、約2mmのイメージング深さが得られ、この印加電圧の繰返し周波数1kHzのとき、イメージデータ取得速度は10フレーム/秒である。精神性発汗の動態追跡では、1秒のフレーム間隔でOCTイメージを連続的に取得した。右手で棒を強く握り(握力負荷)、左手指先における精神性発汗のダイナミックOCTの一例を図2に示す。時刻 $t = 140$ 秒で握力負荷を開始すると、角層内におけるらせん状

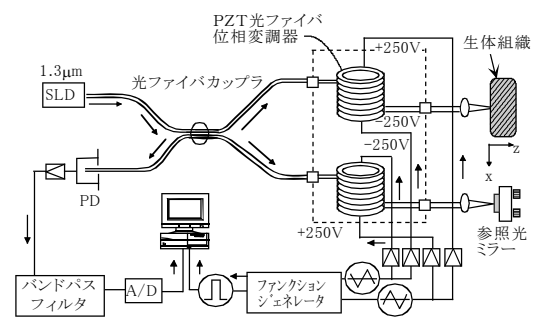


図1 光ファイバTD-OCT

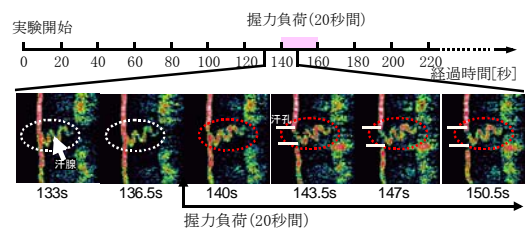


図2 精神性発汗のダイナミックOCT

ダクトが膨張する。OCTイメージ上ではダクトの反射光強度が急激に増加して、発汗が促進されたことが分かる。このダイナミックOCTの結果を解析して、発汗量を定量評価できる。

(2) 光周波数掃引OCT(SS-OCT)を用いた最大強度投影OCT(MIP-OCT)および汗腺の3Dイメージ構築: 実験には、ソーラボ社製の光周波数掃引型OCT(SS-OCT)装置(Thorlabs OCM 1300SS)を用いた。レーザ光源の中心光波長 1.325 μm 、波長掃引幅は 100nmで光軸方向イメージ分解能は 12 μm 、イメージデータ取得速度<50 フレーム/秒で、サンプルへの光照射パワーは 4mWである。このSS-OCTを用いて擬似 3Dイメージ(最大強度投影イメージ(MIP-OCT))を構築し、複数汗腺における精神性発汗ダイナミクスの動態追跡を行った。MIP-OCTの構築方法を図3に示す。ヒト指先端の表面上に座標x-y をとり、深さ方向をzとする。まず、x-z断面内におけるイメージサイズは 1 \times 3mm²でピクセル数は 512 \times 512 であり、y軸に沿って 400 μm に渡って間隔 12.5 μm で 32 枚のBモードOCTを取得する(図3(b))。データ取得時間は 1.4 秒である。32 枚のOCTイメージにおいて、対応するピクセルの中で最大値を選び、MIP-OCTを構成する(図3(c))。これによって角層内における鮮明ならせん状ダクトをイメージングできる。このMIP-OCTをフレーム間隔 1.4 秒で時系列に配置して精神性発汗ダイナミクスを in vivo観察する。MIP-OCTでは、x方向のイメージ分解能を犠牲にすれば、10 本以上の汗

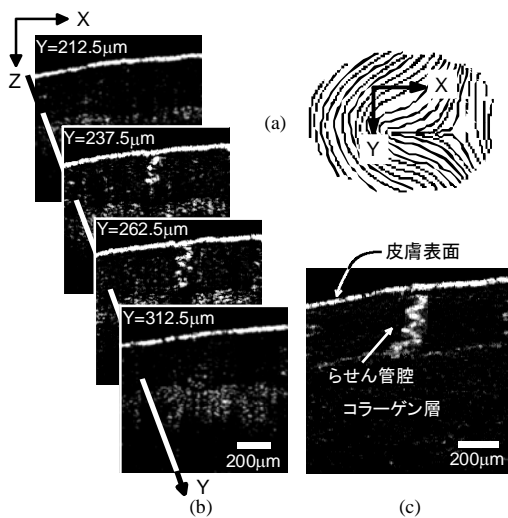


図3 MIP-OCTの構築

腺の発汗ダイナミクスを同時追跡できる。

4. 研究成果

(1)OCT立体イメージによる発汗ダイナミクスの観測: 10秒間で256枚のBモードOCTイメージを取得し、市販のソフト(Amira 4.1.0 Resolve RT. Mercury Computer Syst.)を用いてボリュームレンダリングして、エクリン汗腺の3Dイメージを構築した。精神性発汗の負荷として、右手でボールキャッチをし、その前後における左手指先の汗腺の3Dイメージを比較した。結果を図4に示す。ボールキャッチ前は発汗は起こっておらず、らせん状ダクトは細い(図4(a))。これに対して、ボールキャッチによって発汗が促進されて、汗腺ダクトの直径は2倍以上になり、またダクト先端の皮膚表面が割けて汗孔が開き、汗滴が放出されている様子が鮮明に観察できる(図4(b))。

(2)発汗量の定量評価: 上述のように、発汗が促進されると、OCTイメージでらせん状汗腺ダクトが膨張し、その反射光強度が急激に増加する。したがって、発汗量の定量評価に際しては、対象とする汗腺ダクトの反射光強度を測定すればよい。発汗量の定量評価の手順を説明する。汗腺を特定し、皮膚表面の輝線を除去し、関心領域(ROI)を定めて、その中に含まれるピクセルの強度を積算する。このように、被験者の安静状態を見定めてから物理的または精神的ストレスを与えれば、比較的容易に発汗量を定量評価できる。

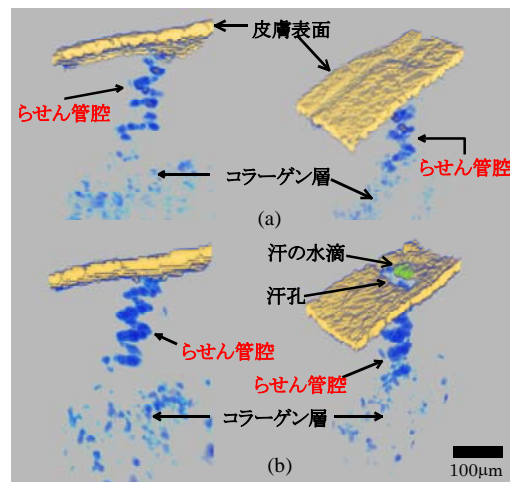


図4 エクリン汗腺の3次元OCTイメージ

(3)MIP-OCTによる複数汗腺の同時動態追跡:
 これまでは高速TD-OCTを用いて、対象とする一本の汗腺の発汗動態を追跡する実験結果について述べてきた。しかし、ヒト指先に密集するエクリン汗腺の各々の発汗量は異なる。我々はMIP-OCTを利用して、指紋の山に沿って分布する5本の汗腺の発汗動態を同時追跡した。結果を図5に示す。音刺激に対して5本の汗腺は全て反応するが、発汗量は各々異なる。このような汗腺の発汗量のばらつきは本質的であり、10本を越える汗腺の同時追跡においても同じような発汗量のばらつきが見られる。

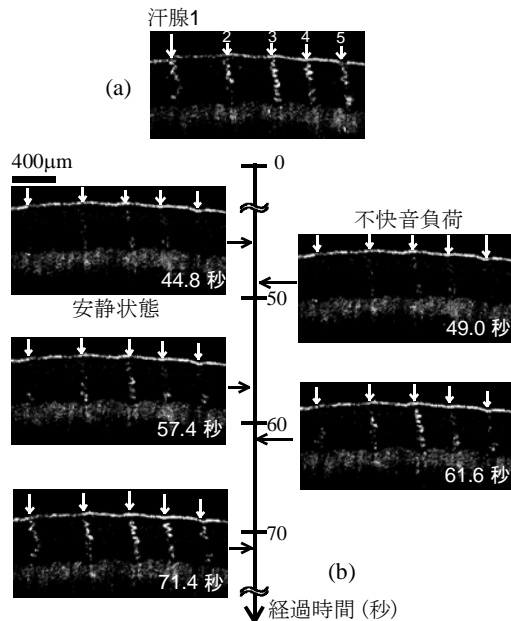


図5 MIP-OCTによる複数汗腺の同時動態追跡

(4)交感神経に支配される皮膚生理機能の新たな知見の蓄積と新たな診断法の提案:
 OCTによる精神性発汗ダイナミクスの解析、およびMIP-OCTによる複数汗腺の発汗動態の同時追跡によって、外部刺激に対する個々の汗腺の発汗量が異なることを明らかにした。この発汗量のばらつきがいかなる生理機能に結びつくかを現在検討中である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計9件)

1. M. Ohmi, M. Tanigawa, A. Yamada, Y. Ueda, M. Haruna, "Dynamic analysis of internal and external mental sweating by optical coherence tomography," J. Biomed. Opt., vol. 14, pp.014026-1to-7(2009).(査読有)
2. M. Ohnishi, D. Takada, M. Ohmi, and M. Haruna, "Dynamic analysis of laser ablation of biological tissue using a real-time OCT," Biomedical Optics Symposium (BiOS2009), Proc. SPIE, vol. 7175, pp. 7175-39-1 to -5 (2009). (査読無)
3. H. Saigusa, Y. Ueda, M. Ohmi, M. Ohnishi, M. Kuwabara, and M. Haruna, "Maximum-

intensity-projection imaging for dynamic analysis of mental sweating by optical coherence tomography," Biomedical Optics Symposium (BiOS2009), Proc. SPIE, vol. 7168, pp. 7168-84-1 to -5 (2009).(査読無)

4. H. Saigusa, Y. Ueda, A. Yamada, M. Ohmi, M. Ohnishi, M. Kuwabara, and M. Haruna, "Maximum-intensity- projection imaging for dynamic analysis of mental sweating by optical coherence tomography," Appl. Phys. Express (APEX), vol. 1, 098001, pp. 098001-1 to -3 (2008).(査読有)
5. M. Kuwabara, T. Fuji, M. Ohmi, and M. Haruna, "Dynamic optical coherence tomography of small arteries and veins of human fingers," Appl. Phys. Express (APEX), vol. 1, 058001, pp. 058001-1 to -3 (2008).(査読有)
6. H. Saigusa, Y. Ueda, A. Yamada, M. Ohmi, and M. Haruna, "Maximum-intensity-projection images for dynamic analysis of mental sweating by optical coherence tomography," 19-th Int'l Conf. Optical Fiber Sensors (OFS-19), Proc. SPIE, vol. 7004, pp. 70040V-1-1 to 70040V-1-5 (2008).(査読有)
7. M. Haruna, M. Ohmi, Y. Ueda, A. Yamada and H. Saigusa, "Dynamic analysis of eccrin sweat glands on human fingertips by optical coherence tomography," Biomedical Optics Symposium (BiOS2008), Proc. SPIE, vol. 6847, pp. 684770-1 to -5 (2008).(査読無)
8. M. Haruna, M. Ohmi, Y. Ueda, T. Fuji, A. Yamada, H. Saigusa, and M. Kuwabara, "Dynamic OCT for physiological functions of micro organs in human fingers," Photonics Asia, Conf. in Health Care and Biomedical Optics, Proc. SPIE, vol. 6826, pp. 682603-1 to -6 (2007).(査読無)
9. 上田悦弘, 近江雅人, 春名正光, 「光コヒーレンストモグラフィを用いたヒト指汗腺の動態観察」、発汗学, vol. 14, no. 1, pp. 2-6 (2007).(査読有)

[学会発表] (計28件)

1. H. Saigusa, et al "Maximum-intensity-projection imaging for dynamic analysis of mental sweating by optical coherence tomography," SPIE Biomedical Optics Symposium (BiOS2009), San Jose, CA, USA, Jan. 2009.
2. 谷川基務, 「OCTによる精神性内部発汗のダイナミック解析」、レーザー学会第29回年次大会、2009年1月11日、徳島大学。
3. M. Haruna, et al, "Dynamic optical coherence tomography of eccrin sweat glands and peripheral vessels," Int'l Conf. Laser Appl. in Life Sciences (LALS 2008), Taipei Int'l Convention Center, Taiwan, Dec. 4 to 6, 2008.
4. 谷川基務, 「OCTによる新たな精神性内部発汗とダイナミック解析」、日本光学会年次学術講演会 OPJ2008、2008年11月5日、つくば国際会議場。
5. 桑原光巨, 「実時間 OCT イメージングを用いた外部刺激に対する小動脈の反応追跡」、日本光学会年次学術講演会

- OPJ2008、2008年11月5日、つくば国際会議場。
6. 谷川基務,「光コヒーレンスとモグラフィによる精神性発汗ダイナミクスの解析」、生体医工学シンポジウム2008、2008年9月19日、大阪大学。
 7. 桑原光巨,「ヒト指小動脈・小静脈の実時間OCTイメージングと機能解析」、生体医工学シンポジウム2008、2008年9月19日、大阪大学。
 8. 春名正光,「光コヒーレンストモグラフィを用いた発汗測定方法」、第16回日本発汗学会総会、2008年9月6日、東京医科歯科大学。
 9. 桑原光巨,「OCTによるヒト指小動脈・小静脈の実時間イメージング」、第47回生体医工学会、2008年5月8日、神戸国際会議場。
 10. H. Saigusa, et al “Maximum-intensity-projection images for dynamic analysis of mental sweating by optical coherence tomography,” 19-th Int’l Conf. Optical Fiber Sensors (OFS-19), Perth, Australia, April 2008.
 11. M. Kuwabara, et al “Dynamic imaging of small arteries and veins of human fingers by optical coherence tomography,” OSA Biomedical Optics Topical Meeting (BIOMED), St. Petersburg, USA, Mar. 2008.
 12. 桑原光巨,「高速 OCT によるヒト指小動脈のインビボ動態観察」、レーザー学会第28回年次大会、2008年1月31日、名古屋国際会議場。
 13. M. Haruna, et al “Dynamic analysis of eccrine sweat glands on human fingertips by optical coherence tomography,” SPIE Biomedical Optics Symposium (BiOS2008), San Jose, CA, USA, Jan. 2008.
 14. 三枝裕之,「MIP-OCTによる精神性発汗の定量解析」、日本光学会年次学術講演会OPJ2007、2007年11月26日、大阪大学。
 15. 山田晃寛,「OCTによる精神性発汗ダイナミクス解析を利用した交感神経の活動評価」、日本光学会年次学術講演会OPJ2007、2007年11月26日、大阪大学。
 16. 桑原光巨,「安静時におけるヒト指小動脈・小静脈のOCT動態観察」、日本光学会年次学術講演会OPJ2007、2007年11月26日、大阪大学。
 17. 春名正光,「OCTによるヒト表皮下生理機能の動態解析」、日本光学会年次学術講演会OPJ2007、2007年11月26日、大阪大学。
 18. M. Haruna, et al “Dynamic OCT for physiological functions of micro organs in human fingers,” Photonics Asia, Conf. in Health Care and Biomedical Optics, Jiuha Grand Convention Center, Beijing, China, Nov. 2007.
 19. A. Yamada, et al “Microscopic analysis of sweating dynamics of a human fingertip by optical coherence tomography,” The 13-th Microoptics Conf. (MOC’07), Takamatsu, Japan, Oct. 2007.
 20. 三枝裕之,「OCTによる精神性発汗の定量解析 II—SS-OCTの利用とMIPイメージの構築—」、第68回応用物理学学術講演会、2007年9月6日、北海道工業大学。
 21. 山田晃寛,「OCTによる精神性発汗の定量解析 I—発汗量の評価と能動汗腺の反応測定—」、第68回応用物理学学術講演会、2007年9月6日、北海道工業大学。
 22. Y. Ueda, et al “Maximum-intensity-projection images of human sweat glands using optical coherence tomography,” The 7-th Pacific Rim Conf. on Lasers & Electro-Optics (CLEO/PR2007), COEX, Seoul, Korea, Aug. 2007.
 23. T. Fuji, et al “Dynamic OCT for physiological function of venules of human fingers,” 7-th Pacific Rim Conf. on Lasers & Electro-Optics (CLEO/PR2007), COEX, Seoul, Korea, Aug. 2007.
 24. 山田晃寛,「OCTを用いた精神性発汗における能動汗腺の反応測定」、第15回日本発汗学会総会、2007年8月24日、埼玉医科大学。
 25. M. Ohmi, et al “Quantitative analysis of mental-stress-induced sweating on a human fingertip by dynamic OCT,” 3-rd Asian and Pacific-Rim Symposium on BioPhotonics (APBP2007), Cairns, Australia, 9 to 11, July, 2007.
 26. M. Ohmi, et al “An approach to high-resolution OCT analyzer for laser ablation of biological tissue,” 3-rd Asian and Pacific-Rim Symposium on BioPhotonics (APBP2007), Cairns, Australia, 9 to 11, July, 2007.
 27. 近江雅人,「OCTによる発汗ダイナミクスの解明」、第39回光波センシング技術研究会、2007年6月12日、アクティビティ浜松。
 28. 近江雅人,「OCTによるヒト指汗腺の動態機能解析へのアプローチ」、第46回日本生体医工学会、2007年4月26日、仙台国際センター。
6. 研究組織
- (1)研究代表者
近江 雅人 (OHMI MASATO)
大阪大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：60273645
 - (2)研究分担者
春名 正光 (HARUNA MASAMITSU)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：20029333