

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401  
研究種目：基盤研究（B）  
研究期間：2009～2011  
課題番号：21300163  
研究課題名（和文） 光コヒーレンストモグラフィによる末梢血管系の動態機能解析と立体イメージ構築  
研究課題名（英文） Dynamic functional analysis and construction of solid image of peripheral vessels by optical coherence tomography  
研究代表者  
近江 雅人（OHMI MASATO）  
大阪大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：60273645

## 研究成果の概要（和文）：

本研究では、光周波数掃引型 OCT を用いて、皮膚末梢血管の動態を追跡して動的な生理機能の解明と構造解析を試みた。具体的には空間分解能  $5\mu\text{m}$ 、50 フレーム/秒以上の高性能 OCT を開発し、ヒト指の小動脈・小静脈、細動脈・細静脈を対象に、ダイナミックな機能を *in vivo* 観測した。とくに細動脈・細静脈の立体イメージの構築ができ、自律神経活動に対する末梢器官の反応を OCT と LDF を対比させて同時計測することができた。

## 研究成果の概要（英文）：

In this study, it is demonstrated that dynamic observation and analysis of peripheral vessels underneath skin surface by sweat-source optical coherence tomography. In the experiment, we developed OCT system which has the high image resolution of  $5\mu\text{m}$  with the high image acquisition rate of 50 frames /s. *In vivo* observation for dynamic functional analysis not only small arteries and veins of human fingers but also arteriole and venule were demonstrated. In particular, we developed the solid image of the arteriole and the venule by the 3-dimensional OCT images. Furthermore, simultaneous measurement of dynamics of the physiological function of peripheral vessels for the activity of the autonomic nervous system were demonstrated.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	9,200,000	2,760,000	11,960,000
2010 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

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・生体材料学

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) は生体表皮下 1~2mm の組織構造をおよそ 10 $\mu$ m の分解能でイメージングできる技術であり、既に眼科の網膜診断に利用されていることは良く知られている。しかし、OCT のポテンシャルはこのような臨床診断応用にとどまらない。我々は OCT の高速性、高分解能性を追求する中で、最近、交感神経に支配される表皮直下にある微小器官 (汗腺や末梢血管) のダイナミックな生理機能を OCT によって鮮明に観察・追跡できることを提案・実証した。とくに、心拍に同期して脈動する直径約 1mm の小動脈の実時間 OCT イメージングや上腕圧迫/解放に反応する小静脈の動態観測に成功した。これらの結果をもとに、ヒト末梢血管系の構造および機能解析を行い、血圧・体温調節における末梢血管系の作用機序を明らかにすることが重要である。これによって、血管の老化を早期に予測し、高血圧症や動脈硬化症に適切に対処できることが期待される。

## 2. 研究の目的

末梢血管系は常時全血液量の約 20% を循環し、血圧や体温調節において重要な役割を果たすことが知られている。しかしながら、生理学のテキストにも、モデル的な末梢血管網が示されているにすぎず、血圧や体温調節に関わる小動脈、細動脈の動態機能を *in vivo* で観察する手法および実際のヒト表皮直下の末梢血管網はこれまで全く報告されていない。これに対して、過去 4 年に渡る基盤研究を通じて、我々は光周波数掃引型 OCT (SS-OCT) を用いて、表皮下 2~3mm の深さに分布する小動脈・小静脈のダイナミックな生理機能を *in vivo* 追跡できることを実証した。さらに、SS-OCT の高速化・高分解能化を行い、血管径 30~100 $\mu$ m の細動脈・細静脈の *in vivo* 観察と動態機能解明が行える見通しを得ている。

本研究では、空間分解能 < 5 $\mu$ m、フレームレート > 50frs/秒の高性能 OCT を開発し、血管径が 1mm に及ぶ小動脈・小静脈、血管

径 < 100 $\mu$ m の細動脈・細静脈および動静脈吻合 (AVA) を対象に、個々のダイナミックな機能を *in vivo* 観測・追跡して解析する。これを用いて、ヒト末梢血管系の立体イメージをミクロンオーダーで構築して、血圧調節・体温調節に関わる血管系の基本的な機能を可視化し、血管の老化を早期に予測することを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) 高性能 SS-OCT の開発

血管径 30~300 $\mu$ m の細動脈・細静脈を含む末梢血管系をミクロンオーダーの空間分解能でイメージングするために、新たに中心光波長 1.3 $\mu$ m、波長掃引幅 > 50nm、掃引周波数 > 50kHz の光源を購入し、これを現有の SS-OCT に組み入れて、空間分解能 < 5 $\mu$ m、フレームレート > 50frms/秒を実現する。

### (2) 外部刺激に対する小動脈・小静脈の反応の可視化

小動脈はヒト血管系の中で『弾性動脈』と『筋型動脈』の二つの機能を合わせ持つ唯一の血管である。心臓からの血液拍出量の規則的な変化 (心拍) に対応して、内膜・外膜の厚さわずか 10 $\mu$ m の弾性繊維板が伸縮して、血管内腔が収縮・拡張を繰り返す。これは大動脈と同様に『弾性動脈』としての小動脈の機能である。本研究では、外部刺激に対する『筋型動脈』としての小動脈の機能を *in vivo* 観察・分析する。

### (3) 細動脈・細静脈のイメージング

細動脈の血管壁は内膜・中膜・外膜に分かれ、中膜が 3 層程度の平滑筋で構成される『筋型動脈』で、その収縮・拡張は完全に交感神経の支配による。

中心光波長 0.9 $\mu$ m、イメージ分解能 6 $\mu$ m の現有のスペクトルドメイン OCT (SD-OCT) を用いて、ヒト指関節部および爪根部において、その血管壁の厚さから両者の識別を試みる。

次に、直径 > 100 $\mu$ m の細動脈を選び、音刺激に対してその外径 2r がどの程度変化するかを測定する。この結果と LDV によるマクロな末梢血流変化を対比し、テキストに

記載されている血流制御の  $r^4$  則の妥当性を検討する。さらに、血管と周囲組織の光吸収の差を利用して OCT イメージのしきい値処理を行い、立体的な血管網の構造を抽出する。これにより、細動脈・細静脈・小動脈・小静脈の 3-D 血管網の抽出を行う。

#### (4) 血管の老化予測

小型レーザドップラ血流速度計 (LDV) を用いて、音刺激または握力負荷に対して末梢血流の一時的な減少を確認する。これを用いて、血流量の減少率は年齢と共に低下することを確認する。このような LDV の測定では主に細動脈・細静脈の末梢血流量が測定される。したがって、OCT を用いて、若年・壮年・老年層を対象に、刺激に対する細動脈の収縮を観測することによって、上記の LDV による血管老化予測の正当性を証明する。さらに、OCT による小動脈のイメージング測定を対比し、老化予測の指標およびその基礎データを蓄積する。

### 4. 研究成果

#### (1) 細動脈・細静脈のイメージング

当研究室では、光周波数掃引方式 OCT (SS-OCT)、およびスペクトルドメイン方式 OCT (SD-OCT) が整備されており、これを用いて発汗や末梢血管の動態観察を試みている。SS-OCT では中心波長 1310nm、光軸方向の分解能は 12mm である。一方、SD-OCT では、中心光波長 0.9 $\mu$ m、光軸方向の分解能 6 $\mu$ m である。我々は SD-OCT を用いて、ヒト指関節部および爪根部において、細動脈・細静脈のイメージングを試みた。測定部位は、左手薬指の爪蓋付近である(図 1)。得られた OCT イメージを図 2 に示す。被験者は 24 歳男性、イメージサイズは 2 $\times$ 1mm<sup>2</sup>、ピクセルサイズは 4 $\times$ 3 $\mu$ m<sup>2</sup>

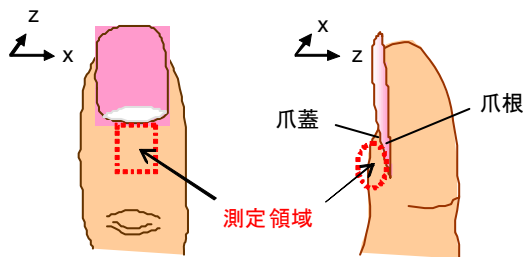


図1 測定部位

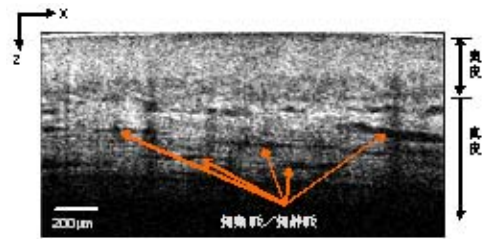


図 2 細動脈/細静脈のインビボ OCT

である。表皮直下の真皮中に細動脈・細静脈が黒い陰影として多数イメージングされている。

#### (2) 末梢血管系の立体イメージ構築

インフォーカス OCT を取得し、これらの OCT をボリュームレンダリングして、爪根部における末梢血管系の *in vivo* 立体イメージを構築した。実験では、爪根部の OCT イメージを 10 $\mu$ m 間隔で 75 枚取得し、3D イメージを構築した。得られたイメージを図 3 に示す。3D イメージサイズは、2 $\times$ 0.75 $\times$ 0.12mm である。z は、皮膚表面からの深さであり、その深さ以下の血管網を表示している。黄緑色に投影され、網目のように見えているのが細動脈・細静脈である。この 3D イメージから、血管の走行を 3 次元的に把握することができた。

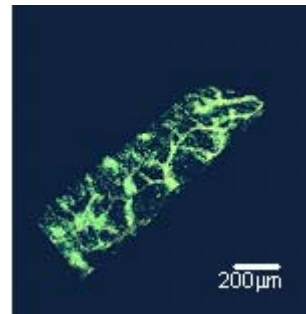


図 3 細動脈/細静脈の 3D イメージ

#### (3) 刺激に対する小動脈の反応の可視化

図 4 に音刺激時における小動脈の時系列 OCT を 5 秒ごとに示す。イメージは全て、脈動の拡張期である。被験者は 24 歳男性、イメージサイズは 2 $\times$ 2mm、ピクセル数は 340 $\times$ 340 である。安静状態を確認後、音刺激として、音量 90dB、持続時間 0.5 秒間の不快音を被験者に与える。数秒後に小動脈の収縮が始まり、その後徐々に元の状態に戻っ

ていく様子が確認できる。この収縮反応を詳細に評価するために、25 フレーム/秒で取得した全てのイメージにおいて、中膜厚を測定した。結果を図 5 の赤のグラフに示す。このグラフで、中膜厚の増加は小動脈の収縮を示している。音刺激を与えて 3 秒後から中膜厚の増加が始まり、刺激後およそ 12 秒で収縮が最大に達し、その後 30~40 秒で元の厚さに戻るのわかる。この中膜厚の変化と断面積の変化との関係を見るために、内腔の断面積を測定した (青のグラフ)。以上のことから、中膜厚の変化より小動脈の収縮および拡張反応を評価できることが実証された。

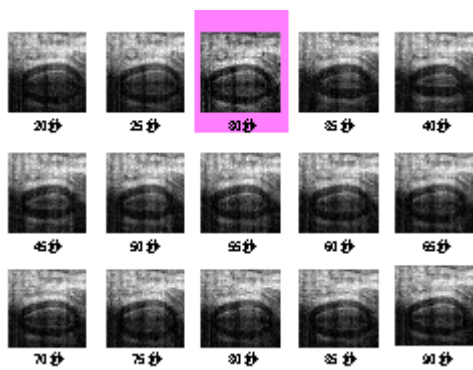


図 4 音刺激における小動脈の時系列 OCT

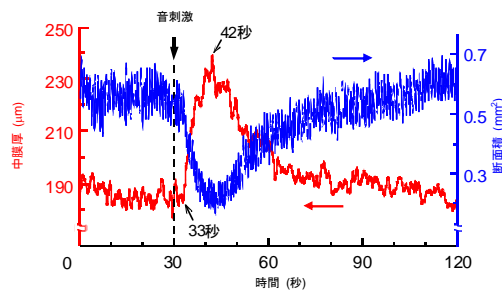


図 5 音刺激に対する中膜厚と断面積の変化

#### (4) 刺激に対する血流と心拍の同時計測

末梢血管系の刺激に対する反応動態は自律神経活動を鮮明に反映する。そこで、外部刺激に対する末梢血管系の反応、および心拍の R-R 間隔測定による交感神経/副交感神経活動との同時検出を試みた。実験では、持続的なストレスを負荷できるクレペリンテストを行った。安静状態を 3 分間保った後、12 分間のテストを行い、テスト終了後 5 分間まで測定を行った。図 6 に被験者 (42 歳男性)

に対する心拍の R-R 間隔測定、OCT による中膜厚測定、LDF の測定結果を示す。クレペリンテスト中において LF/HF の交感神経活動が優位になり、HF の副交感神経活動が減少した。テスト中に OCT による小動脈の中膜厚はテスト開始により厚くなる結果が得られた。LDF による末梢血流量はテスト中に低下している。このように、自律神経活動に対する末梢器官の動的な反応を OCT と LDF とを対応させて同時計測することができた。

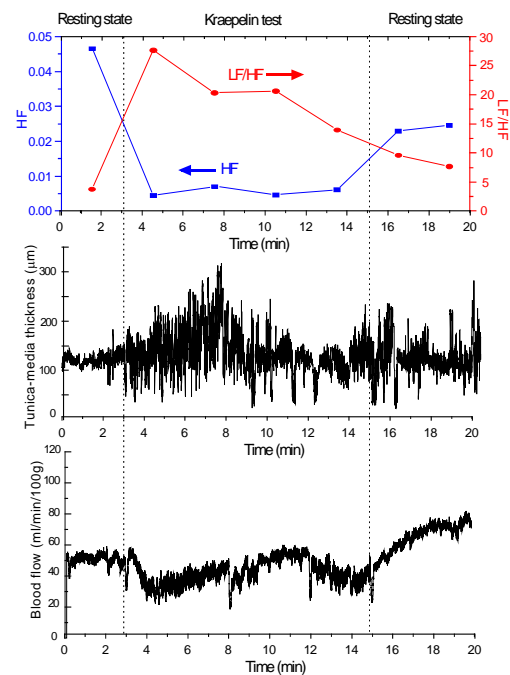


図 6 クレペリンテストにおける心拍変動の周波数解析 (HF, LF/HF) と OCT による中膜厚変化、および LDF による血流量の同時測定結果 (被験者: 42 歳男性)

#### (5) 血管の老化予測

小動脈を対象に、年齢、性差別に脈動における血管内径の変化、および音刺激に対する中膜厚の変化を測定した。さらに、OCT によるミクロな観察と上述の LDF を用いて外部刺激に対する反応を検討した。

さらに、小動脈を対象に、年齢、性差別に脈動における血管内径の変化、および音刺激に対する中膜厚の変化を測定した。とくに、超音波による血管内皮機能検査法と本手法を比較検討し、小動脈の中膜厚の変化と超音波による容積脈波は相関関係にあることを検討しており、良好な結果が得られている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

1. Y. Okabe, Y. Sasaki, M. Ueno, T. Sakamoto, S. Toyoda, S. Yagi, K. Naganuma, K. Fujiura, Y. Sakai, J. Kobayashi, K. Omiya, M. Ohmi, M. Haruna: “200 kHz swept light source equipped with KTN deflector for optical coherence tomography”, Electron. Lett. Vol. 48, Issue 4, pp. 201-202 (2012.2). DOI:10.1049/el.2011.4057 (査読有)
2. S. Yagi, K. Naganuma, T. Imai, Y. Shibata, J. Miyazu, M. Ueno, Y. Okabe, Y. Sasaki, K. Fujiura, M. Sasaura, K. Kato, M. Ohmi, M. Haruna: “Improvement of coherence length in a 200-kHz swept light source equipped with a KTN deflector”, SPIE Photonics West BiOS 2012, 8213-110 (2012.1). <http://spie.org/x4304.xml> (査読無)
3. M. Ohmi, D. Takada, Y. Wada and M. Haruna: “Dynamic analysis of mental sweating and peripheral vessels for the activity of the autonomic nervous system by optical coherence tomography”, SPIE Photonics West BiOS 2012, 8213-121 (2012.1). <http://spie.org/x4304.xml> (査読無)
4. M. Ohmi, M. Tanigawa, A. Yamada, Y. Ueda, M. Haruna: “Dynamic analysis for mental sweating of a group of sweat glands on a human fingertip by optical coherence tomography”, Skin Res. and Technol., vol. 17, pp. 1-6 (2011.11). DOI:10.1111/j.1600-0846.2011.00580.x (査読有)
5. M. Ohmi, M. Tanigawa, Y. Wada and M. Haruna: “Dynamic analysis for mental sweating of a group of eccrin sweat glands on a human fingertip by optical coherence tomography”, Proc. SPIE, vol. 7753, 775371-1 to 775371-4 (2011.5). <http://spie.org/x4304.xml> (査読有)
6. M. Kuwabara, N. Takahashi, D. Takada, M. Ohmi, M. Haruna: “Dynamic analysis of a small artery of a human finger by optical coherence tomography”, Proc. SPIE, vol. 7889, 78892Z-1 to -5 (2011.1). <http://spie.org/x4304.xml> (査読無)
7. M. Ohmi, M. Ohnishi, D. Takada, M. Haruna: “Dynamic analysis of laser ablation of biological tissue using a real-time optical coherence tomography”, Measurement and Science Technology, vol. 21, pp.094030-1 to -7 (2010.9). DOI:10.1088/0957-0233/21/9/094030 (査読有)
8. 近江雅人, 谷川基務、三枝裕之、春名正光: 「OCT を用いた音刺激に対する内部発汗と末梢血流反応の同時検出」、発汗学、vol.

17, no. 2, pp. 56-58 (2010.4). <http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-lseiri/jspr/journal/ijpr/index.html>

(査読有)

9. M. Ohmi, M. Tanigawa, H. Saigusa, A. Yamada, Y. Ueda and M. Haruna: “Dynamic analysis of mental sweating by optical coherence tomography”, Proc. SPIE, vol. 7554-94, 7554-1 to 7554-6 (2010.1). <http://spie.org/x4304.xml> (査読無)
10. 谷川基務、三枝裕之、近江雅人、春名正光: 「OCT を用いた複数汗腺における精神性発汗ダイナミクスの同時追跡」、発汗学、vol. 17, no. 1, pp. 24-26 (2010.1). <http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-lseiri/jspr/journal/ijpr/index.html> (査読有)

[学会発表] (計 25 件)

1. 近江雅人、和田裕貴、松田絵美 「OCT を用いた外部刺激に対する精神性発汗の定量評価」、レーザー学会学術講演会第 32 回年次大会、2012 年 1 月 31 日、TKP 仙台カンファレンスセンター
2. 和田裕貴、松田絵美、近江雅人、「OCT を用いた外部刺激に対する精神性発汗ダイナミクスの解析」、日本光学会年次学術講演会 OPJ2011、2011 年 11 月 30 日、阪大コンベンションセンター
3. M. Ohmi: “Dynamic analysis of mental sweating on a human fingertip by optical coherence tomography” The first Asian-Pacific Rim Symposium on Optical Coherence Tomography (APSOCT 2011), National Taiwan Univ., Taipei, Taiwan, Nov. 10, 2011.
4. 和田裕貴、松田絵美、近江雅人、「OCT を用いた外部刺激に対する精神性発汗の動態解析と定量評価」、生体医工学会シンポジウム 2011、2011 年 9 月 16 日、長野ビッグハット
5. 近江雅人、高田太輔、大北雅則、和田裕貴、春名正光、「OCT による自律神経機能に対する精神性発汗と末梢血流反応の動態解析」第 50 回日本生体医工学会大会、2011 年 4 月 29 日、東京電機大学
6. 高田太輔、和田裕貴、谷川基務、近江雅人、宮田隆弘、松村吉浩、春名正光、「OCT による自律神経活動に対するヒト皮下生理機能の動的解析」、レーザー学会学術講演会第 31 回年次大会、2011 年 1 月 9 日、電気通信大学
7. 高田太輔、和田裕貴、谷川基務、近江雅人、宮田隆弘、松村吉浩、春名正光、「OCT による自律神経活動に対する皮下生理機能の動態解析」、日本光学会年次学術講演会 OPJ2010、2010 年 11 月 8 日、中央大学駿河台記念館
8. 和田裕貴、谷川基務、近江雅人、春名正光 「OCT による音刺激に対する精神性発汗

- の動態解析」、日本光学会年次学術講演会 OPJ2010、2010年11月8日、中央大学駿河台記念館
9. 近江雅人、高田太輔、和田裕貴、谷川基務、宮田隆弘、松村吉浩、春名正光、「OCTによる皮下生理機能の動的解析—外部刺激に対する発汗、血流、心拍の同時計測—」、生体医工学シンポジウム2010、2010年9月10日、北海道大学情報科学研究科
  10. 近江雅人、谷川基務、高田太輔、和田裕貴、春名正光、「OCTを用いた音刺激に対する内部発汗と末梢血流反応の同時検出」、第18回日本発汗学会総会、2010年8月27日、千里ライフサイエンスセンター
  11. 和田裕貴、谷川基務、近江雅人、春名正光「OCTを用いた精神性発汗の動態解析—音圧レベルに対する発汗量の変化—」、第18回日本発汗学会総会、2010年8月27日、千里ライフサイエンスセンター
  12. 和田裕貴、谷川基務、近江雅人、春名正光「OCTを用いた複数汗腺の音刺激に対する精神性発汗ダイナミクスの解析」、第49回日本生体医工学会大会、2010年6月25日、大阪国際会議センター
  13. 高田太輔、玉木学爾、近江雅人、春名正光「OCTとLDFによる外部刺激に対する末梢血管系の動態追跡」、第49回日本生体医工学会大会、2010年6月25日、大阪国際会議センター
  14. 近江雅人、谷川基務、玉木学爾、高田太輔、和田裕貴、春名正光、「光コヒーレンストモグラフィによる精神性発汗および末梢血管系の動態追跡」、第49回日本生体医工学会大会、2010年6月25日、大阪国際会議センター
  15. 谷川基務、三枝裕之、和田裕貴、近江雅人、春名正光、「OCTによる複数汗腺における精神性発汗ダイナミクスの同時追跡と定量解析」、レーザー学会第30回年次大会、2010年2月2日、千里ライフサイエンスセンター
  16. 近江雅人、春名正光、「光コヒーレンストモグラフィの現状と進展」、日本機械学会第22回「イノベーション」講演会、オガナイズドセッション、2010年1月10日、岡山大学
  17. 近江雅人、谷川基務、春名正光、「OCTによる精神性発汗ダイナミクスの解析」、日本光学会OPJ2009、2009年11月25日、朱鷺メッセ
  18. 谷川基務、三枝裕之、近江雅人、春名正光、「OCTによる精神性発汗ダイナミクスの解析—複数汗腺の反応同時測定—」、日本光学会OPJ2009、2009年11月24日、朱鷺メッセ
  19. 玉木学爾、桑原光巨、谷川基務、近江雅人、嶋田純一、春名正光、「OCTとLDVを用いた末梢血管系の動態追跡」、日本光学会OPJ2009、2009年11月24日、朱鷺メッセ
  20. 谷川基務、三枝裕之、近江雅人、春名正光、「OCTによる複数汗腺の精神性発汗ダイナミクスの同時追跡」、生体医工学シンポジウム2009、2009年9月19日、千葉大学
  21. 桑原光巨、谷川基務、玉木学爾、近江雅人、嶋田純一、春名正光、「光グローブによる末梢血管系の外部刺激に対する反応動態追跡」、生体医工学シンポジウム2009、2009年9月19日、千葉大学
  22. 近江雅人、谷川基務、春名正光、玉田康彦、「OCTを用いた塩化アルミニウム塗布におけるエクリン汗腺の形状変化の観察」、第17回日本発汗学会総会、2009年9月4日、福岡ガーデンパレス
  23. 谷川基務、三枝裕之、近江雅人、春名正光、「OCTを用いた複数汗腺における精神性発汗ダイナミクスの同時追跡」、第17回日本発汗学会総会、2009年9月4日、福岡ガーデンパレス
  24. M. Haruna and M. Ohmi: “Dynamic optical coherence tomography of skin physiology,” The 8-th Pacific Rim Conf. on Lasers & Electro-Optics (CLEO/PR2009), Shanghai, China, Aug. 29, 2009. 8.
  25. M. Tanigawa, A. Yamada, Y. Ueda, M. Ohmi and M. Haruna: “Dynamic analysis of internal mental sweating by optical coherence tomography,” 4-th Asian and Pacific-Rim Symposium on BioPhotonics (APBP2009), Jeju Island, Korea, May 27, 2009.
- 〔図書〕(計2件)
1. M. Ohmi and M. Haruna: “Dynamic analysis of laser ablation of biological tissue by optical coherence tomography”, “Laser Pulses/Book 2/Book 1”, ISBN:978-953-307-1413-8, INTEC Open Access Publisher (2011.11).
  2. 栗津邦男監修、近江雅人: 『次世代光医療—レーザー技術の臨床への橋渡し—』、第18章 光イメージング・OCT」、pp.193-203、シーエムシー出版(2010年11月)
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・教授  
研究者番号: 60273645
  - (2) 研究分担者  
春名 正光 (HARUNA MASAMITSU)  
大阪大学・産学連携本部・特任教授  
研究者番号: 20029333
- 中谷 敏 (NAKATANI SATOSHI)  
大阪大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 80393221
- 平田 雅之 (HIRATA MASAYUKI)  
大阪大学・大学院医学系研究科・特任准教授  
研究者番号: 30372626