

令和 6 年 4 月 8 日現在

機関番号：25503

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K03951

研究課題名（和文）光コヒーレンストモグラフィーを用いた速度場のマイクロ断層計測法の開発

研究課題名（英文）Development of micro-tomographic measurement method for velocity field using optical coherence tomography

研究代表者

中道 友（Nakamichi, Yu）

山陽小野田市立山口東京理科大学・工学部・助教

研究者番号：70586164

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、光コヒーレンストモグラフィー（OCT）を用いた、生体組織（血液）や工業材料の速度場を3次元マイクロ計測するDROCV法の開発を目的とし、DROCV計測システムの構築、生体組織および工業材料を用いた検証実験を行った。OCT、ドップラーOCT、OCTアンギオグラフィーを同時に実施可能な計測システムを構築し、これらのデータと教師あり機械学習によって得る回帰モデルにより速度場を推定するDROCVアルゴリズムを開発した。開発したDROCVを生体組織、工業材料に適用することによって、両者の内部の速度場（速度分布、角度分布）を定量的に検出可能であることを実験的に証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発したDROCVにより、生体組織、工業材料の速度場の3次元マイクロ計測が可能となった。医療分野において、OCT、OCTアンギオグラフィー、ドップラーOCTを用いた毛細血管網、血流速の診断が行われているが、DROCVにより血管網と血管の角度に寄らない血流速の検出が可能となるため、早期病変検出や診断精度の向上に寄与できると考える。工業分野においては、MEMSやナノテクなどの台頭により高まっている工業材料のマイクロ力学特性を計測するニーズに対し、材料の振動特性計測やマイクロ非破壊検査へ応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：This research aimed to develop a micro-tomographic measurement method to detect velocity fields in biomedical tissues and industrial materials using optical coherence tomography (OCT), which is termed DROCV. I built a DROCV measurement system that can record OCT, Doppler OCT, and OCT angiography data simultaneously and developed a DROCV algorithm that estimates velocity fields using regression models obtained by supervised machine learning. Validation experiments using biomedical tissues and industrial materials were performed and showed that DROCV can detect both velocity fields (velocity and angle maps) quantitatively.

研究分野：医工学，光計測

キーワード：光コヒーレンストモグラフィー（OCT） ドップラーOCT OCTアンギオグラフィー 機械学習 速度場
流れ場 生体診断 非破壊検査

1. 研究開始当初の背景

光コヒーレンストモグラフィ（Optical Coherence Tomography ; OCT）は近赤外広帯域光の低コヒーレンス干渉を利用した断層画像法であり、測定対象の3次元構造を約10 μmの高空間分解能で可視化することができる。OCTは網膜の構造診断や動脈硬化診断といった医療画像診断に主に利用されており^(1,2)、最近では工業材料・製品の検査などにも利用が期待されている⁽³⁾。また、OCTで対象の構造情報を検出するだけでなく、OCT画像から組織内の血流速を計測する手法（ドップラーOCT）や、組織の力学特性などを検出する手法など、“機能イメージング”に関する研究も盛んに行われている^(4,5,6)。特に、前者のドップラーOCTは1997年ごろから研究が進められ今日では製品化・臨床応用に至っており、近年ではドップラーOCTを応用した生体組織・工業材料の力学・振動特性の計測も試みられている^(7,8)。しかし、ドップラーOCTは計測対象の動きに伴う光波のドップラー変調を検出するため、光を照射した方向（光軸方向）の速度しか定量できない。このため、ドップラーOCTによる力学・振動特性計測もともに限られた次元（光軸方向）の情報しか得ることができず、生体組織、工業材料の力学・振動特性を検討するには不十分であるといった課題がある。

2. 研究の目的

近年開発されたOCTによる機能イメージングの1つに、OCT angiography (OCTA)⁽⁹⁾という、網膜などの組織の血管網を3次元可視化する手法がある。OCTAは、OCT信号の瞬時的なばらつきをDecorrelation係数として定量することにより流動物体（組織においては血液内の赤血球）を同定できるが、最近の研究⁽⁹⁾および報告者のこれまで研究において、このDecorrelation係数が流動方向に非依存な流動物体の速度に相関を有することが分かった。本研究では、このOCTAとドップラーOCTを併用することで、対象内の速度場を検出する新規手法“Direction-Resolved Optical Coherence Velocimetry (DROCV)”の開発を目的とした。

3. 研究の方法

本研究で提案するDROCV法は、動きを持つ対象の速度場、即ち速度ベクトルの断層分布を検出するため、生体組織内の血流計測はもちろん、速度ベクトルの時間変化を計測することで生体組織・工業材料の振動特性の計測も可能である。そこで本研究では、(1) DROCVアルゴリズムの開発および高速OCT計測システムの構築を行い、(2) 模擬生体組織（模擬血流）の血流計測実験、In vivo 血流計測実験と(3) 工業材料・製品の振動特性計測実験を行うことで、提案手法の妥当性および生体計測・材料計測の両者に対する有用性を検討することとした。

4. 研究成果

(1) DROCVアルゴリズムの開発および高速OCT計測システムの構築

本研究で提案するDROCVは、Multi-timescale OCTAという異なる複数の時間間隔でOCTA信号を算出する手法と、光軸方向の速度成分を検出するドップラーOCTを併用する。Multi-timescale OCTAには、下式で示すMulti-timescale SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography)⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾という手法を用いた。なお、数式中の記号に関しては、報告書末尾の記号一覧に記載している。

$$D(\mathbf{x}, \Delta t) = 1 - \frac{2}{L(M - \Delta t / \tau)} \sum_{m=1}^{M - \Delta t / \tau} \sum_{l=1}^L \frac{A_m^l(\mathbf{x}) \cdot A_{m + \Delta t / \tau}^l(\mathbf{x})}{A_m^l(\mathbf{x})^2 + A_{m + \Delta t / \tau}^l(\mathbf{x})^2} \quad (1)$$

また、ドップラーOCTで得られる光軸方向の速度成分は下式で与えられる。

$$v_z(\mathbf{x}) = v(\mathbf{x}) \cos \alpha(\mathbf{x}) = \frac{4\pi n_s \tau}{\lambda_c} \Delta \rho(\mathbf{x}) \quad (2)$$

$$\Delta \rho(\mathbf{x}) = \tan^{-1} \left\{ \frac{\text{Im}(F_i(\mathbf{x}) \cdot F_{i+1}^*(\mathbf{x}))}{\text{Re}(F_i(\mathbf{x}) \cdot F_{i+1}^*(\mathbf{x}))} \right\} \quad (3)$$

ここで、OCTA信号 D と速度 v が線型である場合、対象の速度 v と角度 θ ($\theta = 90^\circ - \alpha$)は解析的に簡単に求めることができる。しかしながら、Multi-timescale OCTAの信号特性を詳細に調査したところ、OCTA信号は速度と非線形的な関係を持ち、またOCT信号強度 I とも非線形的な関係を持つことが明らかとなった⁽¹⁰⁾。このため、本研究ではOCT信号強度 I 、Multi-timescale OCTA信号 $D(\Delta t)$ 、ドップラーOCTで得る位相差 $\Delta \rho$ から、機械学習によって速度 v 、角度 θ を推定する回帰モデル f_v 、 f_θ をそれぞれ求めることとした。モデル f_v 、 f_θ の学習のため、OCT信号強度、

速度、角度の異なる複数条件にて教師データの取得実験を行った。取得した教師データから、Matlab R2022b の回帰学習器 (Statistics and Machine Learning Toolbox, MathWorks) を用いて異なる 31 のモデルを学習し、テストデータにおける速度、角度の最小二乗誤差が最も小さなモデルをそれぞれ使用することとした。

DROCV アルゴリズムの開発と並行して、(2) の In vivo 血流計測実験のための高 SN 血管検出手法の開発も行った。これは Multi-timescale OCTA では式(1)の Δt を小さくするため、血管組織と非血管組織の OCTA 信号 D のコントラストが低下するためである。本研究では高 SN な Multi-timescale OCTA を実現するため、Decorrelation 係数 D を OCTA 信号として用いるのではなく、下式の D の Δt に対する傾き G を OCTA 信号として用いることを提案した。

$$G(\mathbf{x}) = \frac{\partial D(\mathbf{x}, \Delta t)}{\partial \Delta t} \quad (4)$$

従来の Multi-timescale OCTA と提案手法の SN を比較した例を図 1 に示す。計測対象にはヒト手のひらの母指球を用いた。なお、本研究の実験は全て山陽小野田市立山口東京理科大学の人を対象とする生命科学・医学系研究に係る倫理審査の承認を受け行っている (承認番号 22003 号)。図 1(c) の血管パターンより、従来の Multi-timescale OCTA および提案手法ともに真皮浅層と真皮深層の異なる血管パターンを検出できているが、従来法に比べ提案手法の SN が高いことが定性的に確認できる。試料を用いた定量的な SN の評価も別途行っており、開発した手法が図 1(c) の従来法に比べ 2~3 倍高い SN で血管を検出できることを示している⁽¹¹⁾。

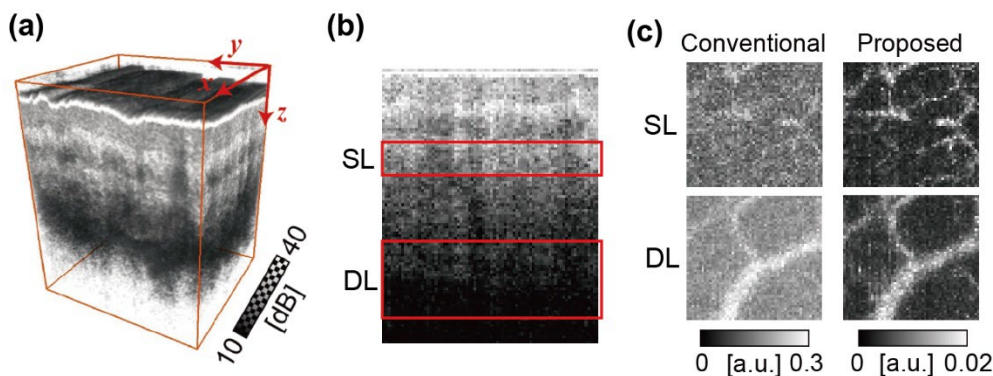


Fig. 1 提案した高 SN 血管検出手法の適用例. (a) 母指球の 3 次元 OCT 断層像. (b) 母指球の 2 次元 OCT 断層像. 赤く囲まれた部分 (SL : 浅層, DL : 深層) でそれぞれ血管パターンを検出した. (c) 従来の Multi-timescale OCTA (左) と提案手法 (右) の血管パターンの比較.

上述した事項および(2) (3)の実験と並行して、高速 OCT 計測システムの構築を行った。これは式(1) (2)に示す τ の小さな OCT システムを構築することを意味し、OCT 計測が高速化することによって、DROCV で推定する速度・角度の精度を向上させることができると考えたためである。図 2 に構築した高速スペクトラルドメイン OCT を示す。1 つの深さ方向 OCT 信号の計測レート (τ の逆数) は 145 kHz であり、本研究でこれまで用いてきた OCT システム (IV-2000, Santec) の約 7 倍の高速化に成功した。実験と並行して OCT システムの構築を行ったため、図 2 のシステムを用いた(2) (3)の実験は未だ実施できていないが、今後は構築した高速 OCT 計測システムを用いて DROCV 計測を行い、流速および角度の推定精度の向上を図る。

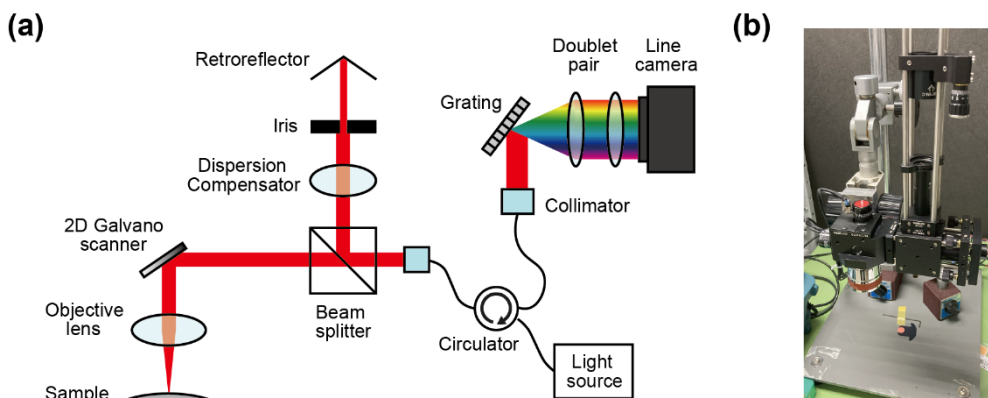


Fig. 2 高速スペクトラルドメイン OCT システム. (a) 干渉計概略. (b) 実機の写真.

(2) 模擬生体組織（模擬血流）の血流計測実験と In vivo 血流計測実験

模擬生体組織の血流計測実験では、計測対象として表面を平らに加工したシリコンチューブに、ヒト全血（Blood A Type, Each EDTA-2K, Human、コスモ・バイオ）を送液したものを使用した。平均速度（平均流速）8.3, 16.6 mm/s, 角度 $\pm 25^\circ$ の4条件にてDROCV計測を行った結果を図3に示す。結果より、速度分布においては平均流速8.3 mm/sの分布に比べ、平均流速16.6 mm/sの分布の流速が大きいことが確認できる。また、それぞれの条件における流路中央の流速は平均流速を考慮すると妥当な値であり、分布も非ニュートン流体である血液の特徴⁽¹²⁾を示している。角度分布においても、速度に寄らず設定した角度である $\pm 25^\circ$ 程度の値を示しており、DROCVによって妥当な速度分布および角度分布の結果を得たと言える。

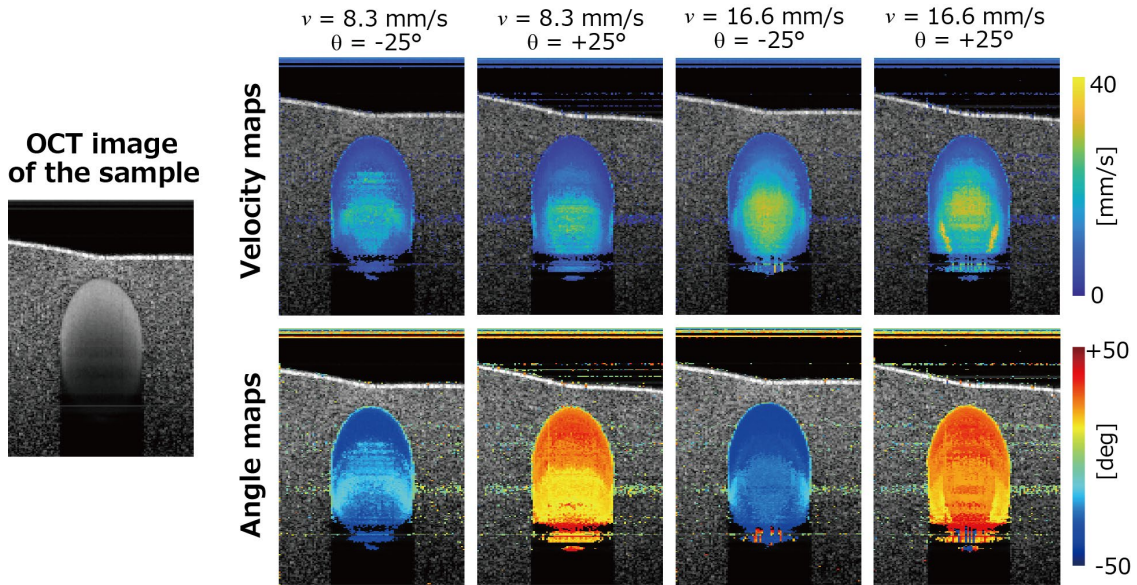


Fig. 3 模擬生体組織の血流計測実験結果. 左側に試料のOCT断層像, 右側に各条件における速度分布, 角度分布を示している. 画像サイズは1.45×2.00 mm.

In vivo 血流計測実験では、ヒト手のひらの母指球を計測対象とし、DROCVにより毛細血管の速度分布, 角度分布を計測した。母指球の3次元OCT断層像と、真皮の深層において算出した血液の流速分布および角度分布を図4に示す。流速分布を見ると、血管壁付近から血管中央にかけて徐々に流速が大きくなる様子を確認でき、血液の管内流速分布を反映していることが分かる。また、図4から観察できる血管の径は0.1~0.2 mmであったが、血管径と血流速の相関関係を調査した研究⁽¹³⁾によると、0.1~0.2 mmの血管径における平均流速は10~16 mm/sであるため、DROCVで定量した流速値も妥当であると考えられる。角度分布を見ると、ほぼ一様に 0° となっているが、真皮深層の毛細血管は皮膚表面とほぼ平行に走行しているため、妥当な結果と言える。しかしながら、この結果はDROCVが角度に分布があるような血管に対して、その角度分布をIn vivo計測可能であることの証明ではないため、さらなる検証実験が必要であると考えられる。

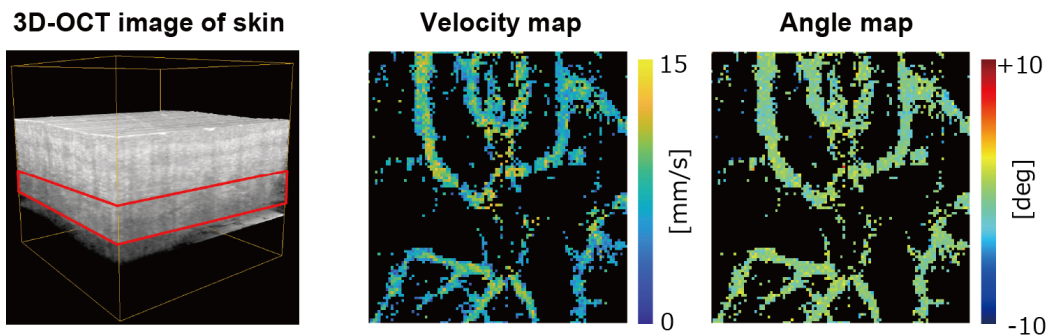


Fig. 4 In vivo 血流計測実験結果. 左: 母指球の3D-OCT断層像. 図中の赤枠の領域において図右の流速分布, 角度分布を検出した. 右: 流速分布と角度分布. 画像サイズは3×3 mm.

(3) 工業材料・製品の振動特性計測実験

工業材料の振動特性計測実験として、図 5(a)に示すような一定角速度で回転するゴムローラを対象とした実験を行った。図 5(b)に DROCV を適用し得たゴムローラの回転速度分布、回転角度分布を示す。結果より、速度分布、角度分布は、設定した回転速度、ローラ径より算出される分布とほぼ一致することが分かり、DROCV が工業材料にも適用可能であることが示された。次に、工業製品の振動特性計測実験として、ゴムローラ上にポリエチレンテレフタレート (PET) フィルムを載せ、PET フィルムの搬送速度を検出する実験を行った。図 5(c)の結果より、PET フィルムの搬送速度は特定の周期で変動していることが分かるが、この変動周期がローラの回転制御に用いたステッピングモータへの入力パルス間隔と一致したことから、ゴムローラの微小な回転速度変動に起因した搬送速度変動を検出できていると考える。しかし、DROCV で得た速度と設定した回転速度、ローラ径より算出される速度に差があったことから、高速 OCT システムの利用や教師データ取得再実験、機械学習モデルの最適化など、さらなる検討も必要であると考えられる。

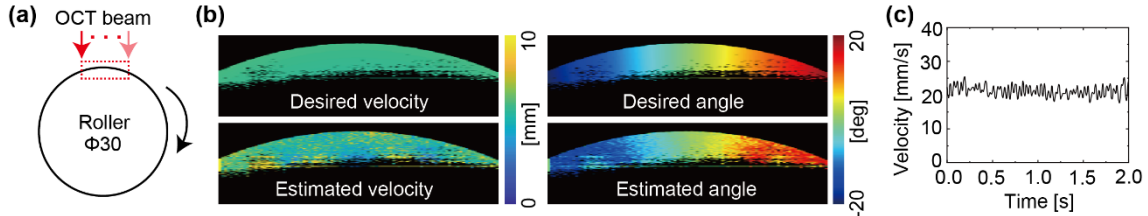


Fig. 5 工業材料・製品の振動特性計測実験結果. (a) OCT ビームと回転するゴムローラ. ゴムローラの回転速度はステッピングモータにより制御した. (b) DROCV により計測した回転速度と回転角度の分布 (上: 理論値, 下: DROCV). 回転速度は 0.0625 rps. 画像サイズは 10×2.9 mm. (c) ゴムローラにより搬送された PET フィルムの速度変化. ゴムローラの回転速度は 0.125 rps.

記号一覧

\mathbf{x}	: 空間座標	F	: OCT 信号 (複素数データ)
I	: OCT 信号強度	A	: OCT 信号振幅 ($A = I^{1/2}$)
D	: Decorrelation 係数	τ	: OCT 信号の計測に要する時間
Δt	: OCTA 信号を算出する時間間隔	L	: パワースペクトルの分割数
v	: 速度	v_z	: 深さ方向の速度成分
α	: ドップラー角度	n_s	: サンプルの屈折率
λ_c	: 中心波長	$\Delta \rho$: τ 間の OCT 信号の位相差
θ	: 角度 ($90^\circ - \alpha$ と定義)	f_v	: 速度 v を推定する回帰モデル
f_θ	: 角度 θ を推定する回帰モデル	G	: 本研究で用いる OCTA 信号

引用文献

- (1) 板谷正紀, 日本レーザー医学会誌 28(2), 146-159 (2007).
- (2) 池島英之 他, 冠疾患誌 16, 73-79 (2010).
- (3) 高橋 拓実 他, 粉体および粉末冶金 65(10), 659-663 (2018).
- (4) BA Bower et al., J Biomed Opt 12(4), 041214 (2007).
- (5) Z Chen et al., Opt Lett 22(1), 64-66 (1997).
- (6) 坂田義太郎 他, 日本機械学会論文集 A 編 76(766), 120-126 (2010).
- (7) KV Larin et al., Biomed Opt Express 8(2), 1172-1202 (2017).
- (8) G Lan et al., Biomed Opt Express 8(11), 5253-5266 (2017).
- (9) J Tokayer et al., Biomed Opt Express 4(10), 1909-1924 (2013).
- (10) Y Nakamichi et al., Biomed Opt Express 12(10), 5955-5968 (2021).
- (11) Y Nakamichi, JBSE 18(2), 23-00035 (2023).
- (12) 辻岡克彦 他, BME 4(11), 21-29 (1990).
- (13) R Haindl et al., Biomed Opt Express 7(2), 287-301 (2016).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yu Nakamichi, Kazushi Yoshida	4. 巻 18
2. 論文標題 Non-destructive inspection of film-winding conditions via three-dimensional visualization of in-roll structures using optical coherence tomography (A feasibility study)	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Advanced Mechanical Design, Systems, and Manufacturing	6. 最初と最後の頁 JAMDSM0011
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1299/jamdsm.2024jamdsm0011	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 Yu Nakamichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Gradient mapping of multi-timescale optical coherence tomography angiography signals for enhancing signal-to-noise ratio of flow detection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanical Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 23-00035
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1299/jbse.23-00035	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 Kai-Shih Chiu, Manabu Tanifuji, Chia-Wei Sun, Uma Maheswari Rajagopalan, Yu Nakamichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Temporal mirror-symmetry in functional signals recorded from rat barrel cortex with optical coherence tomography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 bhac388
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhac388	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 該当する
1. 著者名 Yu Nakamichi, Kai-shih Chiu, Chia-Wei Sun	4. 巻 12
2. 論文標題 Signal properties of split-spectrum amplitude decorrelation angiography for quantitative optical coherence tomography-based velocimetry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Optics Express	6. 最初と最後の頁 5955-5968
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1364/BOE.432297	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 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 中道友, 吉田和司
2. 発表標題 光コヒーレンストモグラフィーを用いたフィルム巻き取り状態の断層イメージング非破壊検査
3. 学会等名 2023年度 日本写真学会年次大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中道友, 吉田和司
2. 発表標題 フィルムロール内空気層厚さの非破壊定量検出法の開発
3. 学会等名 日本機械学会 情報・知能・精密機器部門講演会 IIP2024
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 吉田和司, 中山輝, 中道友
2. 発表標題 ニップ部におけるゴムローラの変形とシート搬送速度に関する検討
3. 学会等名 日本機械学会 情報・知能・精密機器部門講演会 IIP2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中道友
2. 発表標題 光コヒーレンストモグラフィーを用いた血流速度ベクトルのマイクロ断層計測に関する研究
3. 学会等名 日本機械学会 第100期流体工学部門講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hikaru Nakayama, Yu Nakamichi, Kazushi Yoshida
2. 発表標題 Paper feeding velocity distribution at the nip region in paper feeding system revealed by optical coherence tomography
3. 学会等名 2022 JSME-IIP/ASME-ISPS Joint Conference on Micromechatronics for Information and Precision Equipment (MIPE2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yu Nakamichi, Kazushi Yoshida
2. 発表標題 Three-dimensional non-destructive inspection of film winding conditions using optical coherence tomography: A feasibility study with film roll samples
3. 学会等名 2022 JSME-IIP/ASME-ISPS Joint Conference on Micromechatronics for Information and Precision Equipment (MIPE2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中道友, Kai-Shih Chiu
2. 発表標題 光干渉断層血管撮影の信号特性の解明と血流速の定量化に関する研究
3. 学会等名 日本機械学会 2021年度年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中道友
2. 発表標題 光コヒーレンストモグラフィーを用いた速度ベクトル分布のマイクロ断層計測法の検討
3. 学会等名 日本機械学会 第99期流体工学部門講演会
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------