

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25年 6月 11日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22500409

研究課題名（和文） 生体組織内の歪み・応力・含水率を同時断層検出する干渉画像計測システムの構築

研究課題名（英文） Development of low-coherence interferometer system of diagnosing mechanical and chemical characteristics, strain, stress and water content

研究代表者

佐伯 壮一 (SAEKI SOUICHI)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：50335767

研究成果の概要（和文）：本研究では、OCTの有するマイクロ断層検出能力を有効活用し、生体組織における様々な機能的情報を抽出する「多機能 OCT」システムの開発として、生体機械特性である“歪み”や“応力”をマイクロ断層可視化する「OCSA」と「OCSE」、生化学特性として“含水率”を断層可視化する「OCM」を提案構築した。構築システムの検証を実施すると共に、皮膚組織や軟骨組織へ「OCSA」と「OCM」の適用し、また工業材料へ「OCSE」を適用し、「多機能 OCT」が有効であることが分かった。

研究成果の概要（英文）：In this study, based on micro-tomographical visualizing capability of OCT, multi-functional OCT was developed, which could extract a variety of biological functional information from low-coherence interference signals of tissue. OCSA and OCSE were constructed as two diagnostic systems of micro bio-mechanical properties, e.g. strain and stress, respectively. Furthermore, OCM were also built up as a biochemical monitoring system of water content in tissue. After some validation studies, OCSA and OCM were in vivo applied to skin and cartilage tissue to observe OCSE was applied to engineering polymer materials so as to verify stress visualization. As a result, the proposed multi-function OCT was proven to be an effective tool of biological diagnosis.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2010年度 | 2,500,000 | 750,000 | 3,250,000 |
| 2011年度 | 500,000 | 150,000 | 650,000 |
| 2012年度 | 600,000 | 180,000 | 780,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |

研究分野：機械工学

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：多機能OCT、バイオメカニクス、バイオマテリアル、複合材料工学

1. 研究開始当初の背景
近年、マイクロ断層イメージング法として、

光干渉断層画像法(OCT)の臨床応用が進んでいる。OCTは低コヒーレンス光干渉を利用し

たマイクロ断層画像法であり、 $10\mu\text{m}$ 以下の高空間分解能にて詳細な組織形態分布を可視化できる。しかし、OCT 信号は散乱強度と散乱減衰が同時発生し複雑なスペckルパターンが混在するため、組織の形態分布を定性的に把握することはできるが、医学病理学的対応が確立していない。このため、組織内部のマイクロメカニクス（機械的特性）や化学種などの定量検出を可能とする、多機能性を有する OCT 断層計測システムの開発が望まれている。特に、皮膚組織や軟骨組織などは、組織機械特性（バイオメカニクス）と水分特性の関係が重要であり、多機能 OCT による非侵襲マイクロ断層可視化による解明が不可欠である。

2. 研究の目的

本提案研究では皮膚組織と軟骨組織のマイクロメカニクス診断を実現課題として、OCT 干渉信号を利用し尽くすことを目的とする。そこで、組織の機械特性として、ひずみと応力を検出する、OCSA システムと OCSE システムを構築することを第 1 および第 2 目的とする。OCSA システムは干渉信号スペckルの変形解析を実施するシステムであり、OCSE システムは偏光特性による散乱光弾性解析を行うシステムである。更に、OCT 信号を定量化するため散乱と吸収の影響を考慮した 2C-OCM システムを構築し、組織内の化学種として含水率の定量検出システムの構築を第 3 目的とする。

3. 研究の方法

3 計測システム (OCSA, OCSE, 2C-OCM) である多機能 OCT を構築することが目的であり、その実施方法について以下に個別に説明する。

(1) 歪み計測 (OCSA) : 先行保有技術の改善として、空間分解能と歪み検出精度の向上を行うため、画像変形法によるサブピクセル解析手法を導入した。ファントム実験とマイクロメカニクス数値解析を実施し、歪みと応力および含水率の定量検出値の誤差評価まで明らかにした。また、高次元化を図るため、3 次元ひずみを断層検出する 3D-OCSA アルゴリズムも構築した。吸引圧負荷機能付き OCT プローブの作成し、皮膚組織の *in vivo* 診断への適用を行った。また、圧縮試験器との同期システムも構築し、軟骨組織のバイオメカニクスを動的断層検出する Dynamic OCSA も構築し、*ex vivo* 下において、軟骨の力学特性について検討を行った。

(2) 応力計測 (OCSE) : 散乱光弾性計測を行う偏光 OCT システムの構築を行った。これは、2 つの偏光波の同時検出 1300nm 帯 OCT システ

ムであり、荷重負荷試験器との同期撮影システムを構築した。更に、光弾性解析を実装するため、偏光波の位相と強度信号の情報である干渉稿空間変化から応力値に変換する干渉稿周波数解析システムを構築した。構築システムを LDPE 樹脂に適用し、応力断層計測の妥当性の検証を行った。

(3) 含水率計測 (2C-OCM) : 水の吸収係数帯である 1400nm 帯を利用した、1300 帯と 1400 帯の 2 波長帯のデュアル OCT 光学系を構築した。検証実験として、水と重水を混合し散乱体としてナノ粒子を懸濁した試験溶液にて、含水率計測の妥当性を検証した。更に、皮膚組織の *in vivo* 診断への適用を行った。

4. 研究成果

構築した多機能 OCT である、3 計測システム (OCSA, OCSE, 2C-OCM) から得られた研究成果を以下に個別に説明する。

(1) 歪み計測 (OCSA) :

構築した OCSA システムの検証実験により、歪み検出精度は、 $20\mu\text{m}$ の解像度において検出歪み量精度を 0.05% に到達し、研究当初に設定した目標値をクリアした。図 1 は指皮膚の 3 次元 OCT 断層像を示しており、入射光を上部から水平走査し、上部高強度ラインは皮膚表面の指紋形状を示している。表面から $300\mu\text{m}$ 内部の波状構造は、角質層と表皮性細胞層との境界を表しており、これが指紋構造を形成し、荷重負荷による変形によって 3 次元異方性を有する歪み分布が発生すると考えられる。実際に、OCSA の 3 次元アルゴリズムによって、皮膚組織内部に 3 次元歪み分布

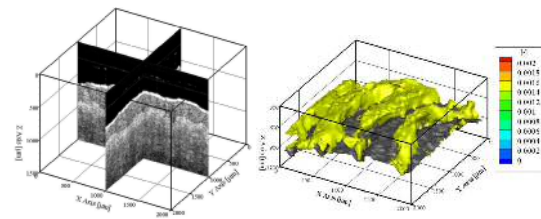


Fig. 1 *in vivo* 3-dimensional OCT image and shear strain map of fingertip by 3D-OCSA

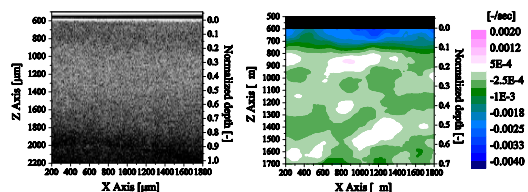


Fig. 2 *ex vivo* OCT image and strain rate tomography of articular cartilage obtained の発生が検出され、指紋形状(波状構造)に対応して圧縮と膨張の歪みが交互に発生して

いる．図 2 に軟骨組織の OCT 断層像と，Dynamic OCSA によって得られた任意時刻の歪み断層像を示す．軟骨表層は中間層に比べて低輝度であり，コラーゲンやプロテオグリカンの基質量が表層に向かって減少することと対応している．OCSA 適用結果として，圧縮中の z 方向ひずみ速度断層分布の一例を図 3 に示す．正常軟骨と変性軟骨共に，0～20% 程度の表層部にて局所的な圧縮ひずみ速度の集中が検出されている．この空間依存性は，組織のコラーゲン配向特性や水分の組織内流動に関与していると考えられる．

(2) 応力計測 (OCSE) :

切欠きを入れた LDPE 試料に単軸引張試験を行い，OCSE を行った結果を以下に示す．図 3 に取得したストークスパラメータマップ $S_3/S_0(x, z)$ を示すが， $z = 1700$ [μm]， $x = 1500$ [μm] に切欠きが存在している．ビームは画像上部から照射されているため，光軸 z 軸方向には平面応力状態ではないが，切り欠き周辺に応力集中による干涉縞空間周波数の変化が断層観察できる．図 4 から干涉縞空間周波数を算出し，先に実施した応力キャリブレーション結果を用いて算出された 2 次主応力差の断層分布図を図 4 に示す．応力集中によって切欠き部から扇状に応力の集中の発生が観察できる．また，切欠き部上方の表面付近では低応力の分布も可視化できている．

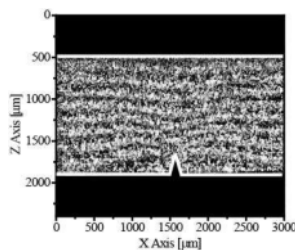


Fig. 3 Tomographic Stokes parameter map $S_3/S_0(x, z)$ of LDPE with notch

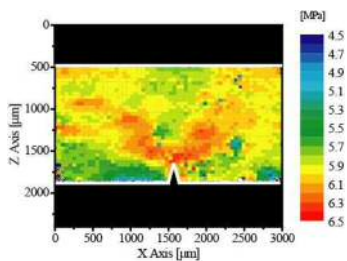


Fig. 4 Tomographic Secondary principle stress difference map of LDPE with notch

(3) 含水率計測 (2C-OCM) :

図 5 は指皮膚の 1400nm 帯の OCT 断層像を示すが，これには水分子振動による光吸収情報が内在されている．図 5 右の OCM 断層像より

明らかなように，汗腺付近には高含水率が部分的に検出されているが，表皮層と角層周りのそれぞれに分布する含水率の高低を可視化できている．ただし，検出感度，空間分解能，ダイナミックレンジの向上，高速化の実現の達成が必要である．

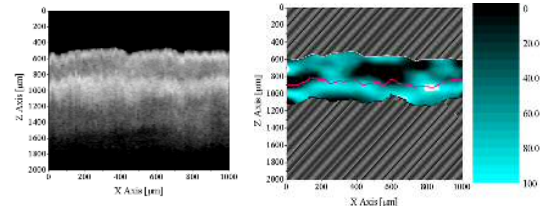


Fig. 5 *in vivo* 1430nm OCT image of fingertip and water content distribution by OCM

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 9 件)

- ① Yuki Ishii and Souichi Saeki, Study on Non-invasive Micro-mechanical Biopsy using 3-Dimensional Optical Coherence Straingraphy, Biomedical Optics and 3-D Imaging Congress, 査読有, 2012/5, (on CDrom).
- ② 古川大介, 林太郎, 佐伯壮一, 齊藤俊, 近赤外傾向画像による腫瘍位置および形状の実時間推定, 日本機械学会論文集 (C 編), 査読有, 77 巻, 774 号, pp. 421-428, 2011.
- ③ S. Saeki, In vivo and in situ Tomographic Micro-Diagnosis using Functional OCT: Application to Atherosclerosis, Cartilage, Early cancer, DDS, Composite Materials, International Workshop on Micro-/Nano-Engineering, 査読有, 2011/12, (on CDrom).
- ④ S. Saeki, T. Fujimoto, Y. Sakata, Study on Non-destructively and 3-Dimensionally Tomographic Visualization of Plain-woven Fiber-reinforced composites using Optical Coherence Straingraphy, International Conference on Advanced Technology in Experimental Mechanics 2011 (ATEM'11), 査読有, 2011/9, (on CDrom).
- ⑤ Y. Sakata, S. Saeki, Study on Non-destructive Tomographic Visualization of Plain-woven Fiber-reinforced Composites using Finite Element Hybrid Optical Coherence Straingraphy, International Conference on Advanced Technology in

- Experimental Mechanics 2011 (ATEM' 11), 査読有, 2011/9, (on CDrom).
- ⑥ D. Furukawa, S. Saeki, T. Saito, Tumor Identification Method for the Location and Size using Downhill Simplex Method, Proceedings of the second Korea-Japan Joint Symposium on Dynamics and Control, 査読有, pp. 65-67, 2011, (on CDrom).
- ⑦ 坂田義太郎, 佐伯壮一, 大木順司, Optical Coherence Straingraphy を用いた平織り繊維強化ゴムにおけるマイクロメカニクスの断層可視化, 日本機械学会論文集 (A編), 査読有, 76 巻, 766 号, pp. 770-776, 2010.
- ⑧ S. Saeki, T. Fujimoto and Y. Sakata, Study on 3-Dimensionally Tomographic Micro-mechanical Visualization using Optical Coherence Straingraphy, Proceeding of 2010 ASME International Mechanical Engineering Congress & Exposition, 査読有, 2010, (on CDrom).
- ⑨ Y. Sakata, S. Saeki, T. Saito and J. Ohgi, Study on nondestructive tomographic visualization of Plane-woven Fiber-reinforced Rubber using Optical Coherence Straingraphy, Proceeding of 2010 ASME International Mechanical Engineering Congress & Exposition, 査読有, 2010, (on CDrom).
- [学会発表] (計 34 件)
- ① 石井勇氣, 田代寛将, 佐伯壮一, 原祐輔, 山下豊信, Dynamic Optical Coherence Straingraphy を用いた皮膚模擬試料における粘弾性特性断層画像法の基礎的検討, 日本機械学会・情報・知能・精密機器部門 (IIP 部門) 講演論文集, 2013. 3. 22, 東洋大 (東京), on CDrom.
- ② 佐伯壮一, 石川諒, 藤原啓晃, 偏光感受型 Optical Coherence Tomography を用いた応力断層可視化法の基礎的検討, 日本機械学会・情報・知能・精密機器部門 (IIP 部門) 講演論文集, 2013. 3. 22, 東洋大 (東京), on CDrom.
- ③ 峯松孝幸, 岡本祐太, 佐伯壮一, Dynamic Optical Coherence Straingraphy を用いた変性関節軟骨におけるマイクロ力学断層診断法の考察, 日本機械学会 第 25 回バイオエンジニアリング講演論文集, 2013. 1. 10, 産業総合研究所 (つくば市), on CDrom.
- ④ 藤原啓晃, 石川諒, 佐伯壮一, 偏光感受型 Optical Coherence Tomography を用いた応力分布の非破壊マイクロ断層計測法の基礎的検討, 日本機械学会 第 25 回バイオエンジニアリング講演論文集, 2013. 1. 10, 産業総合研究所 (つくば市), on CDrom.
- ⑤ 佐伯壮一, 石井勇氣, 坂田義太郎, 3-Dimensional Optical Coherence Straingraphy を用いた動脈硬化プラークにおける脆弱性マイクロ断層診断法の検討, 日本機械学会・第 4 回マイクロナノ工学シンポジウム, 2012. 11. 23, 北九州国際会議場 (北九州市) on CDrom.
- ⑥ 佐伯壮一, 峯松孝幸, 岡本祐太, ダイナミック光コヒーレンス干渉断層画像を用いた関節軟骨の歪み断層可視化法の検討, 第 39 回日本臨床バイオメカニクス学会, 2012. 11. 10, 幕張メッセ国際会議縦横 (千葉市) on CDrom.
- ⑦ 岡本祐太, 佐伯壮一, 峯松孝幸, Optical Coherence Straingraphy を用いた粘弾性特性を有する軟骨組織断層可視化法の検討, 日本機械学会 第 23 回バイオフロンティア講演論文集, 2012. 10. 6, 弘前大 (弘前市) on CDrom.
- ⑧ 佐伯壮一, 荒川博雅, 生体組織内における水分拡散現象のマイクロ断層可視化による考察, 日本流体力学会 2012 年会講演論文集, 2012. 9. 17, 高知大 (高知市) on CDrom.
- ⑨ 佐伯壮一, 廣高史, 松崎益徳, 冠動脈 OCT 断層像における光学特徴量を用いた動脈硬化組織性状推定法の臨床検討, 日本機械学会第 2012 年度年次大会講演論文集「医工学テクノロジーによる医療・福祉機器開発」, 2012. 9. 11, 金沢大 (金沢市), on CDrom.
- ⑩ 小野原一巳, 佐伯壮一, 原祐輔, 山下豊信, Optical Coherence Straingraphy を用いた層状皮膚組織の弾性率断層推定法に関する基礎的検討, 第 51 回日本生体医工学会大会論文集, 2012. 5. 11, 福岡国際会議場 (福岡市), on CDrom.
- ⑪ 佐伯壮一, 峯松孝幸, Optical Coherence Straingraphy を用いた関節軟骨におけるひずみ断層計測の基礎的検討, 第 51 回日本生体医工学会大会論文集, 2012. 5. 11, 福岡国際会議場 (福岡市), on CDrom.
- ⑫ 佐伯壮一, 幾波佑介, 石川諒, 峯松孝幸, 山下豊信, Optical Coherence Straingraphy を用いた指皮膚組織における 3 次元ひずみ断層計測の検討, 第 51 回日本生体医工学会大会論文集, 2012. 5. 11, 福岡国際会議場 (福岡市), on CDrom.
- ⑬ Yuki Ishii and Souichi Saeki, Study on Non-invasive Micro-mechanical Biopsy using 3-Dimensional Optical Coherence Straingraphy, Biomedical Optics and 3-D Imaging Congress, 査読有, 2012. 5. 1, Miami (USA), on CDrom.
- ⑭ 寺西賢太郎, 石井勇氣, 小野原一巳, 佐

- 伯壯一, 有限要素ハイブリッド法を用いた低コヒーレンス光干渉計による応力・ひずみマイクロ断層計測法の検討, 日本機械学会中国四国支部第 50 期総会講演会講演論文集, 2012. 3. 8, 広島大 (東広島市).
- ⑮ 峯松孝幸, 佐伯壯一, 藤本武志, Optical Coherence Straingraphy を用いた関節軟骨の断層可視化によるマイクロメカニクスの検討, 日本機械学会第 24 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, 2012. 1. 8, 大阪大 (大阪市), on CDrom.
- ⑯ S. Saeki, In vivo and in situ Tomographic Micro-Diagnosis using Functional OCT: Application to Atherosclerosis, Cartilage, Early cancer, DDS, Composite Materials, International Workshop on Micro-/Nano-Engineering, 査読有, 2011. 12. 17, Kyoto (Japan), on CDrom.
- ⑰ S. Saeki, T. Fujimoto, Y. Sakata, Study on Non-destructively and 3-Dimensionally Tomographic Visualization of Plain-woven Fiber-reinforced composites using Optical Coherence Straingraphy, International Conference on Advanced Technology in Experimental Mechanics 2011 (ATEM' 11), 査読有, 2011. 9. 20, Kobe (Japan), on CDrom.
- ⑱ Y. Sakata, S. Saeki, Study on Non-destructive Tomographic Visualization of Plain-woven Fiber-reinforced Composites using Finite Element Hybrid Optical Coherence Straingraphy, International Conference on Advanced Technology in Experimental Mechanics 2011 (ATEM' 11), 査読有, 2011. 9. 20, Kobe Japan, on CDrom.
- ⑲ 幾波佑介, 安藤誠泰, 佐伯壯一, 低コヒーレンス光干渉計を用いた皮膚組織における含水率とひずみの断層可視化法の構築, 日本機械学会第 2011 年度年次大会講演論文集, 2011. 9. 12, 東工大 (東京), on CDrom.
- ⑳ 石井勇氣, 佐伯壯一, 藤本武志, 3-dimensional Optical Coherence Straingraphy を用いた動脈硬化プラークの脆弱性断層診断法の基礎的検討, 日本機械学会第 2011 年度年次大会講演論文集, 2011. 9. 12, 東工大 (東京), on CDrom
- ㉑ 坂田義太郎, 佐伯壯一, 有限要素解析を援用した有限要素解析を援用した Optical Coherence Straingraphy によるマイクロメカニクス断層可視化の数値的検証, 日本機械学会第 2011 年度年次大会講演論文集, 2011. 9. 12, 東工大 (東京), on CDrom
- ㉒ 藤原啓晃, 佐伯壯一, 偏光感受型 Optical Coherence Tomography を用いた応力分布の非破壊マイクロ断層計測法の基礎的検討, 日本機械学会第 2011 年度年次大会講演論文集, 2011. 9. 12, 東工大 (東京),
- ㉓ 佐伯壯一
OPTICAL COHERENCE STRAINGRAPHY を用いた平織り繊維強化複合材料内部のマイクロ 3 次元ひずみ断層分布の可視化計測, 日本機械学会材料工学部門講演会 M&M2011 カンファレンス, 2011. 7. 11, 九工大 (北九州市) on CDrom.
- ㉔ 安藤誠泰, 幾波佑介, 佐伯壯一, 2 色低コヒーレンス光干渉計を用いた生体組織における含水率分布のマイクロ断層計測法の開発, 第 50 回日本生体医工学会大会論文集, 2011. 5. 1, 東京電機大 (東京) on CDrom.
- ㉕ 佐伯壯一, 藤本武志, 坂田義太郎, 寺西賢太郎, “低コヒーレンス干渉計を用いた生体組織における 3 次元ひずみ断層計測法の開発”, 第 50 回日本生体医工学会大会論文集, 2011. 5. 1, 東京電機大 (東京) on CDrom.
- ㉖ 石井勇氣, 佐伯壯一, 剪断変形を考慮した Optical Coherence Straingraphy によるラット尾腱マイクロメカニクスの考察, 日本機械学会第 23 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, pp. 435-436., 2011. 1. 8, 熊本大 (熊本市).
- ㉗ 藤本武志, 佐伯壯一, 藤本武志, 低コヒーレンス干渉計を用いた 3 次元ひずみ断層計測法の開発, 日本機械学会第 23 回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, pp. 433-434., 2011. 1. 8, 熊本大 (熊本市)
- ㉘ S. Saeki, T. Fujimoto and Y. Sakata, Study on 3-Dimensionally Tomographic Micro-mechanical Visualization using Optical Coherence Straingraphy, Proceeding of 2010 ASME International Mechanical Engineering Congress & Exposition, 査読有, 2010. 11. 15, Vancouver (Canada), on CDrom.
- ㉙ Y. Sakata, S. Saeki, T. Saito and J. Ohgi, Study on nondestructive tomographic visualization of Plane-woven Fiber-reinforced Rubber using Optical Coherence Straingraphy, Proceeding of 2010 ASME International Mechanical Engineering Congress & Exposition, 査読有, 2010. 11. 15, Vancouver (Canada), on CDrom.
- ㉚ 佐伯壯一, 藤本武志, 坂田義太郎, 低コヒーレンス干渉断層画像を用いた生体組織の 3 次元マイクロメカニクス診断法の検討, 第 37 回日本臨床バイオメカニクス学

会, pp.125., 2010.11.2, 国立京都国際会館(京都市).

- ③① 佐伯壮一, 藤本武志, 坂田義太朗, 低コヒーレンス干渉計を用いた生体組織におけるマイクロメカニクスの3次元断層可視化法の検討, 日本機械学会・第2回マイクロナノ工学シンポジウム, pp.23-24., 2010.10.14, くにびきメッセ(島根市).
- ③② 中道友, 佐伯壮一, 廣高史, 松崎益徳, DDS薬剤とOptical Coherence Tomographyを用いた早期微小癌のマイクロ断層診断法, 日本機械学会第2010年度年次大会講演論文集, pp.167-168., 2010.9.7, 名工大(名古屋市).
- ③③ 坂田義太朗, 佐伯壮一, 齊藤俊, 大木順司, Optical Coherence Strainographyを用いた平織り繊維強化ゴム内部のマイクロ歪み断層分布の可視化計測, 日本機械学会第2010年度年次大会講演論文集, pp.43-44., 2010.9.7, 名工大(名古屋市).
- ③④ 杉山雅邦, 佐伯壮一, 廣高史, 松崎益徳, 低コヒーレンス干渉信号における光学特徴量を用いた動脈硬化組織性状推定法の検討, 日本機械学会第2010年度年次大会講演論文集, pp.163-164., 2010.9.7, 名工大(名古屋市).

[その他]

日本機械学会バイオエンジニアリング部門
「スキンメカニクス研究会」幹事主任

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐伯 壮一 (SAEKI SOUICHI)
山口大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 50335767

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: