

平成 30 年 9 月 3 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K17980

研究課題名(和文) 微細構造を有する生体組織内のふく射輸送現象の解明に基づいた光学特性値の高精度計測

研究課題名(英文) Determination of optical properties for biological tissue based on radiative transport model in fine structure of biological tissue

研究代表者

藤井 宏之(Fujii, Hiroyuki)

北海道大学・工学研究院・助教

研究者番号：00632580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、ふく射輸送方程式に基づいて、微細構造を有する生体組織内の光伝搬を明らかにした上で、in-vivoにおける生体組織の光学特性値を高精度に算出する逆解析アルゴリズムを開発することを目指した。

主な成果としては、生体のような強い異方性散乱媒体に対して、高速かつ高精度のふく射輸送方程式の数値計算手法を開発し、弾道光から拡散光へと遷移する長さと時間を光学特性値の関数として提示したこと、逆解析アルゴリズムを構築し、農産物や食品の光学特性値をin-vivo及びex-vivoで算出、構造特性との関係性を明らかにしたことである。

研究成果の概要(英文)：The objectives of this study were to examine light propagation in biological tissue with fine structure using the radiative transfer equation, and to determine the optical properties of the tissues using an inverse algorithm.

Firstly, an accurate and efficient numerical scheme was developed for solving the radiative transfer equation in highly forward-directed scattering media such as biological tissue. From the numerical results of the RTE, the transition length and time from ballistic light to diffusive light were evaluated as a function of the optical properties. Secondly, the time-resolved profiles of light in agricultural and food products were measured and the in-vivo and ex-vivo optical properties of them were evaluated using the inverse analysis. It was suggested the optical properties were related with the structural properties.

研究分野：熱工学

キーワード：生体内光伝搬 ふく射輸送方程式 光学特性値 生体光イメージング 微細構造

1. 研究開始当初の背景

生体に光を照射すると、光は吸収や散乱を繰り返しながら生体内部へ伝播していく。光伝播の度合いは、光学特性値（吸収係数、散乱係数、異方性因子など）によって表され、生体組織の組成（赤血球や水など）、あるいは組織の状態（正常あるいは病変）によってその値は異なる。光診断や治療は光学特性値に基づいて行われているため、光学特性値の高精度算出が必要不可欠である。これまでの算出データは主に *ex-vivo* であり、組織は柔らかく、また水分量が多いことから、乾燥あるいは凍結させて薄い試料を作成している。臨床に必要な *in-vivo* におけるデータは不足しており、反射光計測と拡散方程式(DE)に基づいた逆解析を用いた算出が主に行われている。拡散方程式を適用するためには、光源と検出点間距離 (SD 距離) を近似が成り立つ程度に長くする必要があるので、注目している組織の周りにある領域からの影響を強く受けた検出光を用いることになるため、注目組織の光学特性値を高精度に算出することは難しい。

近年、高精度に生体組織の光学特性値を *in-vivo* にて算出するために、SD 距離を出来る限り短く (約 1mm)、また開口数 (NA) を小さくした (約 0.2)、反射光の時間分解計測が行われている (浜松医科大学、星詳子先生による計測)。この測定条件で必要となる光伝播モデルは、ふく射輸送方程式 (RTE) であり、従来の DE を適用することは不適切となる。しかし、RTE の数値計算負荷は膨大であり、また解析解も上記条件下では導出されていないことから、RTE の数値計算の効率化が強く求められている。また、これまでに、生体の構造特性と光の散乱特性の関係性は認知されているものの、具体的な関係性については殆ど理解されていない。特に、SD 距離が短い場合には、生体の微細構造が光伝播に大きく影響を及ぼすと考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、*in-vivo* における生体組織の光学特性値を高精度に算出するため、高精度かつ計算効率に優れた RTE の数値計算アルゴリズムを構築すること、逆解析アルゴリズムを開発すること、生体の構造特性が及ぼす光伝播への影響を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 高精度かつ計算効率に優れたふく射輸送方程式の数値計算アルゴリズムの構築

非定常ふく射輸送方程式 (RTE) の数値計算は、空間、方向、時間を離散化する必要がある。本研究では、有限差分法と離散方位法に基づいた数値計算を 2 次元、3 次元の均一及び不均一の媒体に対して行った。空間離散においては、3 次、5 次精度の風上差分法や WENO 法、時間積分においては、4 次精度の

Runge-Kutta 法や 3 次精度の TVD Runge-Kutta 法を適用し、方向離散について、二重指数関数法に基づいた、1 次精度の位相関数再規格化法を提案した。また、3 種類の光伝播モデル: RTE, Eddington 近似 (dEA), 拡散方程式 (DE) における、光の時間分解波形を数値解析した。その際に、これまで行われていなかった、2 次元の dEA の定式化を Chebyshev 多項式より実施した。更に、これまで開発していた RTE と DE の連結モデルを高度化した。

(2) 光伝播モデルに基づいた逆解析アルゴリズムの構築と光学特性値の算出

光伝播モデルに基づいた、光学特性値算出の逆解析アルゴリズムを構築した。光伝播モデルとしては当初予定していた、RTE の数値計算を用いず、計算効率を考慮し、DE 解析解 (平板、直方体、球媒体) 及び dEA 解析解 (半無限媒体) を適用した。また、逆モデルとしては Levenberg-Marquardt 法を適用した。

生体よりも入手が容易な、メロンや食パンを実験試料とし、TRS-10 や TRS-20F (ともに浜松ホトニクス) を用いて、光の時間分解波形を計測した。装置は北海道大学電子科学研究所、西村吾朗先生のご協力を得て使用させて頂いた。試料の部位 (皮、果肉など) における光学特性値の依存性を調べた。

(3) 生体の微細構造特性が及ぼす光伝播への影響の解析

当初の計画では、現象論に基づいたモデルを使用し、必要なパラメータを生体組織の画像解析から算出し、微細構造特性を解析することであった。しかし、現象論モデルを使用せずに、Maxwell 方程式に基づいた光散乱理論により厳密に議論する必要性を認識し、計画から変更した。媒体の構造特性を考慮した光の散乱特性を理論的、数値的に解析した。球状誘電体に対する Mie の理論解を基にして、媒体の粒径分布のみを考慮した独立散乱理論と媒体の構造特性も併せて考慮した干渉散乱理論による散乱係数を数値計算した。粒径分布としては、生体模擬試料であるイントラリピッド溶液 (大豆油とレンチンが水溶液中に分散) の実測値を用い、また構造特性としては、剛体球分散体の静的構造因子の解析解を用いた。

4. 研究成果

(1) 高精度かつ計算効率に優れたふく射輸送方程式の数値計算アルゴリズムの構築

RTE の数値計算を、従来の低次の差分法と本研究で構築した高次の差分法とで比較し、また、均一媒体に対しては、解析解とも比較することで、計算精度と効率を調べた。空間、時間、方向離散のすべての場合において、本研究で構築した差分法の方が計算精度と効率で優れていることがわかった。空間離散の方が時間離散に比べて、数値計算結果に

大きく影響することもわかり、精度と効率のバランスを考慮すると、3次精度のWENO法と3次精度のTVD Runge-Kutta法が組み合わせとしては良いと考えられた。不均一媒体として、ヒト頸部モデルに対するRTEの数値解析を行い、同様な結果を得た。方向離散については、散乱積分項が、光散乱の異方性によって強く影響されており、生体のような前方に強く散乱させる媒体では、散乱積分項の数値積分誤差が大きくなることがわかった。この問題に対して、1次精度の位相関数の再規格化法を適用し、散乱の異方性が強い場合でも、RTEの計算精度と効率を高めることに成功し、従来法に比べて、計算負荷を10分の1以下に削減することが出来た。

光は、弾道光の短い時空スケール、拡散光の長い時空スケールに大別されるが、弾道光から拡散光へと遷移する長さや時間は個別の媒体に対して行われており、一般的な散乱媒体に対して算出されていなかった。RTE、dEA、DEにおける光の時間分解波形を数値解析し、弾道光から拡散光への遷移長さや時間を光学特性値の関数として算出し、その普遍性を明らかにした。これにより、任意の媒体に対して、遷移長さや時間が算出できるようになった。また、dEAの0次精度がDEと同程度の近似精度であることも確認した。従って、申請計画では、RTEとdEAの連結を予定していたが、RTEとDEの連結の方が効率的だとわかり、変更した。

上記の結果に基づき、弾道光の領域に対してRTEの数値計算、拡散光の領域に対してはDEの数値計算を行い、連結モデルを高度化した。RTEの数値計算では本研究で開発した高次の差分法（空間、時間離散）を適用し、またRTEとDE計算領域の情報交換については、これまでRTEからDE領域への一方向から、両方向へと拡張し、精度を向上できた。RTE単独の数値計算に比べて、計算精度を保ちながら計算負荷を10分の1以下に削減できた。この結果は、方向離散の高度化を行っていない段階で得られたものであり、方向離散の高度化を行った場合、計算効率の更なる向上が期待される。

実測と同じ条件（SD間隔：1mm、NA:0.2）で計算したモンテカルロシミュレーション（慶応義塾大学、岡田英史先生による計算）の結果とRTEの計算結果を比較し、おおよそ一致していることを確認した。よって、実測の光の時間分解波形に対して逆解析できるまで、計算精度の向上は達成することが出来た。しかし、計算効率では、更なる向上が必要であることもわかり、方向離散を高度化したRTEの数値計算とDEとの連結モデルによって解決を試みるのが今後の課題である。

(2) 光伝播モデルに基づいた逆解析アルゴリズムの構築と光学特性値の算出

RTEの数値計算手法の高度化とは独立に、DEやdEAの解析解に基づいた逆解析アルゴリ

ズムを構築した。逆モデルについて、ポアソンノイズに対するロバスト性について数値的に調べ、本研究の実測データであれば、十分にロバストであることを確認した。

メロンや食パンに対する光の時間分解波形計測を行い、光学特性値を逆解析により算出した。光学特性値は試料部位に大きく依存しており、メロンの散乱係数において、皮から果肉へと内部方向に従って小さく、また、食パンの散乱係数は内相と外相で異なっていた。この結果から、媒体構造と光の散乱特性の相関関係が示唆された。

冒頭で述べたSD距離が1mmのような測定条件では、DEやdEAを光伝播モデルとして使用することは不適切となるため、RTEの解析解や数値計算が必要となる。しかし、RTE解析解としては、無限媒体において厳密解が導出されているものの、半無限媒体においては近似解のみ導出されていた。この近似解の適用範囲を調べるため、様々なSD距離に対して、RTEの数値計算と近似解を比較した。平均的な生体組織の光学特性値を有した媒体の場合、SD距離が5mm以上で近似解が適用可能であることを確認した。従って、この近似解をSD距離が1mmの光計測に適用することは出来ないことが示唆され、RTEの数値計算の必要性を再認識した。しかし、結果(1)で述べた通り、RTEの数値計算については、目標の精度は達成できたものの、更なる高速化が必要であった。そのため、SD距離が1mmの光計測に対して、連結モデルに基づいてよって逆解析することが今後の課題となっている。

(3) 生体の微細構造特性が及ぼす光伝播への影響の解析

生体模擬試料である、イントラリピッド溶液の光散乱特性を数値計算し、溶媒の構造特性が及ぼす光散乱への影響を解析した。体積分率が2%以下の溶液では、溶媒粒子同士が相互作用を受けない程度に離れているため、溶媒粒子単体の形状と粒径分布のみが影響する。一方で、体積分率が2%よりも大きい場合、溶媒粒子同士の相互作用によって形成される構造特性が大きく影響することを明らかにした。この結果より、実際の生体組織や農産物は体積分率が高いため、媒体の構造特性が光の散乱特性へと大きく影響を及ぼすことが示唆された。

また、散乱係数を数値計算するためには、Riccati-Bessel関数等の特殊関数の級数和で与えられるため、数値計算結果を理論的に考察することは難しかった。そこで、初等関数による回帰曲線を提案し、理論的に考察することを容易にすることが出来た。

今回、生体模擬試料に対しての数値計算まで実施したが、実際の生体組織へ適用するまでには至らなかったため、今後の課題となった。生体組織はゲル構造や多孔質媒体といった複雑な構造を有しているため、それらをモ

デル化する必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 11 件)

(1) H. Fujii, Y. Yamada, Y. Hoshi, S. Okawa, K. Kobayashi, M. Watanabe, "Light propagation model of titanium dioxide suspensions in water using the radiative transfer equation", *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, Vol. 123 (2018), pp. 439-453 (査読有)。

(2) H. Fujii, Y. Yamada, K. Kobayashi, M. Watanabe, Y. Hoshi, "Modeling of light propagation in the human neck for diagnoses of thyroid cancers by diffuse optical tomography", *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, Vol. 33, e2826 (2017), pp. 1-12 (査読有)。

(3) H. Fujii, S. Okawa, Y. Yamada, Y. Hoshi, M. Watanabe, "Renormalization of the highly forward-peaked phase function using the double exponential formula for radiative transfer", *Journal of Mathematical Chemistry*, Vol. 54 (2016), pp. 2048-2061 (査読有)。

(4) H. Fujii, S. Okawa, K. Nadamoto, E. Okada, Y. Yamada, Y. Hoshi, M. Watanabe, "Numerical modeling of photon migration in human neck based on the radiative transport equation", *Journal of Applied Nonlinear Dynamics*, Vol. 5 (2016), pp. 117-125 (査読有)。

(5) H. Fujii, G. Nishimura, K. Hattori, K. Kobayashi, M. Watanabe, "Near-infrared optical properties of white bread using the light propagation model", *Proceeding of the fifth Asian NIR symposium (ANS2016)*, P-86 (2016), pp. 288-289 (査読有)。

(6) K. Hattori, H. Fujii, G. Nishimura, K. Kobayashi, M. Watanabe, "Quantitative method to determine the optical properties of melons by the photon diffusion equation", *Proceeding of the fifth Asian NIR symposium (ANS2016)*, 0-06 (2016), pp. 72-73 (査読有)。

(7) H. Fujii, S. Okawa, Y. Yamada, Y. Hoshi, M. Watanabe, "Normalization method of highly forward-peaked scattering phase function using the double exponential formula for radiative transfer", *AIP*

Conference Proceedings (ICCMSE2016), Vol. 1790, 050002 (2016), pp. 1-4 (査読有)。

(8) E. Miyakawa, H. Fujii, K. Hattori, Y. Tatekura, K. Kobayashi, M. Watanabe, "Numerical study of photon migration in the presence of a void region using the radiative transfer and diffusion equations", *AIP Conference Proceedings (ICCMSE2016)*, Vol. 1790, 050003 (2016), pp. 1-4 (査読有)。

(9) 星 詳子, 藤井宏之, 橋本康, "拡散光トモグラフィ:現状と展望", *レーザー研究*, Vol. 44 (2016), pp. 230-234 (査読有)。

(10) H. Fujii, S. Okawa, Y. Yamada, Y. Hoshi, M. Watanabe, "A coupling model of the radiative transport equation for calculating photon migration in biological tissue", *Proceedings of SPIE for Biophotonics Japan 2015*, Vol. 9792, 979214 (2015), pp. 1-5 (査読有)。

(11) K. Hattori, H. Fujii, Y. Tatekura, K. Kobayashi, M. Watanabe, "Numerical study of light propagation in agricultural products for non-destructive assessment of food quality", *Proceedings of SPIE for Biophotonics Japan 2015*, 9792, 979214A (2015), 1-5 (査読有)。

〔学会発表〕(計 12 件)

(1) 藤井宏之, 山田幸生, 星 詳子, 小林一道, 渡部正夫, "拡散光による甲状腺腫瘍診断のためのヒト頸部内における光伝播の数値解析", 第 33 回近赤外フォーラム, つくば, 11 月 (2017) (招待講演)。

(2) K. Tabayashi, H. Fujii, K. Kobayashi, M. Watanabe, "Numerical investigation of light and pressure propagation in biological tissue for model-based photoacoustic tomography", Ninth JSME-KSME Thermal and Fluids Engineering Conference, Okinawa, Japan, October (2017)。

(3) H. Fujii, Y. Yamada, S. Okawa, Y. Hoshi, M. Watanabe, "Numerical Calculation of Time-Resolved Light Reflectance from Biological Tissue Using the Radiative Transfer Equation", Mathematics in (bio)Chemical Kinetics and Engineering (MaCKiE) 2017 conference, Budapest, Hungary, May (2017)。

(4) H. Fujii, "Numerical solver of the 3D radiative transfer equation in turbid media with anisotropic scattering based on

the discrete ordinates method”, Inverse problems and medical imaging, Tokyo, Japan, March (2017).

(5) 藤井宏之, “光音響トモグラフィのための輻射輸送方程式の数値計算”, 第12回現象数理解析研究会, 金沢, 3月(2017).

(6) H. Fujii, G. Nishimura, K. Hattori, K. Kobayashi, M. Watanabe, “Near-infrared optical properties of white bread using the light propagation model”, The 5th Asian NIR Symposium, Kagoshima, Japan, November (2016).

(7) K. Hattori, H. Fujii, G. Nishimura, K. Kobayashi, M. Watanabe, “Quantitative method to determine the optical properties of melons by the photon diffusion equation”, The 5th Asian NIR Symposium, Kagoshima, Japan, November (2016).

(8) K. Hattori, H. Fujii, G. Nishimura, K. Kobayashi, M. Watanabe, “Optical properties of melons determined by an analysis based on the photon diffusion equation”, The 1st Food Chemistry Conference, Amsterdam, Netherlands, October (2016).

(9) H. Fujii, S. Okawa, Y. Yamada, Y. Hoshi, M. Watanabe, “Normalization method of highly forward-peaked scattering phase function using the double exponential formula for radiative transfer”, International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering 2016 (ICCMSE 2016), Athena, Greece, March (2016).

(10) H. Fujii, S. Okawa, Y. Yamada, Y. Hoshi, M. Watanabe, “A coupling model of the radiative transport equation for calculating photon migration in biological tissue”, Biophotonics Japan 2015, Tokyo, Japan, November (2015).

(11) K. Hattori, H. Fujii, Y. Tatekura, K. Kobayashi, M. Watanabe, “Numerical study of light propagation in agricultural products for non-destructive assessment of food quality”, Biophotonics Japan 2015, Tokyo, Japan, November (2015).

(12) H. Fujii, S. Okawa, K. Nadamoto, E. Okada, Y. Yamada, Y. Hoshi, M. Watanabe, “Numerical analysis of photon migration in three-dimensional turbid media using the delta-Eddington approximation”, The 9th ICME International Conference on

Complex Medical Engineering (CME2015), Okayama, Japan, June (2015).

〔その他〕
ホームページ等
・北海道大学大学院工学研究院熱流体物理学研究室 HP
<http://labs.eng.hokudai.ac.jp/labo/fluid/>
・ Research map
<https://researchmap.jp/fujii-hr/>
・北海道大学学術成果コレクション (HUSCAP)
<https://eprints.lib.hokudai.ac.jp/statistics/statslist.php?statsurl=0gf3a06zpv7h93c>
・ えんじにあ Ring
<http://www.eng.hokudai.ac.jp/engineering/archive/2016-01/feature1601-03.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井 宏之 (FUJII, Hiroyuki)
北海道大学・工学研究院・助教
研究者番号: 00632580