

令和元年6月25日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K21085

研究課題名(和文)光コヒーレンス断層法による非侵襲定量的3次元脳循環代謝イメージング法の確立

研究課題名(英文) Establishment of non-invasive and quantitative 3D imaging of cerebral blood flow and metabolism using optical coherence tomography

研究代表者

鈴木 崇士 (Suzuki, Takashi)

京都大学・充実した健康長寿社会を築く総合医療開発リーダー育成リーディング大学院・特定助教

研究者番号：10572224

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)：周波数ドメインOCTを用いて脳循環代謝を3次元的に評価するシステムの開発を行った。ラットおよびメダカを対象に生体イメージング実験を行い、血管構造を3次元的に可視化した。また、OCT信号から内部温度分布の推定を試みた。しかしながら、今回の用いたOCTの波長(900nm)では、温度分布をしめすことは困難であることが明らかとなった。そこで、ラット脳を対象に、レーザースペckル血流イメージングと赤外温度イメージングを用いた実験より、脳血流と脳温度を同時に計測し、2次元的に評価するイメージング法を開発した。その結果、脳温度と脳血流の乖離現象が確認された。これは脳循環代謝の理解の一助となりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳が活動すると、その場所でエネルギーが消費され、代謝によって熱が発生する。その熱は脳血流によって輸送され、その結果脳の局所において温度が変化する。このわずかな温度変化を知ることで、脳の活動の程度を知ることができる。また病気で血流が悪い箇所などでは、周辺よりも温度が高いことが予想され、脳温度によって異常を見つけることが考えられる。脳血管は脳内で3次元的な構造を有しているため、血流や温度の関係を3次元的に評価することが重要となってくる。光イメージングは、非侵襲的にこれらを実験することが可能である。本研究は、光イメージングにより脳温度と脳血流の生理学的基礎を明らかにすることを目的としている。

研究成果の概要(英文)：In order to know the relationship between cerebral blood flow and cerebral metabolism three dimensionally, we developed a 3D in vivo imaging of cerebral blood flow and metabolism using a frequency domain optical coherence tomography. Although the 3D vessel structure images could be acquired in rat and medaka brain, measurements of the 3D distribution of brain temperature using the OCT were difficult. Therefore, we also developed a simultaneous imaging system to measure the 2 dimensional distribution of cerebral blood flow and brain temperature using a laser speckle imaging and an infrared camera. By using this system, we measured the rat brain during control the cerebral blood flow and the metabolism by an anesthesia. As a result, the discrepancy between the decreasing of blood flow and the increasing of brain temperature was observed. This finding may be useful to understand the cerebral circulation and metabolism.

研究分野：生体光計測

キーワード：生体光計測 光コヒーレンス断層法 脳循環代謝 神経代謝カップリング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

機能的磁気共鳴画像法(fMRI)、近赤外分光法(NIRS)などの脳機能計測法が進歩し、非侵襲的に高時空間分解能で脳活動部位を知ることができるようになってきた。しかしながら、これらは脳血流(血中ヘモグロビン濃度)の変化をターゲットとしているため、ヒトの脳活動を定量的に評価することは困難である。また、測定値そのものは相対値であり、脳活動についての情報をもたないため、個人間での測定値の比較や、個人内での測定値の時間変動を調べることはできない。したがって、我々が脳活動や脳の状態をより詳細に知るためには、脳活動の絶対量が計測できるシステムの開発が不可欠であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、光コヒーレンス断層法(OCT)を用いて、光信号から生体内部構造・温度分布や血流速度を3次元画像化することのできる「光3次元脳循環代謝イメージング法」を実現し、脳機能計測と脳病態評価に応用する技術を確立することである。

3. 研究の方法

(1) OCT 装置

非侵襲3次元計測のため、周波数ドメイン型のOCTのセットアップを行った。当初の計画では、スーパーコンティニューム光源を用い、温度依存性の強い中心波長を選択し、波長幅を任意に制御することでOCTをセットアップする予定であった。しかしながら、スーパーコンティニューム光源や、その他の装置、実験室が使用できない期間が発生した。そのため、OCT装置については、中心波長900nmの光源を用いたスペクトルドメイン型OCTをセットアップし、イメージング実験を実施した(図1)。

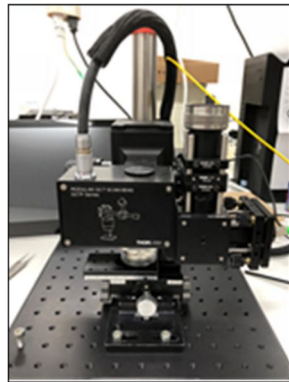


図1. OCT装置の様子

(2) OCT イメージング実験

確立したOCT装置を用いて、イメージング実験を実施した。まず、厚さ約0.5mmのフィルムを重ねた多層ファントムを作成した(図2.A)。ファントム下面よりヒータで加熱することによって、温度勾配を持たせた。各層の間には熱電対を設置し、温度を記録した(図2.B)。OCT信号を取得し、OCT信号と温度の関係について調べた。

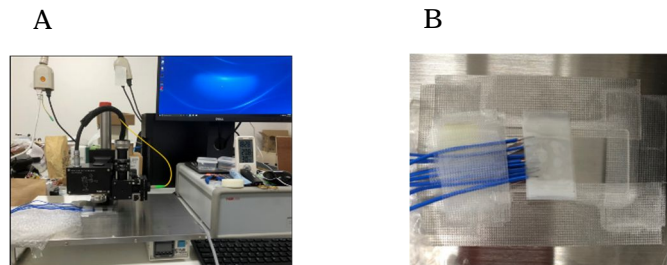


図2. OCTによる温度計測の様子(A)およびファントムの様子(B)。ファントムはメンディングテープで熱電対を挟むように配置した。テープは8層。OCTの深さ方向の信号減衰と、温度勾配を一致させないように(下面から加熱)した。

生体イメージングは、ラットを予定していたが、期間中に動物実験が困難な時期が生じたため、小型魚類（メダカ）も対象として脳血管の3次元イメージングを行った。その後、ラットの脳のイメージングも行った。また、OCT 画像に対するノイズ除去についても検討を行った。

（3）脳温度・血流同時イメージング実験

脳循環代謝を評価するため、赤外温度カメラと、レーザースペックル血流イメージングによるラット脳温度と血流の同時計測を実施した（図3）。



図3．脳温度、脳血流同時イメージング装置

4．研究成果

（1）OCT を用いた温度計測法を確立するために、温度勾配を持たせたファントムの OCT 信号を取得した。ファントム下面に設置したヒータにより、温度を変化させ、その際の温度を記録した（図4）。

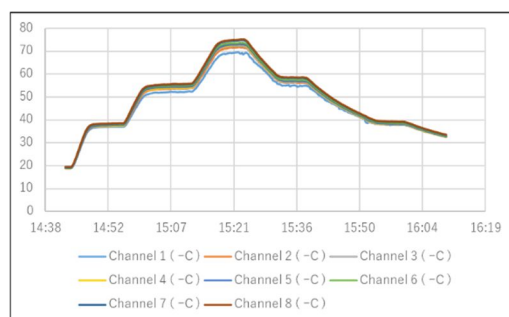


図4．ファントム内部温度時間変化

温度計測中に OCT スキャンを行った。ヒータ加熱直後の温度分布は、中間層の温度が低かったが、信号強度がそれに対応して変化していることが確認された（図5．A）。また、温度分布が生体温度範囲の35～38 においては、全体としては負の相関が確認されたが、5層目の温度が高い部分では、信号強度も増加していることが確認できた。したがって、OCT の信号強度と内部温度との間に関連があることが確認。これは OCT を用いた3次元的な温度計測の可能性を示唆している。

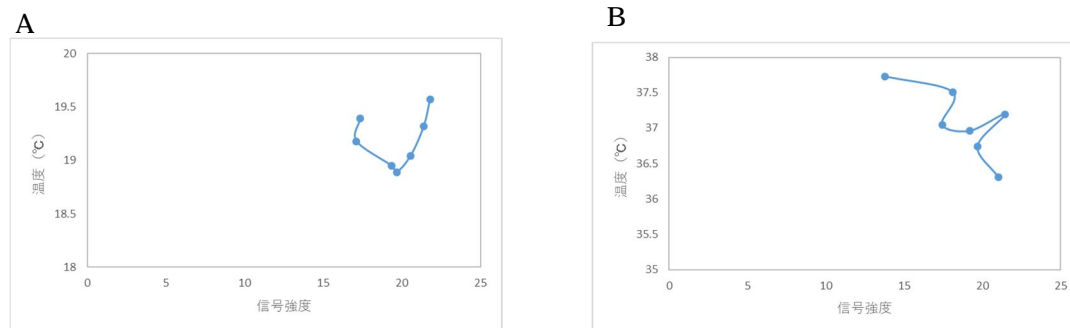


図5．OCT 信号強度と温度の関係

(2) OCT を用いた脳血管イメージングを行った。ラット死後脳の OCT イメージより、血流がないため虚脱している脳表血管を確認することができた (図 6)。

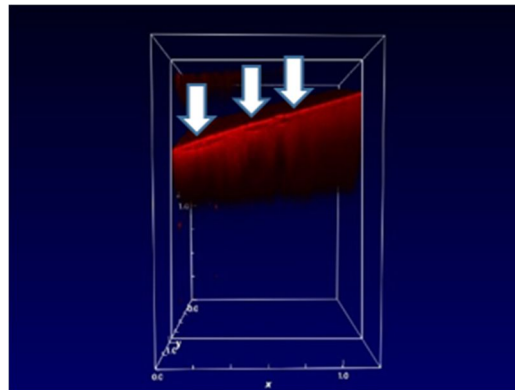


図 6 . ラット死後脳の 3 次元 OCT 画像

また、OCT の高い空間分解能を利用して、小型魚類 (メダカ) の脳血管のイメージングを行った。その結果、OCT でメダカの脳血管を観察することができた (図 7)。

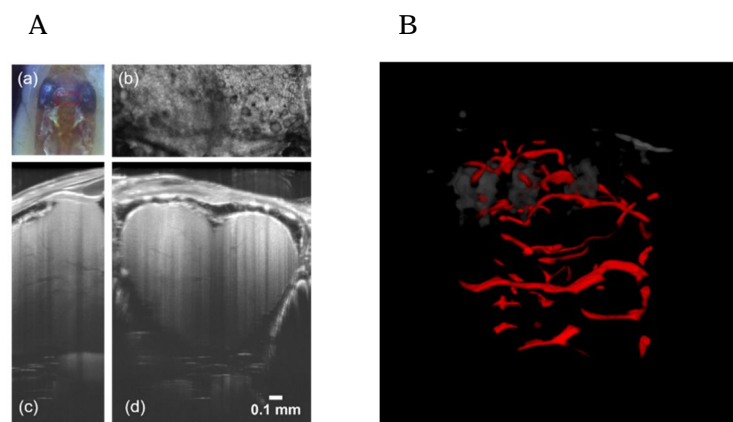


図 7 . 小型魚類脳の OCT 画像 (A) および終脳血管 3 次元構造画像 (B)

(3) 麻酔下ラットの脳温度と脳血流を、赤外温度カメラとレーザースペックル血流イメージングを用いて同時計測した。図 8 に脳血流イメージと脳温度イメージの一例を示す。

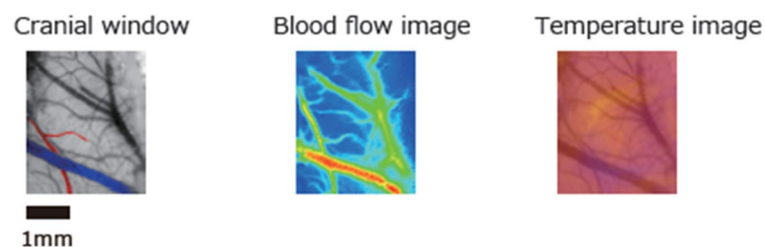


図 8 . 同時イメージング結果例

開発したイメージングシステムにより、同一視野のそれぞれの画像を取得することができた。2 種類の麻酔薬によりラット脳血流、脳温度をそれぞれ制御することができた。使用した麻酔薬の脳への影響と投与プロトコルを図 9 に示す。

	Cerebral blood flow	Cerebral Metabolism
Isoflurane	↑ (Young et al. 1991)	↓ (Alkire et al. 1997)
α -chloralose	↓ (Nakao et al. 2001)	↓ (Shulman et al. 1999)



図9．使用した麻酔薬の作用（上）およびプロトコル（下）

これにより、ラットの脳温度および脳血流を制御することができた。図10は、脳血流と脳温度の時間変化を示している。7～10分の間で、脳血流は一定となるが、脳温度は低下を示した。また、30～60分では、脳血流は低下傾向を示したが、脳温度は上昇していることが確認された。このことから、脳血流と脳温度の間のDecouplingを明らかにすることができた。

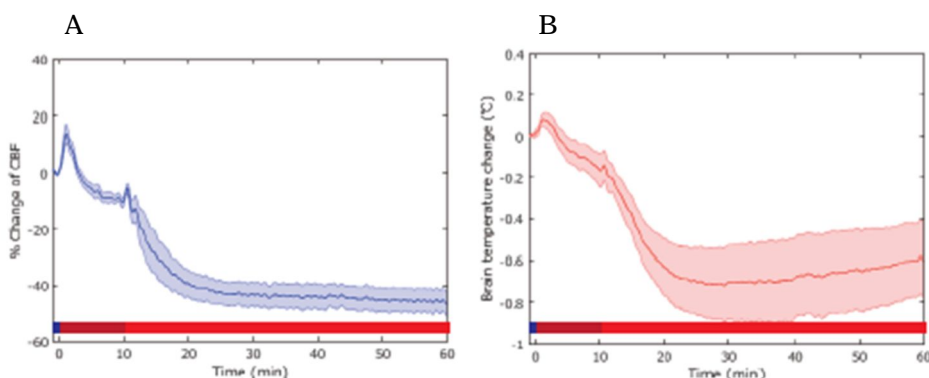


図10．ラット脳血流（A）および脳温度（B）の時間変化

本研究で OCT 信号と温度の関係について示すことができたが、温度計測を実現するには不十分であった。これは、今回使用した OCT の光源波長が、温度を評価するのに最適ではなかったことが考えられた。しかしながら、OCT を用いた血流および温度の3次元計測の実現可能性を示すことができた。また、脳血流と脳温度の関係についても明らかにすることができた。脳温度は、神経活動や脳循環代謝状態を把握する指標として有用であると考えられ、本研究で得られた成果は、定量的脳機能イメージングや神経-代謝-血管カップリングの解明、さらに脳血管疾患研究の一助となりうるであろう。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Suzuki T., Oishi N., and Fukuyama H., “Simultaneous infrared thermal imaging and laser speckle imaging of brain temperature and cerebral blood flow in rats”, *Journal of Biomedical Optics*, 24(3), 031014 (2019), 査読あり
doi: 10.1117/1.JBO.24.3.031014.

〔学会発表〕(計 5 件)

- 1．赤外温度・血流同時イメージングによるラット脳虚血急性期における脳循環代謝の評価、鈴木崇土、大石直也、福山秀直、第27回日本脳循環代謝学会総会、富山、2015.10.30
- 2．赤外温度カメラとレーザースペックル血流計を用いたラット脳血流・代謝同時イメージング法の開発、鈴木崇土、大石直也、福山秀直、日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2017、東京、2017.11.2
- 3．脳血流・温度同時イメージングによる脳循環代謝の時空間解析、鈴木崇土、大石直也、福山秀直、第29回日本脳循環代謝学会総会、大阪、2017.11.3
- 4．Suzuki T., Ueno T., Oishi N., and Fukuyama H., “Visualization of microvessels in medaka brain using Optical Coherence Tomography”, 2018 International Conference on Complex Medical Engineering, Shimane, Japan, 2018. 9. 6

5. OCTによるメダカ脳微小血管の in vivo 計測、鈴木崇士、上野智弘、大石直也、福山秀直、
日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2018、東京、2018.11.2

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。