

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 5 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2012

課題番号：21240045

研究課題名（和文） 新原理による3次元構造の光透視具現化システムの開発

研究課題名（英文） Development of optical transillumination system to realize imaging of 3D structure using new principles

研究代表者 清水 孝一 (SHIMIZU KOICHI)

北海道大学・大学院情報科学研究科・教授

研究者番号：30125322

研究成果の概要（和文）：生体内部の構造情報および機能情報を光により3次元的に透視イメージングすることをめざし、新原理に基づく新たな手法を創出するとともに、その可能性を実証するシステムを開発した。これにより、放射線被曝のない安全な近赤外光を用い、実験用小動物やヒト四肢などの内部構造をイメージングできる可能性が実証された。また、臓器形状だけではなく、組織酸素化状態などの機能情報もイメージングできる可能性が確かめられた。

研究成果の概要（英文）：To realize 3D transillumination imaging of internal structure and function of biological body, we developed new techniques based on original principles and created the systems to verify them. In this study, the feasibility of imaging the internal structure of experimental animals and human limbs using safe near-infrared light without radio-active exposure was verified. The feasibility of functional imaging such as tissue oxygenation state was also verified.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|------------|------------|
| 2009年度 | 18,700,000 | 5,610,000 | 24,310,000 |
| 2010年度 | 9,700,000 | 2,910,000 | 12,610,000 |
| 2011年度 | 5,100,000 | 1,530,000 | 6,630,000 |
| 2012年度 | 2,900,000 | 870,000 | 3,770,000 |
| 総計 | 36,400,000 | 10,920,000 | 47,320,000 |

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：生体透視，3次元光透視，近赤外光，光散乱，点拡がり関数，近軸散乱光，光拡散，時間分解解析

1. 研究開始当初の背景

(1) 国内外の動向：光による生体透視や光CTは、その有用性が指摘されながらも、強い拡散性散乱の問題が障害となり、実用化が阻まれてきた。主に米欧日を中心に研究が行われ、米国では乳房のCT、英国では新生児頭部のCT等の研究が進んでいる。しかし、どれも空間分解能がcmオーダーと、実用には不十分なものとどまっているのが現状であ

る。我が国では断層化を途中で断念し、脳表マッピング（光トポグラフィ）として実用化を優先した。しかし、それでは深さ方向の情報はなく、マッピング分解能もcmオーダーにとどまっている。OCTという高分解能CT技術が普及しているが、この技術では組織表面から2-3mm程度と、イメージング深さに大きな制約がある。

(2) 申請者の背景：上記動向に対し申請者ら

は、「生体の光透視など不可能」と考えられていた時期から、その可能性と有用性を実証してきた。またそれを進め、体内機能情報イメージングおよび光CTの可能性を実証してきた。さらに一貫してその可能性を追求し、生体光透視のための種々の技術基盤を確立してきた。これらの背景により、生体内部構造3次元光透視の可能性を追求するに至った。

2. 研究の目的

本研究は、生体内部の構造情報および機能情報を光により3次元的に透視イメージングすることをめざし、新原理に基づく新たな手法を創出するとともに、それを具現化するシステムを開発しようとするものである。具体的には、次の目標の達成をめざした。

- (1) これまで個々独立に研究してきた透視法を、3次元光透視に総合できるようそれぞれ改良を図る。
- (2) 3次元光透視に最適な撮像法および画像再構成法を新たに開発する。
- (3) これら方法を具現化する試作システムを設計製作する。
- (4) 内部構造既知のモデルファントム、実験動物およびヒト四肢等のイメージングを行い、工学的および医学的両側面から試作システムの性能評価を行う。

3. 研究の方法

(1) 2009年度は、これまで申請者らが開発してきた各要素技術を改良して、次のような3次元光透視原理の確立を図った。

- ① 透過型光透視による3次元光透視の実現
- ② 反射型透視による3次元光透視の実現
- ③ 光CT法による3次元光透視の実現
- ④ 蛍光利用による3次元蛍光透視の実現

(2) 2010年度は、以下のように、2009年度の基礎的検討で定められた3次元光透視の原理を具現化するシステムの具体的設計を行った。

- ① シミュレーションを繰り返し行い、システムパラメータの最適化を図った。
- ② シミュレーションにより得られた最適化パラメータの実験的検証を行った。
- ③ 決定したシステムパラメータを実装するハードウェアおよびソフトウェアを設計した。
- ④ システム基本部分の試作を開始し、シミュレーションから期待される性能の基本的可能性を検証した。

(3) 2011年度は、それまでの成果を受け、以下のように装置各部を設計製作し、3次元光透視の原理を具現化するシステムの具体的開発に入った。

- ① 以下の装置各部を設計製作した。光源部、照射光伝送部、アプリケーション部、生体部位支持部、受光部、信号伝送部、画像処

理・提示部等のハードウェア。これら各部をドライブしたシステム化するためのソフトウェア。信号処理、画像処理および3次元透視像再構成のソフトウェア。

- ② 装置各部の動作試験を繰り返し、所期の性能を達成するまで改良を図った。
 - ③ 開発したソフトウェアにより、全体のシステム化を図った。
- (4) 2012年度は、前年度までに開発した実験システムを用い、次のように実際に3次元透視を試みた。
- ① 前年度までに開発した実験システムのイメージング特性を計測および解析し、必要な改良を加えた。
 - ② モデルファントム、実験動物、ヒト四肢など計測対象ごとのアプリケーションを作成した。
 - ③ 生体組織の光学定数を持つモデルファントムを用い、内部吸光構造既知の対象の3次元透視を試みた。
 - ④ マウスやラットなど実験用小動物の3次元透視を試みた。
 - ⑤ ヒト四肢の光透視を試みた。

各年度を通し、研究成果を国際会議で発表するとともに、必要に応じ特許出願を行った。

4. 研究成果

(1) 近軸散乱光による透視：申請者らが開発した近軸散乱光を検出する原理を2次元面に拡張し、高分解能な透視法に発展させた。その結果、Fig. 1(a)のように不可視な散乱体内部血液像を同図(b)のように可視化することに成功した。これをさらに進め、生体組織でも適用できるよう発展させた。

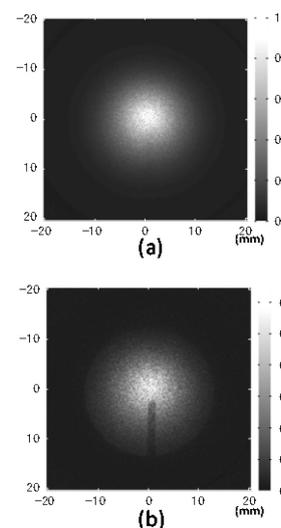


Fig.1 散乱体内部血液像のイメージング：
(a)観測像, (b)近軸散乱光

(2) 後方散乱光による断層像再構成：申請者が開発した後方散乱光の時間分解計測による深さ方法吸収分布推定法を拡張し、断層像の再構成に成功した。Fig. 2 に、筋肉組織中の吸収体断層像の再構成結果を示す。

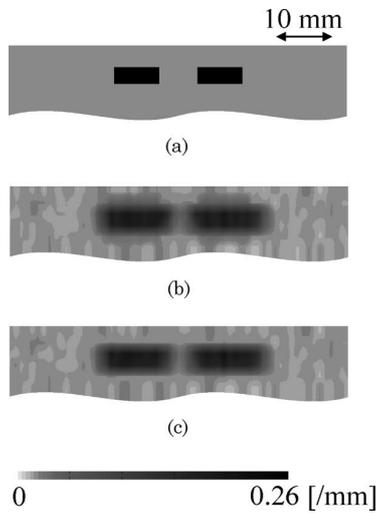


Fig.2 後方散乱光計測による豚肉内吸収体の吸光度分布計測結果: (a)吸収構造, (b)単純逆問題解, (c)提案手法

(3) 成人前腕部の透視および動脈の透視：生体に対する光入射部分の設計と改良を繰り返し、透視可能な生体の厚みを大きく増加させた。これにより、従来は手掌程度の厚さにとどまっていた透過型透視を、成人上腕部全域にまで拡大することに成功した。

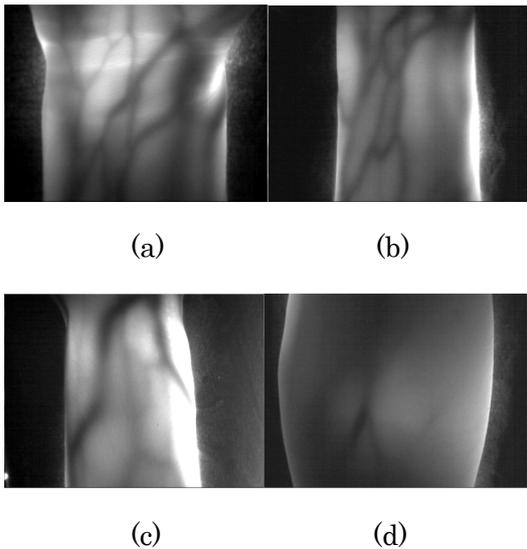


Fig.3 成人前腕部全域の透視達成: (a)手首内側(47mm厚), (b)前腕内側(53mm), (c)前腕外側(58mm), (d)肘部内側(67mm)

また、これまでで光で透視できる血管は体表近くの静脈とされてきた。これに対し、透視システムの改良により、これまで不可能と思われてきた動脈の透視を、成人前腕部において初めて可能とした。この成果は、現在のところ世界初のものと考えられる。Fig. 4 に透視した血管が動脈であることを実証した結果を示す。

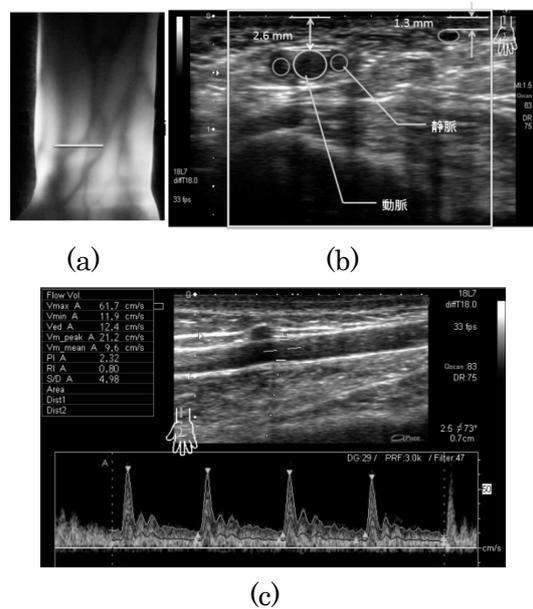


Fig.4 超音波断層装置による動脈透視の実証: (a)光透視像と超音波プローブの位置, (b)超音波 B-mode 断層像, (c)ドップラーによる血流波形

(4) 散乱抑制法の適用：生体の2次元透視像において体内光散乱の影響を抑制する手法を開発し、静脈のみならず動脈の一部も比較的鮮明に描写できるようにした。Fig. 5 に、散乱抑制効果の実例を示す。また、撮像対象を平板上にしなくとも円筒状のままでも散乱抑制ができるようにした。

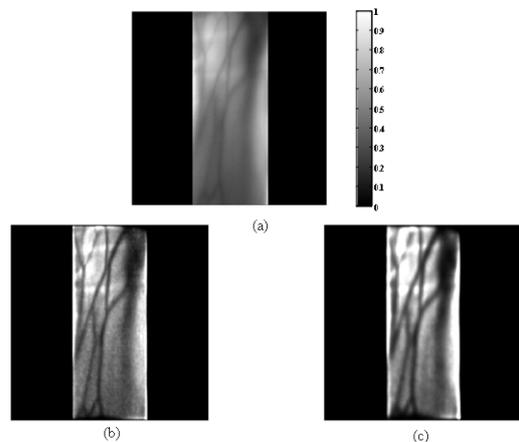


Fig.5 散乱抑制の効果: (a)光透視像, (b)静脈鮮明化, (c)動脈鮮明化

- (5) 3次元透視の実現：これまでの成果を合わせ、3次元像を再構成するアルゴリズムを開発して、3次元透視を実現した。結果を Fig. 6 に示す。肉眼ではほとんど見えない散乱体中であっても、透明水中とほぼ同

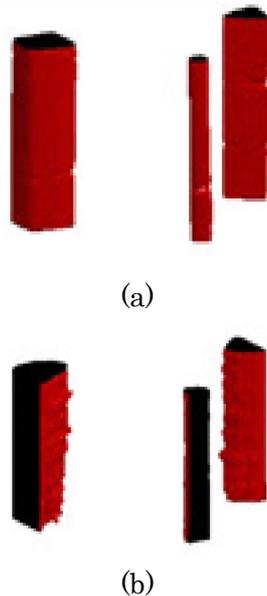


Fig.6 吸収体三次元透視の結果:
(a)透明水中, (b)散乱体中

程度の三次元透視が可能であることを示す結果が得られた。

このように、当初目的の重要な基本部分は、ほぼ達成されたと考える。また、この原理を、広く基礎医学や臨床医学で利用可能なものにするための課題も明らかになった。今後、これらの成果をより実用的なものにするための研究を継続していきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 8 件)

- (1) 清水孝一, 生体組織における光伝搬の解析, 光学, 査読有, 41 巻, 2012, 414-423.
- (2) 工藤信樹, 清水孝一, 画像差分シュリーレン法による超音波音場の可視化, 超音波医学, 査読有, 38 巻, 2011, 25-26.
- (3) T. Sakurai, S. Trirongjitmoah, Y. Nishibata, T. Namita, M. Tsuji, S. P. Hui, S. Jin, K. Shimizu and H. Chiba, Measurement of lipoprotein particle sizes using dynamic light scattering, Annals of Clinical Biochemistry, 査読有, 47, 2010, 476-481.
- (4) S. Trirongjitmoah, T. Sakurai, K. Iinaga, H. Chiba and K. Shimizu, Fraction estimation of small, dense LDL using autocorrelation function of dynamic light scattering, Optics Express, 査読有, 18, 2010, 6315-6326.
- (5) 加藤祐次, 清水孝一, 光干渉法による散乱

体内部超音波変調信号の検出, 電子情報通信学会論文誌, 査読有, J92-D 巻, 2009, 944-950.

- (6) K. Takagi, H. Kakinuma, Y. Kato and K. Shimizu, CW transillumination imaging by extracting weakly scattered light from strongly diffused light, Optics Express, 査読有, 17, 2009, 8332-8342.
- (7) T. Namita, Y. Kato and K. Shimizu, CT imaging of diffuse medium by time-resolved measurement of backscattered light, Applied Optics, 査読有, 48, 2009, D208-D217.
- (8) K. Takagi, Y. Kato and K. Shimizu, Extraction of near-axis scattered light for transillumination imaging, Applied Optics, 査読有, 48, 2009, D36-D44.

〔学会発表〕 (計 19 件)

- (1) J. Akiyama, D. Seki, T. Namita, Y. Kato and K. Shimizu, Feasibility study for optical BAN, 7th International Symposium on Medical Information and Communication Technology, March 6-8, 2013, Meiji University, Tokyo, Japan.
- (2) K. Shimizu, T. Namita and Y. Kato, Fundamental study for optical BAN, 3rd International Conference on Wireless Mobile Communication and Healthcare, November 21-23, 2012, Villa Modigliani, Paris, France.
- (3) K. Shimizu, J. Akiyama, T. Namita and Y. Kato, Fundamental study for optical communication through human body, International Symposium on Biotelemetry, May 24-26, 2012, Weitzer Hotels BetriebsgesmbH, Graz, Austria.
- (4) K. Shimizu, H. Takahashi, T. Namita and Y. Kato, Point spread function for optical transillumination imaging of animal body, Progress in Electromagnetics Research Symposium, March 27-30, 2012, Sunway Resort Hotel and Spa, Kuala Lumpur, Malaysia.
- (5) 清水孝一(招待講演), 生体観察のための不要散乱抑制, 日本光学会(応用物理学会)冬期講習会, 2012年1月19-20日, 東京大学山上学館, 東京都.
- (6) K. Shimizu (invited), N. Tobisawa, T. T. Nghia, T. Namita and Y. Kato, Application of transillumination imaging to injection assist system, 4th International Conference on Biomedical Engineering, January 8-12, 2012, Inter-Continental Asiana Saigon, Ho Chi Minh City, Viet Nam.
- (7) T. T. Nghia, T. Namita, Y. Kato and K. Shimizu, Feasibility study for 3D reconstruction of internal structure of animal body using near-infrared light, 4th International Conference on Biomedical Engineering, January 8-12, 2012, Inter-Continental Asiana Saigon, Ho Chi Minh City, Viet Nam.

(8) 清水孝一(招待講演), 光による生体透視イメージング, Optical Solution Conference 2011, 2011年10月14日, 富士ソフトビル, 東京都.

(9) Takeshi Namita, Masayuki Kawashima, Y. Kato and K. Shimizu, Reliable scattering coefficient estimation against absorption inhomogeneity by time-resolved measurement of backscattered light, Conference on Lasers and Electro-Optics/Pacific Rim 2011, Aug. 28-Sep. 1, 2011, Sydney Convention and Exhibition Centre, Sydney, Australia.

(10) Takeshi Namita, Masafumi Otani, Y. Kato and K. Shimizu, New technique to estimate non-absorbing temporal point spread function for diffuse optical tomography using backscattered light, Conference on Lasers and Electro-Optics/Pacific Rim 2011, Aug. 28-Sep. 1, 2011, Sydney Convention and Exhibition Centre, Sydney, Australia.

(11) M. Shimano, T. Namita, Y. Kato and K. Shimizu, Reconstruction of three-dimensional structure in turbid medium by scattering suppression, Symposium on Photonics and Optoelectronics 2011, May 16-18, 2011, East International Hotel, Wuhan, China.

(12) N. Tobisawa, T. Namita, Y. Kato and K. Shimizu, Injection assist system with surface and transillumination images, 5th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering, May 10-12, 2011, Optics Valley Kingdom Plaza, Wuhan, China.

(13) 清水孝一 (招待講演), マクロな光技術の生体医工学応用, 2010年10月30日, 北海道大学, 札幌.

(14) 清水孝一 (招待講演), 近赤外光による生体内部構造および機能の透視イメージング, 医用近赤外線分光研究会, 2010年10月16日, 旭川グランドホテル, 旭川.

(15) K. Shimizu (Invited Symposist), Transillumination imaging of animal body with scattering suppression of NIR light, 日本生体医工学会大会, 2010年6月25-27日, 大阪国際交流センター, 大阪.

(16) N. Kudo (Invited Symposist), Optical imaging of biological tissues using ultrasound-modulated light, 日本生体医工学会大会, 2010年6月25-27日, 大阪国際交流センター, 大阪.

(17) K. Shimizu (Invited), Functional transillumination imaging using near-infrared light, 日本生体医工学会大会, 2010年6月25-27日, 大阪国際交流センター, 大阪.

(18) 清水孝一 (招待講演), 強散乱体における散乱・吸収計測法の開発, 電気学会光応用・視覚研究会, 2010年2月2日, 北海道大学, 札幌.

(19) K. Shimizu (Invited), Transillumination imaging with scattering suppression technique, Asian Pacific Symposium on Biophotonics, May 27, 2009, Shilla Hotel, Jeju, Korea.

〔図書〕(計1件)

(1) 清水孝一(分担執筆), コロナ社, バイオメトリクス教科書, 2012, 192.

〔産業財産権〕

○出願状況(計15件)

名称: 血中成分濃度測定装置および血中成分濃度測定方法

発明者: 清水孝一, 飯永一也

権利者: 北海道大学, 飯永一也

種類: 特許

番号: 特願2012-267708

出願年月日: 2012年12月06日

国内外の別: 国内

名称: Component concentration measurement device and component concentration measurement method

発明者: Kazuhiro Nishida, Koichi Shimizu

権利者: セイコーエプソン, 北海道大学

種類: 特許

番号: 13/609,456

出願年月日: 2012年09月11日

国内外の別: 国外

名称: 光吸収分布推定装置, 濃度測定装置及び光吸収係数分布推定装置の制御方法

発明者: 西田和弘, 清水孝一, 加藤祐次

権利者: セイコーエプソン, 北海道大学

種類: 特許

番号: 特願2012-153552

出願年月日: 2012年07月09日

国内外の別: 国内

名称: 光吸収係数算出装置, 濃度定量装置, 光吸収係数算出方法, 濃度定量方法, 光吸収係数の算出を行うプログラム及び濃度の算出を行うプログラム

発明者: 西田和弘, 清水孝一

権利者: セイコーエプソン, 北海道大学

種類: 特許

番号: 特願2012-139831

出願年月日: 2012年06月21日

国内外の別: 国内

名称: 濃度測定装置及び濃度測定装置の制御方法

発明者: 西田和弘, 清水孝一

権利者: セイコーエプソン, 北海道大学

種類: 特許

番号：特願 2012-135642
出願年月日：2012年06月15日
国内外の別：国内

名称：Concentration determination apparatus and concentration determination method

発明者：Kazuhiro Nishida, Koichi Shimizu
権利者：セイコーエプソン，北海道大学
種類：特許
番号：13/493,384
出願年月日：2012年06月11日
国内外の別：国外

名称：成分濃度測定装置及び成分濃度測定方法

発明者：西田和弘，清水孝一
権利者：セイコーエプソン，北海道大学
種類：特許
番号：特願 2012-096316
出願年月日：2012年04月20日
国内外の別：国内

名称：Concentration measurement method and concentration measurement apparatus

発明者：K. Nishida, K. Amano, K. Shimizu
権利者：セイコーエプソン，北海道大学
種類：特許
番号：13/425,537
出願年月日：2012年03月21日
国内外の別：国外

名称：濃度定量装置、濃度定量方法及びプログラム

発明者：天野和彦，清水孝一
権利者：セイコーエプソン，北海道大学
種類：特許
番号：特願 2012-001185
出願年月日：2012年01月06日
国内外の別：国内

名称：濃度定量装置、濃度定量方法及びプログラム

発明者：天野和彦，清水孝一
権利者：セイコーエプソン，北海道大学
種類：特許
番号：特願 2012-001184
出願年月日：2012年01月06日
国内外の別：国内

名称：成分濃度測定装置及び成分濃度測定方法

発明者：西田和弘，清水孝一
権利者：セイコーエプソン，北海道大学
種類：特許
番号：特願 2011- 227932
出願年月日：2011年10月17日

国内外の別：国内

名称：濃度定量方法及び濃度定量装置

発明者：西田和弘，天野和彦，清水孝一
権利者：セイコーエプソン，北海道大学
種類：特許
番号：特願 2011- 203102
出願年月日：2011年09月16日
国内外の別：国内

名称：水分量測定方法及び水分量測定装置

発明者：西田和弘，天野和彦，清水孝一
権利者：セイコーエプソン，北海道大学
種類：特許
番号：特願 2011- 190537
出願年月日：2011年09月01日
国内外の別：国内

名称：濃度定量装置及び濃度定量方法並びにプログラム

発明者：天野和彦，清水孝一
権利者：セイコーエプソン，北海道大学
種類：特許
番号：特願 2011-185108
出願年月日：2011年08月26日
国内外の別：国内

名称：濃度定量装置、濃度定量方法

発明者：西田和弘，天野和彦，清水孝一
権利者：セイコーエプソン，北海道大学
種類：特許
番号：特願 2011-137316
出願年月日：2011年06月21日
国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 孝一 (SHIMIZU KOICHI)
北海道大学・大学院情報科学研究科・教授
研究者番号：30125322

(2) 研究分担者

工藤 信樹 (KUDO NOBUKI)
北海道大学・大学院情報科学研究科・准教授
研究者番号：30271638
加藤 祐次 (KATO YUJI)
北海道大学・大学院情報科学研究科・助教
研究者番号：50261582
北間 正崇 (KITAMA MASATAKA)
北海道工業大学・医療工学部・教授
研究者番号：50285516
千葉 仁志 (CHIBA HITOSHI)
北海道大学・大学院保健科学研究所・教授
研究者番号：70197622