

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 17 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350510

研究課題名(和文)変性関節軟骨における粘弾性係数分布のマイクロ断層可視化法(多機能OCT)の開発

研究課題名(英文)Micro-Tomographic Visualization (Multi-Functional OCT) of Visco-elastic Properties inside Osteoarthritic Cartilage

研究代表者

佐伯 壮一 (Saeki, Souichi)

大阪市立大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：50335767

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：落射顕微鏡型ダイナミックOCSAシステムを構築し、検出目標値をクリアした。ブタ軟骨を用いて、静的試験(応力緩和)と振動試験(動的粘弾性)を適用し、ひずみ速度の時間変化挙動に反映することを統計的に証明した。軟骨変性度の評価法として、前者はひずみ速度緩和減衰係数、後者は位相空間勾配を用いて、有意診断可能であった。軟骨粘弾性パラメータを別途力学試験器により推定し、初期変性において粘性係数の劣化を明らかにした。粘弾性モデルと推定パラメータに基づいて、本システムの力学的意味が理論的に解明された。一方、逆解析システムの構築基盤を整え、数値実験により粘弾性パラメータの断層分布推定法の可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：The epi-illumination typed Dynamic-OCSA system was built with the target specification. The static and vibration examination, i.e. stress-relaxation and dynamic mechanical analysis respectively, were applied using porcine cartilage collagenase-digested or not. It was proved that time-behavior of strain rate was related with degradation degree. We propose the tomographic diagnosis using the attenuation coefficient of strain rate and depth-gradient of viscoelastic phase, respectively, which can diagnose statistically with significant difference. The viscoelastic parameters of cartilage were estimated by typical compression examination, then it was clarified that the viscosity coefficient was initially deteriorated in early osteoarthritis. Based on a viscoelastic model and estimated parameters, the dynamic meaning was elucidated theoretically. Tomographic diagnosing system of inverse analysis of viscoelastic parameters was suggested preliminarily by numerical experiment.

研究分野：医用生体可視化学

キーワード：生体医工学 バイオメカニクス 生体材料学 医用生体可視化学 計測工学 人間医工学

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、軟骨組織を5 μ m程度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信号は複雑なスペックルパターンであるため、組織形態分布を定性的に把握することは可能であるが、医学病理学的対応が確立していない。特に、軟骨のように粘弾性特性に特化した組織では、組織内部のマイクロバイオメカニクスの定量評価が不可欠であり、組織機械特性を検出する機能性を有したOCTシステムの開発が望まれている。一方、初期変性軟骨では、軟骨基質量の変化よりも組織機械特性の変化が有意に現れることから、粘弾性特性をダイレクト検出する手法が有効である。特に、組織内部の粘弾性係数である定量物性値をマイクロ断層可視化する技術はこれまでに無く、臨床機器として開発が切望されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、数マイクロの高分解能及び非侵襲診断能力を有する光干渉断層画像法(OCT)に微小圧縮デバイスを組み合わせる機能化し、組織内のひずみ速度を断層検出するダイナミックOCSAシステムを構築することによって、変性関節組織のマイクロメカニクス軟骨診断法を実現することである。これに加え、粘弾性係数を定量断層可視化する逆解析システムの開発も主目的である。提案システムでは、連続撮影されたOCT干渉信号スペックルの変形解析を連続施行し、ひずみ速度断層分布の経時変化を取得する。更に、変形ベクトル場の時空間断層データに圧縮デバイスの力学境界条件を与えた有限要素逆解析アルゴリズムによって、2次元粘弾性係数断層推定を行う。高齢化社会病である変形性関節疾患の臨床診断法として、整形外科・リハビリテーション分野における医療機器業界に波及させると共に、軟骨組織バイオメカニクスの解明にも寄与を図る。

3. 研究の方法

本提案研究では、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干渉信号のスペックル変形解析を時間連続施行し、組織変形分布の経時変化を断層検出するダイナミックOCSAシステムの完成が第1目的である。この際に、臨床適用を見据えた間接内視鏡への導入を考慮し、圧縮負荷PZTデバイスの適用性検討も実施する。なお、歯科用OCTプローブ(0.6)が既に存在し、薬剤投与用16G(0.94mm)シリンジ針を利用した関節内視鏡(研究業績(7))への適用が考えられる。次に、ダイナミックOCSAにより取得された組織変形分布の時系列データから粘弾性特性を断層推定する逆解析システムの構築が第2目的である。ひずみ断層分布検出システ

ムOCSAは申請者が既存研究として構築済みであり、ブタ軟骨へ適用中である。しかし、本申請システムのように、ひずみ速度断層分布の時空間データから粘弾性特徴量を断層推定する『多機能OCTシステム』は世界で唯一である。実際に、国内外のOCT研究では3次元断層可視化を目指した計測時間の短縮化が主流であり、組織内部の機械特性のマイクロ断層可視化技術は皆無であり、開発システムは高い独創性を有している。

4. 研究成果

図1に示す、微小圧縮負荷デバイス(PZT)を備えた落射顕微鏡型ダイナミックOCSAシステム(Dynamic Optical Coherence Straingraphy)を構築し、検出目標値をクリアした。ブタ軟骨を用いて、静的試験(応力緩和)と振動試験(動的粘弾性)を適用し、ひずみ速度の時間変化挙動に反映することを統計的に証明した。軟骨変性度の評価法として、前者はひずみ速度緩和減衰係数、後者はひずみ速度と強制変位の位相差空間勾配を用いて、有意診断可能であった。軟骨粘弾性パラメータを別途圧縮力学試験器により推定し、初期変性において粘性係数の劣化を明らかにした。3要素粘弾性モデルと推定パラメータに基づいて、本システムの力学的意味について理論的な解明を実施したところ、本システムにより粘性と弾性のバランスを検出していることが判明した。また、実際の臨床システムとしての適用を目指して、関節穿刺OCTプローブの試作を行い、ブタ後足関節を用いた穿刺実験によってvivo試験への適用性を示した。一方、逆解析システムの構築基盤を整え、数値実験により粘弾性パラメータの断層分布推定法の可能性を示唆した。

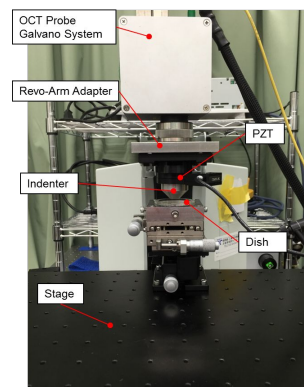


図1 : Epi-illumination typed Dynamic Optical Coherence Straingraphy

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 4 件)

- (1) Yu Nakamichi, Souichi Saeki, Takafumi Hiro, Masunori Matsuzaki, "in vivo Tomographically Diagnosing Technique of Early Cancer using 2-Color Optical Coherence Dosigraphy", Journal of Biomechanical Science and Engineering Vol. 12 (2017) No. 2 16-00591
- (2) 古川大介, 佐伯壮一, 西野亮平, 三島卓, "高周波変調型低コヒーレンス干渉計を用いた流速分布マイクロ断層可視化法の精度検証", 実験力学会 J S E M 2017 Vol/17 No.1 pp.52-56.
- (3) 佐伯壮一, 坂田義太郎, 古川大介, "Micro-tomographic Visualization of Mechanical Characteristics (Multi-Functional OCT) Optronics (2016年1月号)
- (4) 佐伯壮一, 中道友, "2波長帯を用いた Functional OCT の DDS への応用(多機能 OCT)", 光アライアンス, 11 巻, 2015, pp.591-595.

〔学会発表〕(国内 31 件、海外 4 件、計 35 件)

- 1) Ryuki Kunitomo, Daisuke Furukawa, Souichi Saeki, "Study on Micro-tomography of Temperature using FEM-based Inverse Analysis applied to Optical Coherence Straingraphy", WCCM/APCOM2016, 2016/7/26, Seoul, Korea, (on CDrom).
- 2) Souichi Saeki, "Micro-tomographic Diagnosis of Skin, Cartilage, Atherosclerosis, Tumor and Regenerative Tissue using Multi-functional OCT", 8th OCARINA International Symposium, 2017/3/7, Osaka, Japan, (on CDrom).
- 3) Ryohei Nishino, Souichi Saeki, Suguru Mishima, Minoru Yoshiyama, Atsushi Shibata, Yudai Yamaguchi, "Study on Tomographic Micro-Visualization of Erythrocyte Velocity distribution using High Frequency Modulated Low Coherence Interferometer (Optical Coherence Doppler Velocigraphy)", 8th Asian-Pacific Conference on Biomechanics, 2015/9/18, Sapporo, Japan, (on CDrom).
- 4) Hiroki Nakayama, Souichi Saeki, Kiichi Hasegawa, Mitsuhiko Ikebuchi, Nobuo Niimi, Yoshihito Tsukahara, "Micro-Tomographic Study on Viscoelastic Behavior of articular cartilage using Dynamic Optical

Coherence Straingraphy", 8th Asian-Pacific Conference on Biomechanics, 2015/9/18, Sapporo, Japan, (on CDrom).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 5 件)

- 1) 特願 2017-006315 号, 佐伯壮一, 古川大介, 出願人: 公立大学法人大阪市立大学, 「物質含有量を断層可視化する装置および方法」, 日本国, 2017年1月18日
- 2) PCT/JP2016/70460 (国際出願), 特願 2015-139114 号, 佐伯壮一, 斯波将次, 出願人: 公立大学法人大阪市立大学, 「癌深達度診断システム」, 日本国, 2016年7月11日
- 3) 特願 2016-121492 号, 佐伯壮一, 原祐輔, 山下豊信, 出願人: 公立大学法人大阪市立大学, 株式会社資生堂, 「皮膚診断装置、皮膚状態出力方法、プログラムおよび記録媒体」, 日本国, 2016年6月20日
- 4) PCT/JP2015/73485 (国際出願), 特願 2014-171822 号, 佐伯壮一, 池淵充彦, 軟骨診断装置および診断用プローブ, 出願人・公立大学法人大阪市立大学、日本シグマックス株式会社 (2015.08)
- 5) PCT/JP2015/73457 (国際出願), 特願 2014-168802 号, 佐伯壮一, 応力可視化装置, 出願人・公立大学法人大阪市立大学

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.eng.osaka-cu.ac.jp/ungrad/mech.html>

【出展】

- 1) メディカル J A P A N 大阪, 2016 年度, "変形性膝関節症・膝関節軟骨・診断装置(軟骨粘弾性マイクロ断層可視化装置)", 大阪市立大学, シグマックス
- 2) メディカル J A P A N 大阪, 2016 年度, "スマート Ag n i g 皮膚診断装置(毛細血管血流速マイクロ断層可視化装置)", 大阪市立大学, 東光高岳

6. 研究組織

(1) 研究代表者： 佐伯壯一 (Souichi Saeki)
大阪市立大学 大学院工学研究科 准教授
研究者番号： 50335767

(2) 研究分担者： 池淵充彦 (Mitsuhiko Ikebuchi)
大阪市立大学 大学院医学研究科 講師
研究者番号： 70453131

(3) 連携研究者： 古川大介 (Daisuke Furukawa)
大阪市立大学 大学院工学研究科 博士研究員
研究者番号： 80774760

(4) 研究協力者
()