

令和元年6月7日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H02312

研究課題名(和文) マイクロ波プロセス・トモグラフィー法による血流内微小血栓モニタリング法の確立

研究課題名(英文) Establishment of micro thrombus monitoring method in blood flow by microwave process tomography method

研究代表者

武居 昌宏 (Takei, Masahiro)

千葉大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：90277385

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,500,000円

研究成果の概要(和文)：微小血栓のリアルタイム・モニタリングを目的とし、プロセス・スペクトロスコピー・トモグラフィー(PST)センサを設計・製作した。血栓量やヘマトクリット値、周波数等を変化させてキャパシタンスを計測し、血液の状態とキャパシタンスの関係を明らかにした。また、血液循環流路での実験において、本計測手法および光干渉法を用いて血栓計測を行い、結果を比較した。さらに、血栓の特性を考慮したシミュレーションを行い、血栓の大きさや位置等の特性を明らかにした。実験結果と比較し、本計測手法の特性および実用化への道筋について討論を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、多くの人工臓器が実用化されているが、人工臓器と血液との界面の存在により微小血栓が形成され、人工臓器を装着した多くの患者が血栓症により亡くなっている。血栓の流動特性を計測し、凝集・巨大化プロセスを解明することは血栓評価・予測・予防の上で極めて重要である。誘電率を用いたプロセス・トモグラフィー法により、血栓の通過時間・位置・量を計測することができ、小型安価で高時間空間解像度の微小血栓3Dリアルタイム・モニタリングが実用化されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Process spectroscopy tomography (PST) sensors were designed for real-time monitoring of microthrombus. The capacitance was measured at various thrombus volumes, hematocrit values, frequencies, and the relationship between blood condition and the capacitance was clarified. In addition, in the blood circulation experiment, thrombus measurement was performed using the novel measurement method and the optical coherence method, and the results were compared. Furthermore, simulation models of thrombus were constructed, and characteristics such as the size and position of the thrombus were clarified by simulation. Simulation and experimental results were compared, and the characteristics of novel measurement method and the path to practical use were discussed.

研究分野：工学

キーワード：医療 人工臓器 血栓 プロセス・トモグラフィー リアルタイム・モニタリング

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

現在、人工弁、人工心臓、および、ステントなどの人工臓器が実用化され、人類の寿命が劇的に変化しようとしている。しかしながら、人工臓器と血液との界面の存在により微小血栓が形成され、血栓症により亡くなっている。「いつ」「どこで」「どれだけ」の微小血栓の流動特性がわかる微小血栓モニタリング・システムの需要は大きく、そのシステムの実現により、学術的根拠に基づいた確かな血栓評価・予測・予防が可能となる。

2. 研究の目的

プロセス・スペクトロスコーピー・トモグラフィ（PST）法を用いた血液循環流路における微小血栓のリアルタイム・モニタリング法の確立を行うこと、従来の Optical Coherent Tomography (OCT) と比較検討することから流路内の微小血栓の流動特性を解明することと、実用化への道筋をつけることを目的とする。

3. 研究の方法

1年ごとに次の3つのフェーズを元に研究を進めた。フェーズ1(平成28年度)では、微小血栓3Dモニタリング法の構築を行った。

◆実施項目：①ユニットのアセンブル・センサ開発：非接触タイプの8電極のキャパシタンストモグラフィセンサを設計・製作した。センサと各ハードウェアのアセンブルを行い、リアルタイム血栓モニタリングのためのPST法を用いたシステムを構築した(図1)。

◆実施項目：②画像再構成アルゴリズム精度の向上：PST法を用いた実験に先駆け、接触タイプのセンサを用いて緩和周波数の変化とフィブリノーゲン量の関係を調査した。

◆実施項目：③静的条件における実験：静止状態の動物新鮮血を用いて、開発したモニタリング・システムの精度の検証実験を行った。具体的には、血栓形成過程の血液キャパシタンスの時間変化と、ヘマトクリット値の変化に対するキャパシタンス変化を計測した。

フェーズ2(平成29年度)では、微小血栓モニタリング実験および検証を行った。

◆実施項目：④血栓生成ユニットの製作と血栓生成実験：微小血栓の大きさ・量をトロンビン量と誘電泳動力により制御可能な血栓生成ユニットを製作し、ACT値、ヘマトクリット値、および凝固因子濃度などを変えて微小血栓を生成した。その微小血栓は顕微鏡にて定量化を行った。

◆実施項目：⑤高速アルゴリズムの開発：緩和周波数の周辺のいくつかの印加周波数を用いて、高速で最適周波数を探索するアルゴリズムの開発を行った。また一般的な細胞を用いて静止場において印加周波数 $f=3\text{GHz}$ までの周波数特性を調べた(図2)。

◆実施項目：⑥血液循環流路における血流場実験：血液ポンプを有する血液循環流路を構築し、フェーズ1で開発したモニタリング・システムと、血栓生成ユニットを実装し、流量や供給量を変化させて、微小血栓の大きさや分布を3Dモニタリングし、微小血栓の通過時間および量をデータベース化した(図3)。

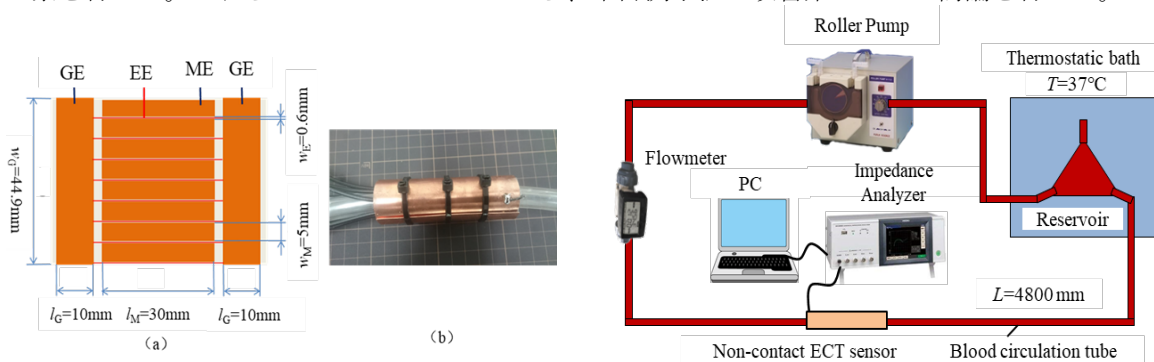
◆実施項目：⑦光干渉法による実験と比較：光干渉法(Optical Coherent Tomography)を用いて、血栓の生成過程について可視化計測を行い、データベース化した。この光干渉法で得られた結果と、本研究の手法であるPST(プロセス・スペクトロ・スコーピー)法で得られた結果とを比較検討し、PST法の精度を検証した(図4)。

フェーズ3(平成29年度-30年度)では、シミュレーション解析を行った。

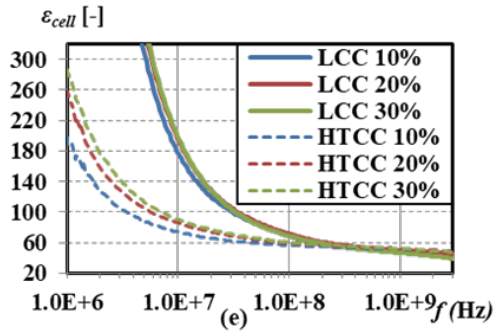
◆実施項目：⑧微小血栓混相流シミュレーションのモデリング：特に壁近傍における電磁気場と流体力学場を考慮してシミュレーション・モデルを構築した(図5)。

◆実施項目：⑨微小血栓混相流シミュレーション：①に対して、流体・構造・電磁気連成シミュレーションを行い、微小血栓の流動特性を明らかにした(図6)。

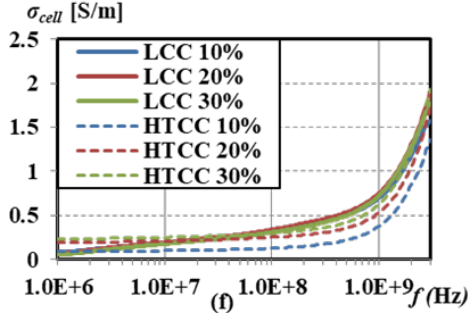
◆実施項目：⑩実験とシミュレーションの比較：フェーズ2の実験結果と②のシミュレーション結果とを比較検討した。また、流路の形状による血栓の成長の特性についても検討を行った。さらに、血栓計測における電磁気学シミュレーションも合わせて行った。血栓の大きさ・形や電極の形を変えてシミュレーションを行い、本計測手法の特性を明らかにした。電磁気学シミュレーションでは、静止場の実験結果とも比較し、血液の性質と電気特性について理論的な考察を行った。これらのシミュレーションから、本計測手法の改善策について討論を行った。



(a) 実験装置 (b) センサ
図1 実験装置とセンサ

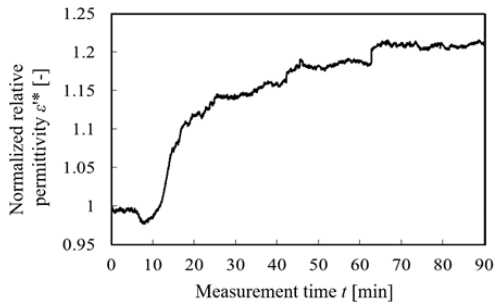


(a) 誘電率の周波数特性



(b) 導電率の周波数特性

図2 GHz帯域までの周波数特性



(a) 本手法の誘電率による計測

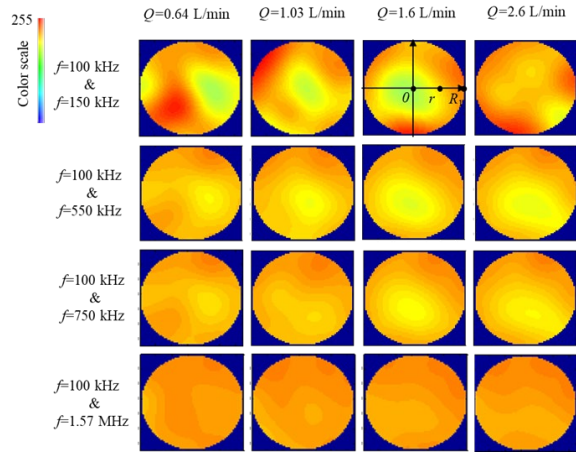
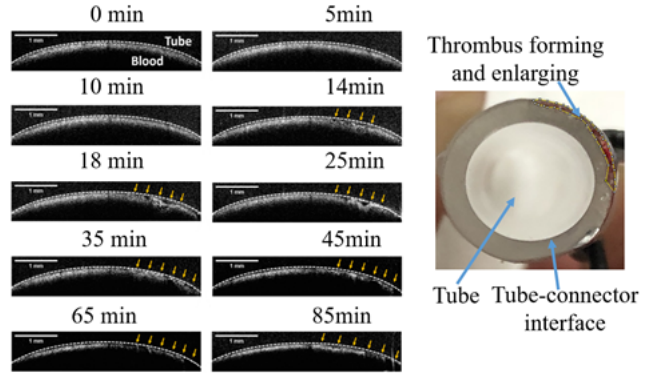


図3 時間平均したモニタ画像の一例



(b) OCTによる計測

図4 光干渉法による実験と比較

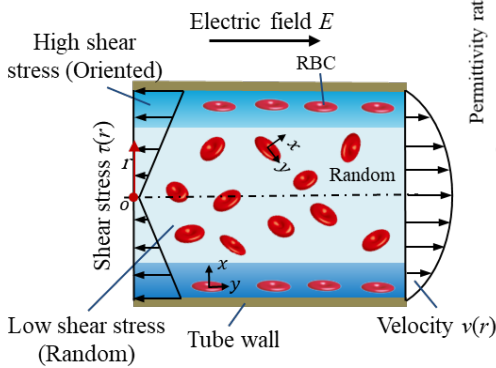
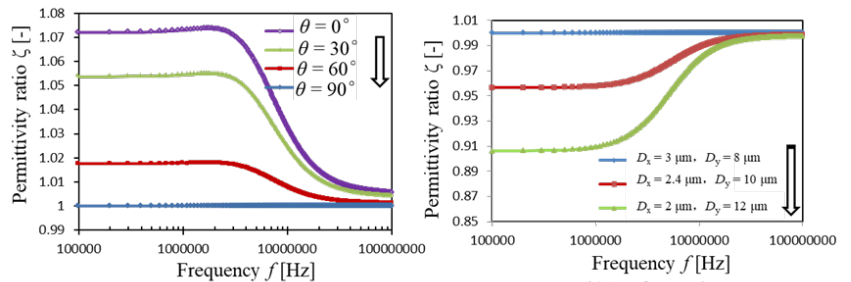
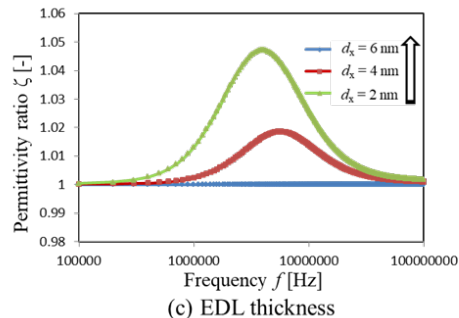


図5 シミュレーションモデル



(a) Orientation

(b) Deformation



(c) EDL thickness

図6 シミュレーション結果

4. 研究成果

平成 28 年度～平成 30 年度の研究の結果、次の成果を得た。

(1)非接触タイプの 8 電極のキャパシタンストモグラフィセンサーを設計・製作した。血栓形成過程の血液キャパシタンスの時間変化と、ヘマトクリット値の変化に対するキャパシタンス変化を計測した。キャパシタンスの傾向は既往研究と一致し、センサーを用いた血液の状態の可視化ができた。

(2)血栓量やヘマトクリット値を変え、多数の周波数でキャパシタンスを計測し、それらの関係を明らかにした。また、血液循環流路での実験において、本研究での計測手法および光干渉法を用いて血栓計測を行った。結果を比較すると、計測値の変化に相関がみられ、本研究での計測手法における血栓計測の可能性が示された。

(3)血栓の特性を考慮したシミュレーション・モデルを構築した。シミュレーションを行い、血栓の大きさや位置等の特性を明らかにした。実験結果と比較し、本計測手法の特性および実用化への道筋について討論を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 23 件)

1. M.Jeon, D.Kawashima, Y.Takakura and M.Takei, Measurement of Void Fraction in Two Phase Flow for Unstable Liquid Conductivity in Multi-electrode Voltage-Current System using a Normalization Equation with Two Correction Parameters, *IEEE Sensors Journal*, (2019) (Accepted) (査読有)
2. Z.Jiang, J.Yao, L.Wang, J.Huang, T.Zhao and M.Takei, Development of A Portable Electrochemical Impedance Spectroscopy System for Bio-detection, *IEEE Sensors Journal*, (2019) (査読有) DOI: 10.1109/JSEN.2019.2911718
3. P.Darma, M.Baidillah, M.Sifuna and M.Takei, Improvement of image reconstruction in Electrical Capacitance Tomography (ECT) by sectorial sensitivity matrix using k-means clustering algorithm, *Measurement Science and Technology*, (2019) (査読有) DOI: 10.1088/1361-6501/ab1022
4. X.Liu, Y.Cui, T.Zhao, D.Kawashima, H.Obara and M.Takei, Quantitative Detection of Living Yeast Fraction From Mixed Living and Dead Cell Solution by Micro Electrical Impedance Spectroscopy, *IEEE Access*, Vol. 7 (2019) 33970-33977 (査読有) DOI: 10.1109/ACCESS.2019.2902576
5. M.Jeon, M.Do, D.Kawashima and M.Takei, Application of artificial neural network model to a voltage-current system in the estimation of void-fraction in a gas-liquid flow, *IEEE Sensors Journal*, (2019) (査読有) DOI: 10.1109/JSEN.2019.2903590
6. N.Sato, J.Yao, D.Kawashima and M.Takei, Numerical Study of Enhancement of Positive Dielectrophoresis Particle Trapping in Electrode-multilayered Microfluidic Device, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, (2019) (査読有) DOI: 10.1109/TBME.2019.2898876
7. Y.Atagi, T.Zhao, Y.Iso and M.Takei, Real-Time Imaging of Particles Distribution in Centrifugal Particles-Liquid Two-Phase Fields by Wireless Electrical Resistance Tomography (WERT) System, *IEEE Access*, Vol.7 (2019) 12705-12713 (査読有) DOI: 10.1109/ACCESS.2019.2893041
8. M.Baidillah, D.Kawashima and M.Takei, Compensation of volatile-distributed current due to variance of the unknown contact impedance in an electrical impedance tomography sensor, *Measurement Science and Technology*, Vol.30 (2019) 034002-034002 (査読有), DOI: 10.1088/1361-6501/aafb22
9. Z.Wang, T.Zhao and M.Takei, Clarification of Particle Dispersion Behaviors Based on the Dielectric Characteristics of Cathode Slurry in Lithium-Ion Battery (LIB), *Journal of The Electrochemical Society*, Vol. 166 (2019) A35-A46 (査読有) DOI: 10.1149/2.1081816jes
10. T.Zhao, Y.Iso, R.Ikeda, K.Okawa and M.Takei, Real-time measurement of particle volume fraction in centrifugal fields by wireless electrical resistance detector, *Flow Measurement and Instrumentation*, Vol. 65 (2019) pp. 90-97 (査読有) DOI: 10.1016/j.flowmeasinst.2018.11.010
11. J.Yao, G.Zhu, T.Zhao and M.Takei, Microfluidic device embedding electrodes for dielectrophoretic manipulation of cells - A review, *ELECTROPHORESIS*, Vol. 40 (2018) pp. 1166-1177 (査読有) DOI: 10.1002/elps.201800440
12. C.Tan, S.Lv, F.Dong and M.Takei, Image Reconstruction Based on Convolutional Neural Network for Electrical Resistance Tomography, *IEEE Sensors Journal*, Vol.19 (2019) pp. 196-204 (査読有) DOI: 10.1109/JSEN.2018.2876411
13. K.Tran, A.Sapkota and M.Takei, Linear Relationship between Cytoplasm Resistance and Hemoglobin in Red Blood Cell Hemolysis by Electrical Impedance Spectroscopy& Eight-parameter Equivalent Circuit, *Biosensors and Bioelectronics*, Volume 119, 15 (2018) pp. 103-109 (査読有) DOI: 10.1016/j.bios.2018.08.012
14. N.Sato, J.Yao, M.Sugawara and M.Takei, Numerical Study of Particle-fluid Two-phase Flow under AC Electrokinetics in Electrode-multilayered Microfluidic Device, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 66, Issue 2 (2019) pp. 453-463 (査読有) DOI: 10.1109/TBME.2018.2849004
15. J.Li, D.Kikuchi, A.Sapkota and M.Takei, Quantitative Evaluation of Electrical Parameters Influenced by Blood Flow Rate with Multiple-Frequency Measurement Based on Modified Hanai Mixture Formula, *Sensors & Actuators: B.Chemical*, Vol.268(B) (2018) pp. 7-14 (査読有) DOI: 10.1016/j.snb.2018.04.077

16. J.Li, A.Sapkota and M.Takei, Red Blood Cells Aggregability Measurement of Coagulating Blood in Extracorporeal Circulation System with Multiple-frequency Electrical Impedance Spectroscopy, *Biosensors and Bioelectronics*, Vol.112 (2018) pp. 79-85 (査読有) DOI: 10.1016/j.bios.2018.04.020
17. X.Liu, T.Zhao, H.Obara, Y.Cui, M.Takei, Image Reconstruction under Contact Impedance Effect in Micro Electrical Impedance Tomography Sensors, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, Vol. 12, Issue 3 (2018) pp. 623-631 (査読有) DOI: 10.1109/TBCAS.2018.2816946
18. Z.Wang, T.Zhao and M.Takei, Morphological Structure Characterizations in Lithium-Ion Battery (LIB) Slurry under Shear Rotational Conditions by On-Line Dynamic Electrochemical Impedance Spectroscopy (EIS) Method, *Journal of The Electrochemical Society*, Vol. 164, Issue 9 (2017) A2268-A2276 (査読無) DOI: 10.1149/2.0391712jes
19. J.Yao, M.Sugawara, H.Obara, T.Mizutani and M.Takei, Distinct Motion of GFP-tagged Histone Expressing Cells under AC Electrokinetics in Electrode-multilayered Microfluidic Device, *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, Vol. 11, Issue 6 (2017) pp. 1450-1458 (査読有) DOI: 10.1109/TBCAS.2017.2729584
20. M.Baidillah, A.Iman, Y.Sun and M.Takei, Electrical Impedance Spectro-Tomography (EIST) based on Dielectric Relaxation Model, *IEEE Sensors Journal*, Vol. 17, Issue 24 (2017) pp. 8251-8262 (査読有) DOI: 10.1109/JSEN.2017.2710146
21. M.Baidillah and M.Takei, Exponential Model Normalization for Electrical Capacitance Tomography with External Electrodes under Gap Permittivity Conditions, *Measurement Science and Technology*, Vol. 28, No. 6 (2017) 064002 (査読有) DOI: 10.1088/1361-6501/aa6a02
22. J.Yao and M.Takei, Application of Process Tomography to Multiphase Flow Measurement in Industrial and Biomedical Fields - A Review, *IEEE Sensors Journal*, Vol. 17, Issue 24 (2017) pp. 8196-8205 (査読有) DOI: 10.1109/JSEN.2017.2682929
23. D.Nguyen Huu, D.Kikuchi, O.Maruyama, A.Sapkota and M.Takei, Cole-Cole Analysis of Thrombus Formation in an Extracorporeal Blood Flow Circulation Using Electrical Measurement, *Flow Measurement and Instrumentation*, Elsevier, Vol.53 (2016) pp172-179 (査読有) DOI: 10.1016/j.flowmeasinst.2016.06.025

[学会発表] (計 30 件)

1. 上村拓生、コネクタ電極を用いた循環流路における血栓検出およびその評価、第 11 回血流量会 (早稲田大学グリーンコンピューティングシステム研究機構)、2018 年
2. 上村拓生、循環流路内における血栓形成の電気的計測およびシミュレーションによる評価、日本機械学会第 96 期流体工学部門講演会 (室蘭 蓬莱殿)、2018 年
3. D.Kawashima, Visualization of Biological Cells in Microchannel by using Micro Electrical Impedance Tomography with Two-Wire Measurement Method, 22nd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, Kaohsiung, Taiwan, 2018
4. D.Kawashima, Image Reconstruction Algorithm for Visualization of Cell Living Rate in Microchannel with Multi-layer Electrodes by Micro Electrical Impedance Tomography (μ EIT), 9th World Congress on Industrial Process Tomography (WCIPT9), UK, 2018
5. D.Kawashima, Electrical impedance spectroscopic technique for cancerous cell sensing by considering the extracellular fluid around cells, Joint Meeting of Three Societies: The European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, The International Society of Clinical Hemorheology, The International Society of Biorheology (ESCHM-ISCH-ISB-2018), Krakow, Poland, 2018
6. R.Yanagisawa, An Electrical Impedance Tomography Sensor with Different Diameter, the 7th International Conference in Vietnam on the Development of Biomedical Engineering, International University - Vietnam National University, 2018
7. K.Tran, Linear Relationship between Cytoplasm Resistance and Hemoglobin in Red Blood Cell Hemolysis by Electrical Impedance Spectroscopy (EIS), the 7th International Conference in Vietnam on the Development of Biomedical Engineering, International University - Vietnam National University, 2018
8. M.Koishi, Permittivity Measurement for Thrombus Detecting at Connector Gap in Extracorporeal Blood Circulating System, the 7th International Conference in Vietnam on the Development of Biomedical Engineering, International University - Vietnam National University, 2018
9. K.Tran、インピーダンス・スペクトロスコピー法による赤血球の溶血分析、日本バイオレオロジー学会 第 41 回バイオレオロジー学会年会 (名古屋大学)、2018 年
10. J.Li, Red Blood Cells Aggregability Measurement with Multiple-frequency Electrical Impedance Spectroscopy, 19th International Conference on Biomedical Applications of Electrical Impedance Tomography (EIT2018), University of Edinburgh, 2018
11. 菊地大輔、血栓形成の電気的検出法と Hanai の式によるシミュレーション、日本機械学会第 30 回バイオエンジニアリング講演会 (京都大学)、2017 年
12. D.Kawashima, Detection of MRC-5 in Multi-Layered Microchannel by Electrical Impedance Spectroscopy, 28th 2017 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS2017), Nagoya, 2017
13. H.Oshima, Fundamental Research on Velocity distribution imaging by Electrical Capacitance Tomography for Blood Flow, The Ninth Thermal and Fluids Engineering Conference (TFEC9), Okinawa, 2017

14. M.Koishi, Online Electrical Measurement for Thrombus Detection in Circulation Flow Path, The 9th international conference on Thermofluids 2017, Indonesia, 2017
15. J.Li, Application of Electrical Capacitance Tomography on Thrombus Detection in Blood Extracorporeal Circulation Systems, 18th International Conference on Biomedical Applications of Electrical Impedance Tomography (EIT2017), Thayer School of Engineering at Dartmouth, Hanover, New Hampshire, USA, 2017
16. 小石まどか、循環流路内の血栓形成過程オンライン電気計測、第8回血学会（大阪大学吹田キャンパス）、2017
17. 李建平、Quantitative analysis of the relaxation frequency of blood during the thrombus formation process、第39回日本血栓止血学会学術集会（名古屋国際会議場）、2017年
18. 菊地大輔、Cole-Cole 解析を用いた体外循環における血栓量評価、第56回生体医工学会大会（東北大学医学部星陵キャンパス）、2017年
19. 小石まどか、循環流路内の血栓形成過程におけるキャパシタンス計測、第7回血学会（東京農工大学）、2017年
20. 李建平、Detection of Thrombus formation in mock extracorporeal circulation system using electrical impedance spectroscopy、第54回日本人工臓器学会大会（米子コンベンションセンター）、2016年
21. D.Nguyen Huu, Monitoring of Thrombus formation in mock extracorporeal circulation system using electrical impedance spectroscopy, BME-HUST 2016, Hanoi University of Science and Technology, Vietnam, 2016
22. A.Sapkota, Electrical Impedance Spectroscopy Tomography For Blood Flow Visualization, 8th World Congress on Industrial Process Tomography, Rafain Palace Hotel & Convention, Iguassu Falls, Brazil, 2016
23. 菊地大輔、体外循環における血栓の電気計測、第5回血学会（北海道大学）、2016年
24. D. Nguyen Huu, 誘電緩和周波数による体外循環流路における血栓形成の計測、第39回日本バイオロロジ学会年会（東海大学）、2016年
25. 菊地大輔、Cole-Cole 解析を用いた体外循環における血栓検出方法の提案、日本生体医工学会大会（富山国際会議場）、2016年
26. M.Takei, Electrical Process Tomography & Its Application to Blood Flow, National Symposium on Thermofluids VIII 2016, Yogyakarta, Indonesia, 2016
27. M.Takei, Soft field process tomography and its industrial multiphase flow applications, 8th World Congress on Industrial Process Tomography, Rafain Palace Hotel & Convention, Iguassu Falls, Brazil, 2016
28. M.Takei, Electrical Process Tomography ---Influence of RBCs Orientation, Deformation and EDL in Blood Flow--, University of Manchester Tomography Meeting, UK, 2017
29. M.Takei, Application of Electrical Process Tomography to Blood Flow, University of Leeds Tomography Meeting, UK, 2017
30. M.Takei, Possibility of Thrombus Detection by Using Electrical Tomography, University College London Tomography Meeting, London, UK, 2017

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ等 <http://www.em.eng.chiba-u.jp/~takei/top.htm>

6. 研究組織 (1)研究分担者

研究分担者氏名：松宮 護郎

ローマ字氏名：(MATSUMIYA, goro)

所属研究機関名：千葉大学 部局名：大学院医学研究院 職名：教授

研究者番号（8桁）：20314312

研究分担者氏名：丸山 修

ローマ字氏名：(MARUYAMA, osamu)

所属研究機関名：産業技術総合研究所 部局名：生命工学領域 職名：研究部門付

研究者番号（8桁）：30358064

研究分担者氏名：杉山 和靖

ローマ字氏名：(SUGIYAMA, kazuyasu)

所属研究機関名：大阪大学 部局名：基礎工学研究科 職名：教授

研究者番号（8桁）：50466786

研究分担者氏名：SAPKOTA, achyut

所属研究機関名：木更津工業高等専門学校 部局名：情報工学科 職名：准教授

研究者番号（8桁）：70724706

※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。