

平成21年 5月20日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19500376
 研究課題名（和文）
 ：近赤外分光イメージング法による筋組織酸素動態の時空間解析
 研究課題名（英文）
 ：Temporal and spatial analysis on muscle oxigenation dynamics using
 near-infrared spectroscopy
 研究代表者
 ：山本 克之（KATSUYUKI YAMAMOTO）
 ：北海道大学・大学院情報科学研究科・教授
 ：研究者番号：10088867

研究成果の概要：

本研究では、近赤外分光法（NIRS）を用いた絶対値計測可能な筋組織酸素濃度のイメージング装置を開発し、運動時における同一筋内や異なる筋について筋組織酸素濃度分布の計測を行い、運動強度や運動様式の違いによる酸素濃度分布の変化を把握できることを明らかにした。また、一般成人と運動選手を対象に足踏み込み運動時に協調して動作する3種類の筋の酸素濃度を計測し、装置が運動時における複数の筋の同時比較や練習効果の定量的評価に有用であることも明らかにした。さらに、実測とシミュレーションによる解析との比較により、NIRS計測波形を解釈する上で筋代謝モデルを用いた解析の有用性を明らかにした。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：NIRS, 近赤外分光法, 組織酸素濃度イメージング, 筋組織,
 スポーツ医学, リハビリテーション医学, 組織代謝, シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

近赤外分光法（near infrared spectroscopy, NIRS）（体表から組織浸透性の良い近赤外光を入射し、後方散乱光を検出して体内組織の酸素化の程度を評価）は、無侵襲であり、かつ実時間性、簡便性に優れるため、脳活動のモニタリング、リハビリテーションにおける筋力回復診断、スポーツ科学や運動生理学への活用など、広範な応用が期待されている。また、プローブを多数配置したイメージングも行われており、脳を対象とした計測

では、光トポグラフィが実用化され、乳幼児の脳機能の発達など、臨床応用が開始されている。また、運動では多数の筋が協調して動作することから、筋を対象とするイメージングも試みられている。

反面、NIRSには問題点も多い。特に筋を対象とする計測では、臨床への普及を阻む要因として、皮下脂肪などの介在組織の存在が測定感度に大きく影響すること、脳と異なり、筋肉にはヘモグロビンに加えてミオグロビンも存在するため、測定データと筋代謝の因果

関係が不明確であること、イメージングの時間分解能が低く、筋の収縮・弛緩に対応した速い時間変化を観測できないことが挙げられている。

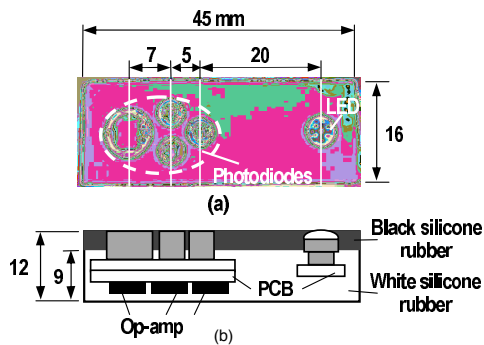
研究代表者は、これらの問題点を解決すべく一貫して筋を対象に研究を実施してきており、皮下脂肪の影響を考慮した筋組織酸素濃度の定量計測法の確立し、酸素拡散系を組み込んだ筋代謝モデルを考案して運動負荷に対するNIRS応答波形とエネルギー代謝の因果関係を検討するとともに、時間分解能約0.3秒の200チャンネルの筋組織酸素濃度イメージング装置の試作を行ってきた。

2. 研究の目的

- (1) 申請者らが開発してきた絶対値計測可能な空間分解分光法を用いたイメージング装置に改良を加え、将来の実機開発に向けて、実用上の問題点（多点光プローブの装着法、画像化速度、校正法）を解決する。
- (2) 運動負荷時の筋組織酸素濃度・飽和度・消費量などの時空間測定を実施するとともに、筋代謝のシミュレーションモデルによる比較検証・解析も実施し、筋組織酸素動態と筋代謝機構の因果関係を系統的に解明する。
- (3) これまでの一連の研究のまとめとして、いかなる運動負荷様式で筋代謝の何が評価できるかを明らかにして、筋を対象とするNIRS計測の評価指針を得る。

3. 研究の方法

- (1) これまで開発してきたイメージング装置の改良を行うとともに、筋の運動負荷応答に関し、時間応答を主に解析する。
- (2) 改良したイメージング装置を用いて、同一筋内での部位差、異なる筋の機能分担など、時空間的な解析を行い、筋代謝のシミュレーションも行って、いかなる運動負荷様式で筋代謝の何が評価できるかを明らかにする。



第1図 試作した光プローブの構成
(a)上面図. (b)側面図

4. 研究成果

(1) 筋組織酸素濃度イメージングに向けた装置の改良

小型化とS/Nを考慮したプローブの最適設計とその試作を行なった。プローブ内蔵の電子回路は全て表面実装用の小型回路素子を用い、シリコンゴムでモールドした。運動時における筋の動きの影響を受けにくくすることを目的としてプローブは分離型とした（第1図）。最大32個のプローブまで接続可能なプローブ切替器を作製し、イメージング処理の高速化を目指して、制御ソフトウェアの改良を行った。

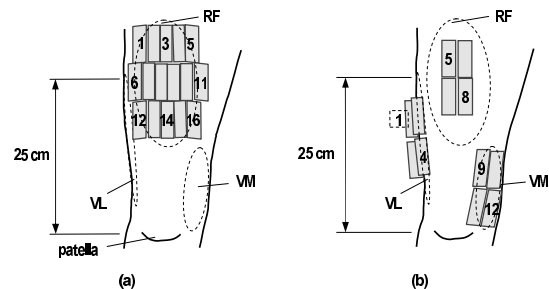
(2) 校正のための筋組織ファントムの開発

イントラリピッドと血液を用いた従来の液体ファントムに代わり、取扱が簡便で長期使用が可能なプラスチックファントムを試作し、装置校正面からもイメージング装置の実用化に向けた検討を行った。プラスチックファントムを空間分解分光法と時間分解法の2法で計測・比較したところ、吸収係数値の差異は10%以内であり、実用的精度が得られることを確認した。また、プラスチックファントム、液体ファントム、生体組織において反射光強度分布をCCDカメラで撮影することにより、光拡散近似の妥当性、空間分解分光法による吸収係数のイメージングの妥当性等についても確認できた。

(3) 運動負荷時の筋組織酸素濃度の時間応答解析

開発した装置を用い、以下に述べる2種類の筋組織酸素動態の時空間解析を行った。

同一筋内での筋組織酸素濃度のイメージングとしては、一般成人を対象に、異なる運動強度で30秒間等尺性膝伸展運動を行い、大腿直筋(RF: rectus femoris)に16個のプローブを配置し、TOS (tissue oxygen saturation, 組織酸素飽和度)の時空間変化を計測した。プローブの配置図を第2図(a)に、測定結果を第3図に示す。TOSは運動開始後10秒程度で急速に低下し、運動強度によって最低値も

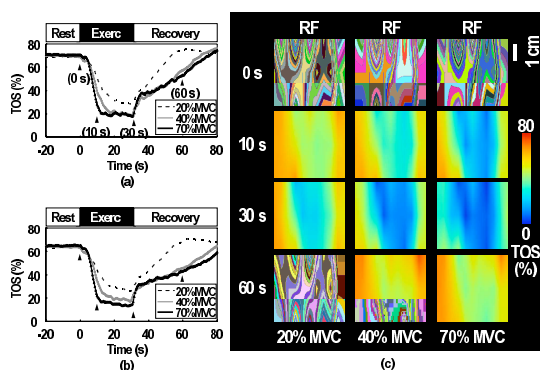


第2図 筋測定時の光プローブ配置図
(a)大腿直筋内の酸素濃度分布のイメージング時. (b)異なる筋での筋組織酸素濃度の多点計測時.

異なることを確認した。さらに、回復期のTOSは酸素負債を反映した変化を示し、TOSイメージングが筋組織酸素化状態の時空間解析に極めて有用であることを示す結果を得た。

異なる筋での組織酸素濃度の多点計測として、一般成人を対象に、大腿部の膝伸筋群(RF, 外側広筋(VL: vastus lateralis), 内側広筋(VM: vastus medialis))にそれぞれ4つのプローブを装着し、2種類の等尺性膝伸展運動、足踏み込み運動なし(KE, Knee extension), あり(KELP, Knee extension with leg press)を30秒間行ったときの各筋のTOSの時空間変化を計測した。プローブの配置図を第2図(b)に、測定結果を第3図に示す。KEの場合は主にRFにのみTOSの低下が見られたが、KELPの場合はVLとVMのTOSも低下した。このように、本装置を用いて筋組織酸素濃度の時空間解析を行うことによってわずかな運動様式の違いを明瞭に把握できることを確認した。

スポーツ医学への本計測の応用と定量的評価手法としての有用性確認のために、一般成人と漕艇競技の運動選手を対象に、足踏み込み運動によるVL, RFとVMの筋組織酸素濃度分布を計測した。プローブは各筋にそれぞれ4つずつ装着した。運動選手の血液量([total-(Hb)]:酸素化ヘモグロビン([oxy-(Hb)])と脱酸素化ヘモグロビン([deoxy-(Hb)])の和)は安静時、運動時と運動後の各時相において一般成人より20%高かった。また、一般成人の[oxy-(Hb)]の回復速度には筋間の差が見られなかったが、運動選手ではVMの回復速度がVLやRFより約1.5倍速い傾向が見られた。さらに、同じ筋同士で比較した場合、運動選手の回復速度は一般成人より約2倍速かった。



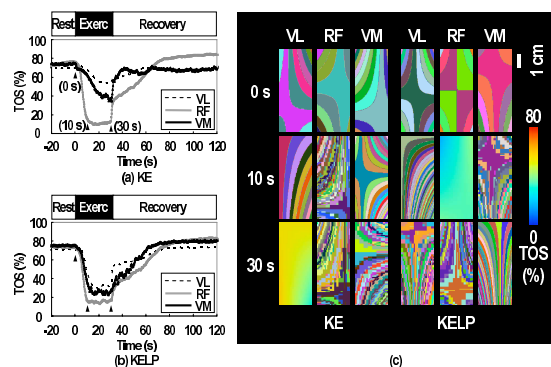
第3図 大腿直筋内の組織酸素濃度分布イメージングの一例。最大随意収縮(MVC)の20%, 40%, 70%の強度の運動を30秒間行った。(a), (b)はプローブ14で測定したTOSの時間変化を、(c)は各運動強度での運動開始後0, 10, 30, 60秒後の組織酸素濃度の空間分布のイメージング結果を表す。

(4)筋代謝モデルの構築

NIRS実測値と筋代謝の因果関係を解明するため、エネルギー生成系と酸素運搬系を考慮した筋代謝モデルを用いたプログラムを作成した。「持続」収縮運動時、「断続」収縮運動時(収縮・弛緩を繰り返す運動)及び運動終了後における酸素消費量の経時変化について、実測とシミュレーションの結果を比較し、酸素消費量の時間変化を忠実に再現できることを確認した。このように実測もしくは推測される酸素消費量は筋組織の局所的な酸素消費量であり、従来測定が不可能であった代謝量であることから、その測定の意義は大と考える。また、実際の筋組織での計測が困難な筋代謝の各種パラメータの変化をシミュレーションで推測した。その結果、「持続」では好氣的代謝系のエネルギー生成率が減少するに伴い嫌氣的代謝系の生成率が増加してこれを補うことや、「断続」ではエネルギー生成系が筋の収縮・弛緩に対応して急速に変化する様子が捉えられた。

(5)まとめ

以上、本研究では、NIRSを用いた絶対値計測可能な筋組織酸素濃度のイメージング装置を開発し、運動時における同一筋内や異なる筋について筋組織酸素濃度分布の計測を行い、運動強度や運動様式の違いによる酸素濃度分布の変化を把握できることを明らかにした。また、一般成人と運動選手を対象に足踏み込み運動時におけるRF, VLとVMの酸素濃度を計測し、装置が運動時における複数の筋の同時比較や練習効果の定量的評価に有用であることも明らかにした。さらに、実測とシミュレーション解析との比較により、NIRS計測波形を解釈する上で筋代謝モデルを用いた解析が有用であることを提示できた。



第4図 協調動作する3種類の筋(大腿直筋, 外側広筋, 内側広筋)の組織酸素濃度の測定結果の一例。(a), (b)はプローブ14でのTOSの時間変化を2種類の運動(KEとKELP, 本文参照)で比較した結果。(c)は運動開始後0, 10, 30, 60秒後における各筋のTOSの多点計測結果をKEとKELPで比較した結果を表す。

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7件)

- ① Kudo, N., Okada, K., and Yamamoto, K.: Sonoporation by single-shot pulsed ultrasound with microbubbles adjacent to cells. *Biophysical Journal* 2009, in press. (査読有)
- ② Kek, K. J., Kudo, N., and Yamamoto, K.: A mathematical model for analyses of muscle oxygenation measurements using NIR spectroscopy. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2009, in press. (査読有)
- ③ Okada, K., Kudo, N., Hassan, M. A., Kondo, T., and Yamamoto, K.: Threshold curves obtained under various gaseous conditions for free radical generation by burst ultrasound – Effects of dissolved gas, microbubbles and gas transport from the air–. *Ultrasonics Sonochemistry* 2009, 16(4):512–518. (査読有)
- ④ Kek, K. J., Kibe, R., Niwayama, M., Kudo, N. and Yamamoto, K.: Optical imaging instrument for muscle oxygenation based on spatially resolved spectroscopy. *Optics Express* 2008, 16:18173–18187. (査読有)
- ⑤ Hamaoka, T., McCully, K. K., Quaresima, V., Yamamoto, K., Chance, B.: Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans. *Journal of biomedical optics* 2007, 12(6):062105. (査読有)
- ⑥ Kek, K. J., Miyakawa, T., Kudo, N. and Yamamoto, K.: Functional imaging of muscle oxygenation and oxygen consumption in the knee extensor muscles during isometric contractions by spatially resolved near-infrared spectroscopy. *Proceedings of SPIE* 2007, 6434: 643422-1–643422-12. (査読有)
- ⑦ 木部龍太, 郭凱俊, 工藤信樹, 山本克之: 筋組織の光後方散乱特性を模擬したプラスチックファントムの開発と近赤外分光法への応用. 電子情報通信学会技術研究報告 2007, 107(126): 13-16. (査読無)

〔学会発表〕 (計3件)

- ① 郭凱俊, 木部龍太, 工藤信樹, 山本克之: 空間分解近赤外分光法を用いた一般成人と運動選手における大腿四頭筋の酸素濃度の計測, 第47回日本生体医工学会大会, 神戸, 2008年5月8日.
- ② 木部龍太, 郭凱俊, 三枝俊, 工藤信樹, 山本克之: 筋組織の光学特性を模擬したプラスチックファントムによる空間分解近赤外分光法の評価, 第47回日本生体医工学会大会, 神戸, 2008年5月8日.
- ③ 三枝俊, 郭凱俊, 工藤信樹, 山本克之: CCDカメラを用いた筋組織反射光強度計測による空間分解近赤外分光法の検討, 第46回日本生体医工学会大会, 仙台, 2007年4月25日.

〔その他〕

ホームページ等

<http://bmisys.bme.eng.hokudai.ac.jp/bim/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 克之 (YAMAMOTO KATSUYUKI)
北海道大学・大学院情報科学研究科・教授
研究者番号: 10088867

(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・助教
研究者番号: 30271638

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

川初清典 (KAWAHATSU KIYONORI)
北海道大学・高等教育機能開発総合センター・教授
研究者番号: 80026822
郭 凱俊 (KEK KHAI JUN)
北海道大学・大学院情報科学研究科・博士課程学生
三枝 俊 (MITSUEDA SHUN)
木部龍太 (KIBE RYUTA)
北海道大学・大学院情報科学研究科・修士課程学生