

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：53203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12855

研究課題名(和文)多様な計測が可能な完全非侵襲リアルタイムイメージング血流計測装置の開発

研究課題名(英文)Development of a completely non-invasive real-time imaging blood flow measuring device capable of various measurements

研究代表者

秋口 俊輔(Akiguchi, Shunsuke)

富山高等専門学校・その他部局等・准教授

研究者番号：50462130

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題はレーザー光を用いた多様な計測が可能な完全非侵襲リアルタイムイメージング血流計測装置の開発を目的とし、「リアルタイムイメージング」、「生体内血流速方向情報」、「計測領域拡張」の3つのテーマを立て取り組んだ。「リアルタイムイメージング」では現在想定している最大計測範囲である64chで10ms以下での処理が可能であることを確認した。「生体内血流速方向情報」ではAOMを含んだ光学系を構築し、流れ方向を変化させた流路および血液を用いた計測を正常に行えること確認した。「計測領域拡張」では計測領域を点から面に拡大したシステムを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本装置で取得できる血流情報は血液検査のように抜き出した静的な情報ではなく、実際に生体内を今まさに流れている血流を動的に計測するため、血液検査とは異なる情報を獲得できる。この計測結果を瞬時に、さらにイメージング画像などのわかりやすい形で出力できれば応用範囲が劇的に広がる。さらに従来装置では不可能であった血流の流れ方向も新たな情報として取得できれば動脈静脈の判断も可能となる。この装置の特性を生かせば、血管新生と関連が深い癌の早期発見、日焼けなどによる炎症の血流計測、血管内の血栓観察、微細領域の血流分布観測など、多様な計測への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：This research project is to develop a completely non-invasive real-time imaging blood flow measuring device capable of various measurements using laser beams. The three themes of "real-time imaging," "in vivo blood flow velocity direction information," and "measurement area expansion" were established and addressed. For "real-time imaging," we confirmed that processing is possible in less than 10 ms for 64 channels, which is the current projected maximum measurement range. For "in vivo blood flow direction information," we constructed an optical system that includes an AOM and confirmed it could successfully perform measurements using flow paths and blood in which the flow direction has been changed. In the "measurement area expansion" section, we constructed a system in which the measurement area was expanded from a point to a plane.

研究分野：生体医工学

キーワード：非侵襲計測装置 血流計測装置 音響光学素子

### 1. 研究開始当初の背景

背景としては大きく「非侵襲計測」と「血流計測」がある。1つ目の非侵襲計測に関して、不可視領域を非侵襲で計測したいという要望は多い。特に医学分野においては顕著である。「侵襲」=「患者への負担増」となるためである。特に不可視領域の計測となると、基本的には切開する必要がある。もしくはCTやMRIのような身体を透過可能な媒体を用いた計測が行われる。これらは現在広く用いられているが、リアルタイム性に乏しく、病気の診断において重要な情報となり得る血流情報(血流速度、血流量、血管分布など)の動的な観察が難しい、また場合によっては造影剤の投与など侵襲的な計測となることがある。そのため、非侵襲で尚且つ、出来るだけ多くの情報を得られる技術の開発が進められているという背景がある。2つ目の血流計測に関して、血液の情報は身体の状態と深い関わりがあることは改めて述べるまでもなく、血液に含まれる成分はさまざまな病気の指標として活用される。現在広く用いられている血液検査で得られる情報は、身体全体のおおよその状態や特定の臓器の状態の指標として有用である。しかし、血液には成分のみではなく、「どこに(場所)・どのように(分布)・どのような状態で流れているか(速度、向き、粘度)」という「血流」の情報も存在している。血流情報は血液成分と比較すると、計測箇所の詳細情報を得ることができるという特徴を持つ。また、血流情報は血液検査のように抜き出した静的な情報ではなく、実際に生体内を今まさに流れている血流を動的に計測するため、血液検査とは異なる情報を獲得できる。このような背景から広く研究がなされている。本研究ではこれら「非侵襲計測」と「血流計測」の両方の機能を備えた装置の開発に取り組んでいる。

### 2. 研究の目的

「非侵襲計測」と「血流計測」を可能とする高精度リアルタイム計測装置の開発が研究の目的である。この装置の開発のために、「生体内血流速度方向情報」、「リアルタイムイメージング」、「計測領域拡張」の3つのテーマを立て取り組んだ。

### 3. 研究の方法

本申請では上記3テーマについて以下のように取り組んだ。

「生体内血流速度方向情報」については[流体の流れ方向]を『音響光学素子(Acousto-Optic Modulator: AOM)』を用いて【正流・逆流が判別】できるようにする。本研究では図1に示す、流体の流れ方向を検知可能な装置(Multi point Laser Doppler Velocimeter: MLDV)の開発に取り組む。この装置ではAOMを用いて2本に分割したレーザー光に周波数差を生じさせ、ドップラー偏位が観測される状態とすることで流体の移動方向の判別が可能となる。まずは人工流路にて実験を行い、最終的には動物を用いた生体内(in-vivo)計測を行う予定である。

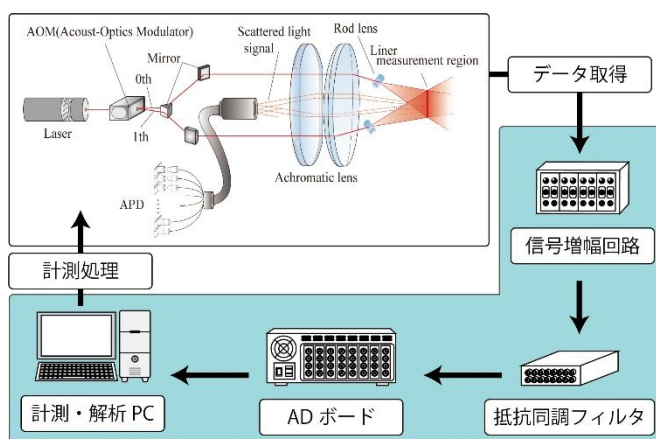


図1. 音響光学素子を用いたMLDV

「リアルタイムイメージング」については[イメージング画像]を『GPUによる汎用計算(General-Purpose computing on Graphics Processing Units: GPGPU)』を用いて【リアルタイム(10ms以内)で連続計測解析処理】できるようにする。現状、一回の計測に1s程度必要である。本研究ではリアルタイムを10msと定義し、これを超える速度でイメージングすることを目指す。そのために、GPGPU処理における並列化・効率化、さらにFFT処理に関するパラメータ設定(サンプリングレート、FFTポイント数など)の見直しを行う。

「計測領域拡張」については[計測部位]を『受光部を面状に配置』することで【面計測へ拡張】できるようにする。これまでに計測部位を点から線に拡張した装置にてある程度検証している。まずは検証済みの線計測装置にAOMを搭載し、リアルタイム性の確保を行う。その後、図2

に示すように流速情報を含んだ光(散乱光)を受け取る受光部を線状から面状へ変更することで線計測から面計測への拡張を目指す。

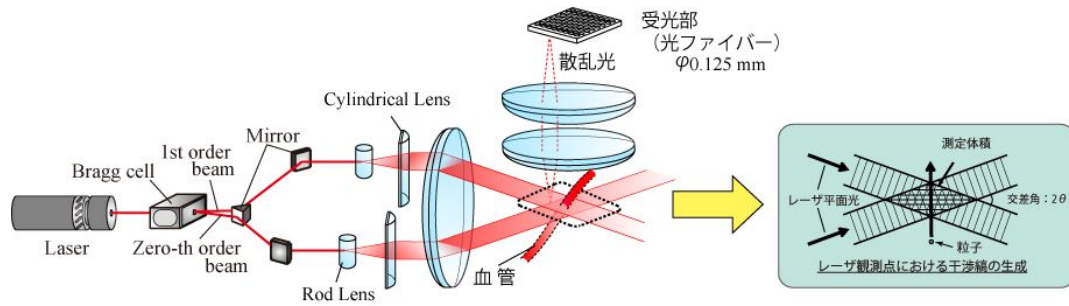


図 2 . AOM を導入した面計測 MLDV

これら 3 つの項目についてはまずは個別に取り組み、最終的に統合することでテーマの実現を目指す。開発した装置についてはモデル動物を用いた in-vivo 計測実験を行う予定である。

最初に、実血液を用いた計測が可能かどうかについて実験を行った。図 3 に示すウシ保存血液(赤血球の体積割合 14%)を、血管の代用として直径 1.4mm × 1.4mm のアクリル製矩形流路に脈動ポンプを用いて流すことで実験を行った。まずは点計測にて計測を行った。

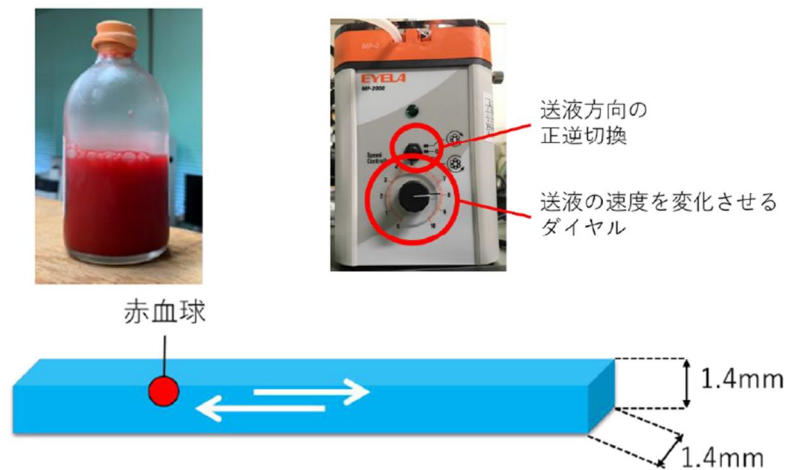


図 3 . 使用血液及びアクリル製矩形流路

図 4 に示すように流路を走査するように流路の中心から壁面まで計測点を 0.2mm ずつずらして計測を行った。

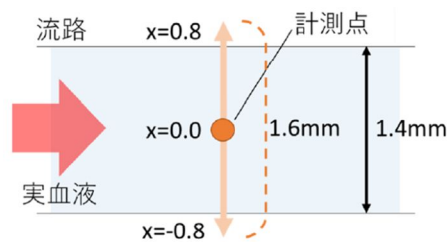


図 4 . 計測範囲

#### 4 . 研究成果

「生体内血流速度方向情報」についてはこれまでに開発している生体内血流速度計測装置に AOM を組み込むことで、速度に加え流速方向取得機能を追加した。「リアルタイムイメージング」については、AOM を導入してもリアルタイム処理能力を確保できるかについて検証した。その結果、想定範囲内(10ms)でのリアルタイム処理能力を確認した。「計測領域拡張」については、流速情報を含んだ光(散乱光)を受け取る受光部を線状から面状へ変更することで線計測から面計測への拡張を行った。これらの機能を含んだ装置を用いていくつかの実証実験を行った。

サンプリングレートは 10MS/s とし、1.5 秒間の矩形流路内の実血液の速度を計測したものを図 5 に示す・

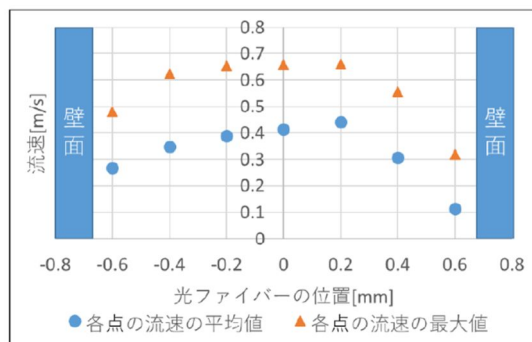


図5．計測結果（1点計測）

この結果から流路の中心付近の流速が大きく、壁面になるにつれて流速が小さくなる様子を確認することができた。

次に面計測装置を用いて流路内の9点の計測をおこなった。計測範囲及び計測結果を図6に示す。

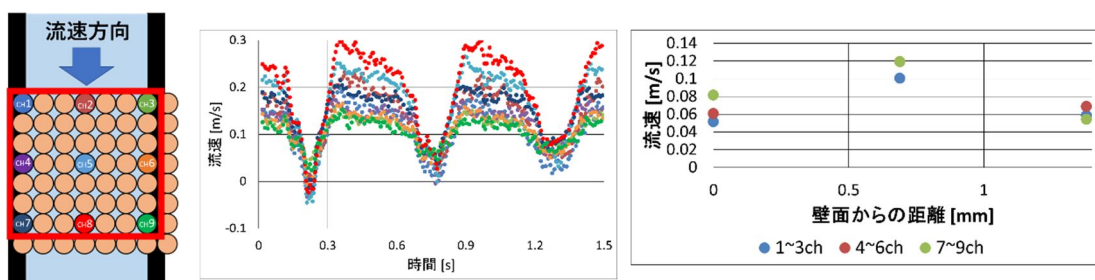


図6．計測範囲及び計測結果（実測値・平均値）

図6左図に示す9点について計測を行った。実測値を図6中図に示す。9つの計測結果の周期が一致していることがわかる。面計測では点計測のように計測点を移動させることなく、全ての点で同一時間に計測結果を取得できるため時間的な議論も可能となる。9つの計測値の平均（図6右図）では点計測と同様に壁面付近で流速が小さくなる様子が確認された。

このように、「非侵襲計測」と「血流計測」を可能とする高精度リアルタイム計測装置の開発を目指して「生体内血流速度方向情報」、「リアルタイムイメージング」、「計測領域拡張」の3テーマについて取り組んだ結果、実血液の流れ方向を含んだ流速を面計測で取得することができた。この装置の特性を生かせば、血管新生と関連が深い癌の早期発見、日焼けなどによる炎症の血流計測、血管内の血栓観察、微細領域の血流分布観測など、多様な計測への応用が期待できる。

また一歩踏み込んだ取り組みとして「細胞片などを対象にした計測実験」に取り組んだ。細胞を培養した細胞片の顕微鏡画像から細胞コロニーの取得、細胞数のカウントを自動で行うシステムの開発を行った。画像からの細胞数取得には深層学習を用いている。

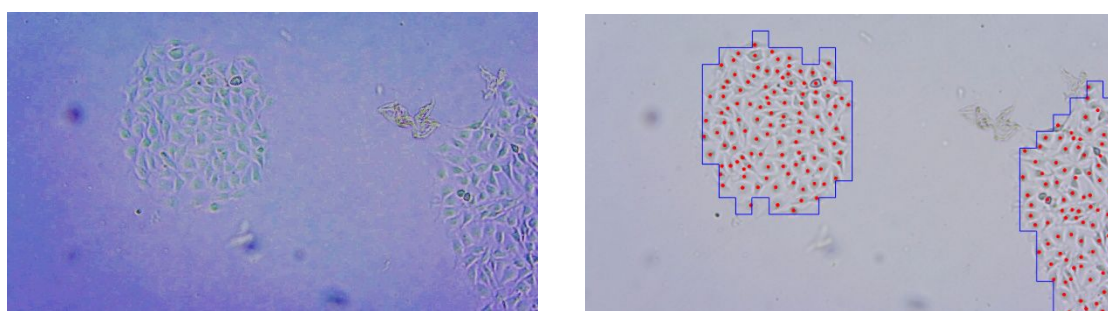


図7．癌細胞の顕微鏡画像および細胞コロニー判定結果

顕微鏡画像から細胞数の自動取得を行うことで、例えば細胞片にレーザー照射を行った場合の細胞死滅割合の定量的観察や細胞増殖時の傾向把握などに活用可能であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tajiri Tomoki, Kyoden Tomoaki, Akiguchi Shunsuke, Andoh Tsugunobu, Hachiga Tadashi	4. 巻 483
2. 論文標題 Optical visualization of blood shear stress using laser Doppler velocimetry combined with acousto-optic module	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Optics Communications	6. 最初と最後の頁 126607 ~ 126607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.optcom.2020.126607	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 経田僚昭, 秋口俊輔, 田尻智紀, 安東嗣修, 八賀正司	4. 巻 23
2. 論文標題 血流異常を診断するための非侵襲光技術	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 エレクトロニクス実装学会誌	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kyoden Tomoaki, Akiguchi Shunsuke, Tajiri Tomoki, Andoh Tsugunobu, Furuichi Noriyuki, Doihara Ryouji, Hachiga Tadashi	4. 巻 70
2. 論文標題 Assessing the infinitely expanding intersection region for the development of large-scale multipoint laser Doppler velocimetry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Flow Measurement and Instrumentation	6. 最初と最後の頁 101660 ~ 101660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.flowmeasinst.2019.101660	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Akiguchi Shunsuke, Kyoden Tomoaki, Tajiri Tomoki, Andoh Tsugunobu, Hachiga Tadashi	4. 巻 16
2. 論文標題 Deep Learning Method for Melanoma Discrimination Using Blood Flow Distribution Images	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering	6. 最初と最後の頁 813 ~ 815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tee.23363	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 寺林大樹, 秋口俊輔, 経田僚昭
2. 発表標題 レーザードップラー血流速計におけるメラノーマ判別システムの開発
3. 学会等名 日本福祉工学会九州支部大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺林大樹, 秋口俊輔, 経田僚昭, 田尻智紀, 安東嗣修, 八賀正司
2. 発表標題 血流イメージング機能を用いた血流関連疾患判別機能の検討
3. 学会等名 JapanATフォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒木桃子, 秋口俊輔, 経田僚昭, 田尻智紀, 安藤嗣修, 八賀正司
2. 発表標題 血流速度とその方向成分を考慮した微細流路内の血流イメージング
3. 学会等名 JapanATフォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 嶋崎凌, 秋口俊輔, 経田僚昭
2. 発表標題 癌細胞の経日観察を行うための計測環境及び計測位置同定システムの構築
3. 学会等名 JapanATフォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Momoko Araki, Shunshuke Akiguchi, Tomoaki Kyouden, Tomoki Tajiri, Tsugunobu Andoh, Tadashi Hachiga
2. 発表標題 Development of multi-point Laser Doppler Velocimeter for measuring simultaneous blood velocity distribution
3. 学会等名 The 5th International Conference on “ Science of Technology Innovation ” 2020 ( 国際学会 )
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒木桃子、秋口俊輔、経田僚昭、田尻智紀、安東嗣修、八賀正司
2. 発表標題 血流の方向判別機能を有する流速分布計測装置
3. 学会等名 2019年度電気・情報関係学会北陸支部連合大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒木桃子、秋口俊輔、経田僚昭、百正登、田尻智紀、安東嗣修、八賀正司
2. 発表標題 血流の一方向成分判別機能を有する計測視野拡大LDV
3. 学会等名 2019 年度日本伝熱学北陸信越支部・春季セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺林大樹、秋口俊輔、経田僚昭、百生登、安東嗣修、八賀正司
2. 発表標題 細胞培養における深層学習を用いたコロニー領域の抽出
3. 学会等名 日本伝熱学会北陸信越支部秋季セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taiki Terabayashi, Shunsuke Akiguchi, Tomoaki Kyouden, Tomoki Tajiri, Tsugunobu Andoh, Tadasu Hachiga
2. 発表標題 Deep Learning Method for Extracting Areas of Cancer Cells Using Microscope Images
3. 学会等名 The 6th International Conference on "Science of Technology Innovation" (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺林 大樹, 秋口 俊輔, 経田 僚昭, 百生 登, 安東 嗣修, 八賀 正司
2. 発表標題 近赤外光による皮膚癌血流画像を用いた深層学習診断
3. 学会等名 日本伝熱学会北陸信越支部春季セミナー
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 悪性黒色腫診断装置	発明者 安東嗣修、経田僚昭、秋口俊輔、田尻智紀、八賀正司	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-977	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田尻 智紀  (Tajiri Tomoki)  (10735525)	富山高等専門学校・その他部局等・講師   (53203)	
研究分担者	安東 嗣修  (Andoh Tsugunobu)  (50333498)	金城学院大学・薬学部・教授   (33905)	



6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	経田 僚昭  (Kyoden Tomoaki)  (50579729)	富山高等専門学校・その他部局等・准教授    (53203)	
研究分担者	八賀 正司  (Hachiga Tadashi)  (80123305)	公立小松大学・保健医療学部・教授    (23304)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関