

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：10103

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K14994

研究課題名（和文）痛風の原因となる尿酸ナトリウム結晶の磁場と光による新規検出法の開発

研究課題名（英文）Development of the detection method for monosodium urate crystals causing gout

研究代表者

武内 裕香（Takeuchi, Yuka）

室蘭工業大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：90758765

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々は痛風の原因物質である尿酸ナトリウム結晶が磁場配向した際に光強度が変化する性質を利用して、体内の結晶の存在を体外から簡便に評価する方法を模索している。本研究は関節液を想定した高粘度液中に存在する結晶の挙動、及び、高感度検出のための結晶の磁気配向と偏光特性を利用した光学応答性について検討した。その結果、疑似関節液中の結晶を現実的な時間スケールで配向させることが可能であることを明らかにした。また、偏光システムを用いることで偏光子がない光学システムで得られた結果と比較して検出感度が向上することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、痛風の確定診断のためには、結晶の存在を確認することが必要である。本研究は体内に存在する尿酸ナトリウム結晶を磁場と光による新規検出手法の確立に向けて基礎的な知見を得た。特に、反磁性微結晶に対して低磁場でその磁気特性を引出すことが出来るため、これを有効に適用できれば、痛風の診断システムの小型化及び高感度化に寄与することが可能であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We investigated a method for detecting the presence of monosodium urate crystals, the causative agent of gout. In this study, we clarified the behavior of crystals in a highly viscous fluid, which is assumed to be joint fluid, and the optical response of crystals using their magnetic orientation and polarization characteristics for highly sensitive detection. As a result, it was possible to orient crystals in a highly viscous fluid on a realistic time scale. In addition, the use of a polarization system improved the detection sensitivity compared to the results obtained with an optical system without polarizers.

研究分野：磁気科学，計測工学

キーワード：痛風 診断 磁場配向 反磁性物質 磁場効果

1. 研究開始当初の背景

痛風の原因物質である尿酸ナトリウム(MSU)結晶は体温の低い手足の関節等に現れ、関節の炎症を引き起こす。薬剤の服用は、血清尿酸を正常レベルに回復させ、炎症を軽減する。しかし、MSU 結晶はしばしば関節に長期間留まり、炎症が再発することが報告されている。つまり血清尿酸値を用いて MSU 結晶が関節内に残っているかどうかを判断することは困難である。明確な診断のためには、結晶の存在を確認することが必要である。

2. 研究の目的

我々は、体内に存在する MSU 結晶の有無を体外から評価することを目指している。先行研究において MSU 結晶は、静磁場下で「磁場配向」することが明らかになっており、結晶の懸濁液に光を透過すると、磁場の切替えで光強度が変化することを報告した。この現象を利用し、磁場と近赤外光による結晶の検出の可能性を模索している。ここでは次の2点について報告する。

- (1) 結晶が存在する関節液は水と比べて非常に粘度が高い。よって、結晶が高粘度液中で素早く磁場に応答しなければ診断には結びつかず、広い粘度の範囲での診断能力を実証することが必要である。そこで高粘度液中に存在する MSU 結晶の挙動の観測を行った。
- (2) 結晶が深い関節に存在する場合、光強度の低下は避けられない。さらに、結晶の量が少ない場合、検出方法は高感度でなければならない。そこで、結晶の磁気配向と偏光特性を利用して結晶の光学応答性を高感度に検出することを検討した。

3. 研究の方法

- (1) MSU 結晶は人工的に調製した。結晶を乾燥させ、任意の粘度に調製したヒアルロン酸溶液中に結晶を分散させた。サンプルは最大 500 mT まで発生可能な電磁石中に配置し、光軸が磁力線方向に対して垂直となるように光ファイバを配置し、透過光強度の時間経過を測定した。
- (2) Fig.1 は実験システムを示す。Fig. 1(a) は偏光顕微鏡観察システムである。まず試料は、スパーサーを挟んだ 2 枚のガラスカバー中に封入させチャンバーを作成した。作成したチャンバーは電磁石の中心に設置し、磁場中での偏光顕微鏡観察を行った。Fig. 1(b) は反射光強度の測定システムである。結晶懸濁液をセルに分散させ、電磁石の中心にセットした。高い光強度と生体透過性を得るために、光源には近赤外レーザーを用いた。

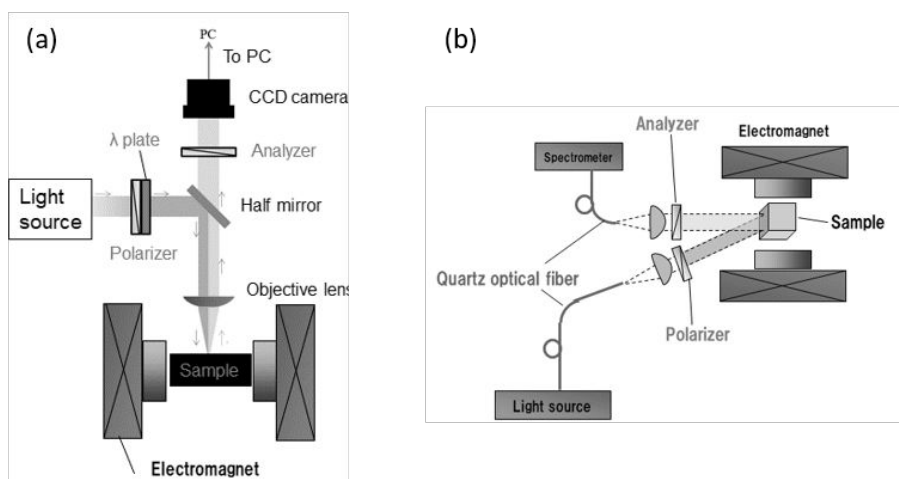


Fig. 1 Experimental systems (a) Microscopic observation system. (b) Light intensity measurement system.

4. 研究成果

(1) Fig. 2 は粘度 89 mPa・s, 270 mPa・s, 760 mPa・s, 1060 mPa・s の溶液中における透過光強度の時間経過を示す。横軸の時間軸のゼロは、磁場が ON になった時である。縦軸のゼロは配向前の無秩序な状態での透過光強度を指し、配向した状態を 1 とした。透過光強度は結晶の磁気配向が変化するにつれて増加し、試料が完全に配向した時点で飽和していることがわかる。

Fig 3(a) に粘度 1060 mPa s に固定した時の配向時間の磁場依存性を示す。磁場が 500 mT の時、配向時間は約 300 秒, 200 mT の時は 950 秒, 100 mT まで小さくすると、約 2500 秒の時間を費やして配向した。Fig3 (b)は磁場を 500 mT に固定して、溶液の粘度を 89 ~ 950 mPa s まで変化させたときの配向時間に対する粘度依存性を示す。750 mPa s の時、配向時間は 222 秒, 500 mPa s の時は 137 秒, 89 mPa s の時は 32 秒で配向し、粘度に依存して配向時間は線形的に変化した。

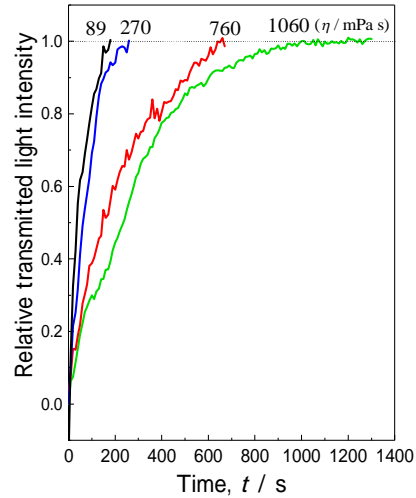


Fig. 2 The time course of transmitted light intensities.

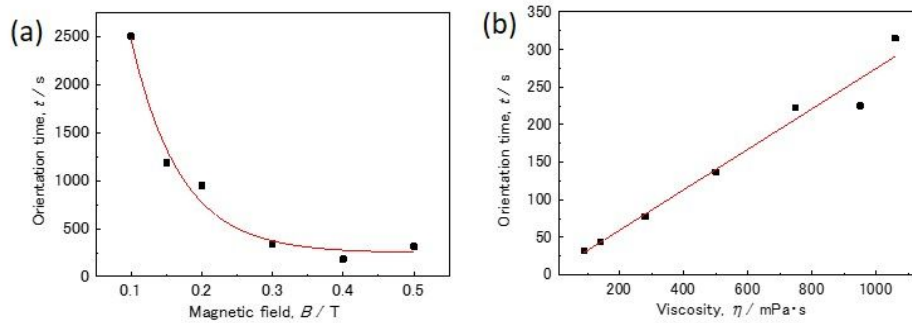


Fig. 3 (a) Magnetic field dependence of orientation time in 1060 mPa-s.(b) The viscosity dependence of orientation time.

(2) 高感度検出を目的として偏光子の有無による検出感度の比較を行った。まず磁場中での偏光顕微鏡観察では、磁場の印加前はランダムに結晶が配置されているため、偏光条件下でいくつかの結晶を明瞭に観察できる。次に磁場を印加すると、結晶と偏光子との関係が磁気配向によって消光位になるため、結晶は見えなくなった。さらにサンプルと偏光子との関係をクロスニコルに設定したまま 45 度回転させると、対角位になり、結晶を明瞭に観察することができた。

次に磁場中で反射光強度の時間変化を測定した。偏光子を用いないシステムの時、磁場を印加すると反射光強度は減少した。磁場をオフにすると、光強度は徐々に増加し、磁場の印加前に記録されたレベルにほぼ回復した。反射光強度の最大変化は約 1.6 倍であった。一方、偏光システムを用いて磁場を印加した時、反射光強度は減少し偏光子を 45 度回転させると、光の強さは磁場の印加前に記録されたものよりも大きなレベルに増加した。光強度の最大変化は約 2.3 倍であり、偏光子がない光学システムで得られた結果と比較して検出感度が向上することを確認した。

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 0件）

1. 著者名 Takeuchi Yuka, Iwasaka Masakazu, Matsuda Mizushi, Hamasaki Atom	4. 巻 57
2. 論文標題 Angle Distribution Measurement of Scattered Light Intensity From Needle-Shaped Crystals in a Magnetic Field for Gout Diagnosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Magnetics	6. 最初と最後の頁 5100105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/TMAG.2020.3006556	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 Takeuchi Yuka, Mizukawa Yuri, Matsuda Mizushi, Iwasaka Masakazu, Hamasaki Atom	4. 巻 58
2. 論文標題 Improving detection sensitivity using magnetic orientation and polarization in microcrystals with optical anisotropy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 090902 ~ 090902
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7567/1347-4065/ab34db	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 Takeuchi Yuka, Wada Yuta, Hamasaki Atom, Iwasaka Masakazu, Matsuda Mizushi	4. 巻 55
2. 論文標題 Behavior of Monosodium Urate Crystals in a Highly Viscous Model of Synovial Fluid	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Magnetics	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/TMAG.2019.2902443	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 Takeuchi Yuka, Kawaguchi Hideki, Matsuda Mizushi, Hamasaki Atom	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of a quadrupole magnet for a mechanical-part-free rotational magnetic field	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Applied Physics Express	6. 最初と最後の頁 057002 ~ 057002
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.35848/1882-0786/abf62a	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 武内裕香, 浜崎亜富, 岩坂正和, 松田瑞史
2. 発表標題 臨床応用を目指した生体内微結晶の磁気・光学特性の解明
3. 学会等名 第14回日本磁気科学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田優太, 松田瑞史, 武内裕香
2. 発表標題 痛風疾患を模した疑似関節における尿酸ナトリウム結晶の磁場応答
3. 学会等名 第80回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武内裕香, 浜崎亜富, 松田瑞史
2. 発表標題 弱磁場を利用した痛風診断の可能性
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------