

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：53203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12612

研究課題名(和文) 光イメージングによる生体内部血管の血栓形成に伴う破壊機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of rupture mechanism with thrombus formation on blood vessel wall using optical imaging

研究代表者

経田 僚昭 (Kyoden, Tomoaki)

富山高等専門学校・その他部局等・准教授

研究者番号：50579729

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)：本研究によって高い時空間分解能を有するMultipoint Laser Doppler Velocimetry (MLDV)を構築し、血管壁で成長する血栓形成によるせん断応力の増大を定量的に評価した。血栓形成に伴う流れの影響を明らかにすることを目的に構築したMLDVは光信号を受光するファイバーアレイによって空間分解能が決まり、0.125 mmの光ファイバーアレイを用いて血流速と血栓の存在をイメージングした。また血液の性状が引き起こす粘性係数の増大を把握することで速度差との積でせん断応力推定までに至り、その計測結果に基づき血栓周りの流れからせん断応力増大を定量的に評価した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は完全非侵襲・高時空間分解能のレーザー流速計測系を開発するとともに、血管壁に形成される血栓(瘤)の発生が血液流れに及ぼす影響を計測結果に基づき明らかにするものである。血管壁に血栓が形成されればその血栓が存在する部分だけでなく、血栓前部/背後部にまで流速が変化することをイメージング結果に基づき示した。学術的意義は流れに影響を及ぼすことのない計測手法が確立されたこと、さらにその結果に基づいて血栓の存在がせん断応力の観点から、血管壁に作用する応力を示すことができたことにある。計測系の構築によって未解明な血管内流れの可視化の基礎技術が確立され、血管内の診断技術として社会的にも意義がある。

研究成果の概要(英文)：Multipoint Laser Doppler Velocimetry (MLDV) with high spatial and temporal resolution was constructed in this research. High spatial resolution of the MLDV was constructed for the purpose of clarifying the effects of flow associated with thrombus formation. It is determined by the fiber array that receives the optical signal. We created an array with 0.125 mm optical fibers to measure minute thrombus and imaged the blood flow velocity and the presence of thrombus. In addition, by observing the viscosity coefficient caused by the properties of the blood, it was possible to quantitatively evaluate the shear stress distribution in flow channel caused by obstruction on the wall by measuring the velocity difference using MLDV. A region of localized flow stagnation was observed on the downstream side of the obstruction, the obstruction affected the shear stress in blood flow was shown by imaging results.

研究分野：生体計測

キーワード：LDV 血液 血栓 せん断応力

1. 研究開始当初の背景

血管壁の損傷は部位によっては死に直結し、一命を取り留めても後遺症を残す場合がある。すなわち大事に至る前の早期発見が求められている。血液の性状によって壁面上に瘤を形成し、流路断面積の縮小(詰まり)やその瘤によるせん断応力の増大を引き起こす。血管壁の異常は血液の特性と併せて血管壁の性状と形状に関連づけられる必要がある。

これら需要に対し、特に血管壁の形状と血液の流れ方を同時にかつ完全非侵襲で捉える手法が現状無く、血管壁の瘤(血栓)とその周囲に起こる異常な流れを関連づける方法がないために高粘度血液の血管破壊メカニズムが未解明の要因となっている。

2. 研究の目的

本研究は血管壁破壊プロセスを血栓の存在との観点で明らかにすることを目的とする。その機序は(1)血栓の形成、(2)血流の流れ方の異常、(3)壁破壊に資するせん断応力分布の一連を計測結果に基づき示す。特に、血管壁の破壊は血栓形成に伴う血流のせん断応力を指標とする。せん断応力は血液の粘度と速度勾配(空間座標)との積で示される。つまり、血管壁周囲の速度分布が分かれば血栓の形状を推定し、その形状に伴うせん断応力までを導出できる。そのために、血管内部の血流速度を計測できる血流計を開発し、血栓がトリガーとなる血管壁破壊機序を明らかにする。

3. 研究の方法

血流計測には申請者らが独自に開発を進めている Two-beam Multipoint Laser Doppler Velocimetry (Two-beam MLDV) を用いた。Two-beam MLDV の特徴は(1)多点の同時計測であること、(2)レーザーによる非侵襲計測であること、(3)絶対値計測であること、が挙げられる。Two-beam MLDV の2本の平行なビームの交点を計測点とする Two-beam MLDV はその交点から放たれる散乱光を光ファイバーで受光して交点を通過する流体の速度を計測する。実際に構築した光学系として Two-beam LDV 光学系を Fig. 1 に、多点同時計測を可能とした Two-beam MLDV を Fig. 2 に示す。LDV の原理は流体に散乱体となる固体粒子が混入されていることを前提に、レーザー交点に形成される干渉縞を粒子が通過することで速度に依存する周波数成分(ドップラー周波数)を含む散乱光が放たれる。この散乱光を受光することで得られる信号から周波数解析を施しドップラー周波数を特定することで干渉縞幅との積にて流速が求まる。多点計測の場合、その空間分解能は受光部となる光ファイバーの配置で決まる。本研究では 0.123 mm を達成した。つまり、2点の同時流速計測結果とその計測点距離を使えば速度勾配($\Delta v / \Delta y$)の導出ができる。

本申請課題で着目しているせん断応力、 τ は粘性係数、 μ と速度勾配(ずり速度)の積とする式(1)で導出した。

$$\tau = \mu \frac{\Delta v}{\Delta y} \quad (1)$$

高空間分解能の特性を活かすことで速度勾配を求められる MLDV はせん断応力導出に適したツールになると考えた。また、血液は非ニュートン流体として知られており、粘性係数もまた速度勾配に依存する。その依存性については動的粘度計(MCR 502)を用いることで速度勾配に対する粘性係数を実測値で得られる。この結果に基づき、粘性係数とずり速度の関係を Casson モデルによって任意のずり速度に対する粘性係数を得た。その後多点流速計測を行うことで速度勾配を算出し、せん断応力の導出までが可能となった。

Two-beam MLDV を用いることのもう一つの観点は流動する血液から直接、光信号を取得して速度計測に至るところにある。血流からの速度に依存する信号は血液の性状、特に赤血球の数に依存するとの考えに至った。赤血球の数は血液粘度に影響を及ぼす指標の一つであるとの観点に立ち、Two-beam MLDV による血流計測の際の光信号が赤血球の数に依存するとして散乱光強度と流体に混入された固体粒子の依存性を確かめた。

以上、Two-beam MLDV の構築によって血液の流速勾配計測を主目的としながら光学系配置を変更することなく血液の性状把握を行い、さらにその計測の前に予め把握した粘度・ずり速度依存性の情報を用いて血栓周囲の流動をせん断速度によって考察した。計測対象となる流路を Fig. 3 に示す 1.4 mm×1.4 mm の矩形流路とし、意図的に流路壁面に 0.2 mm の突起物を設置し、その障害物の存在がせん断応力に及ぼす影響を調査した。

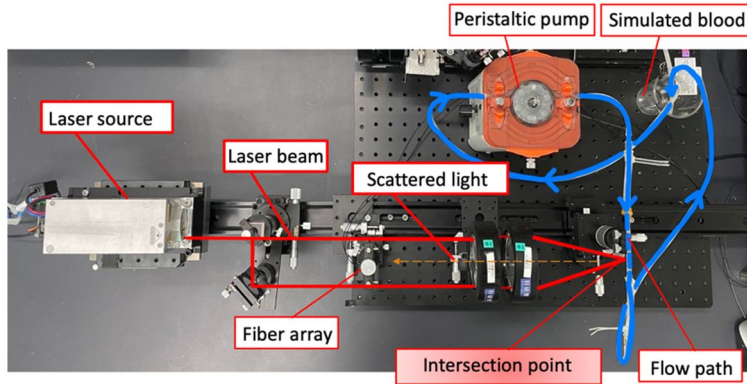


Fig. 1 Two-beam LDV の構成

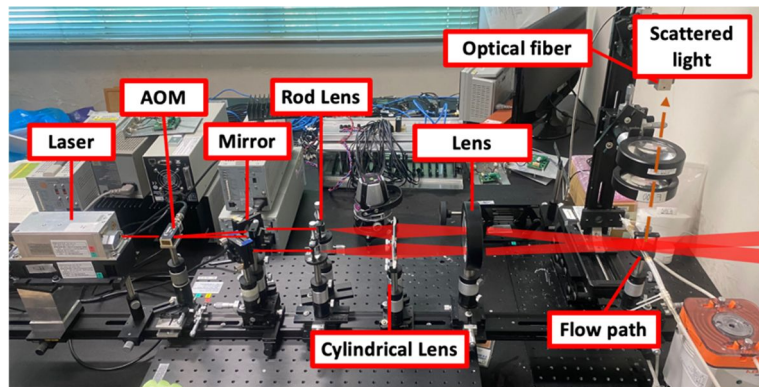


Fig. 2 Two-beam MLDV の構成

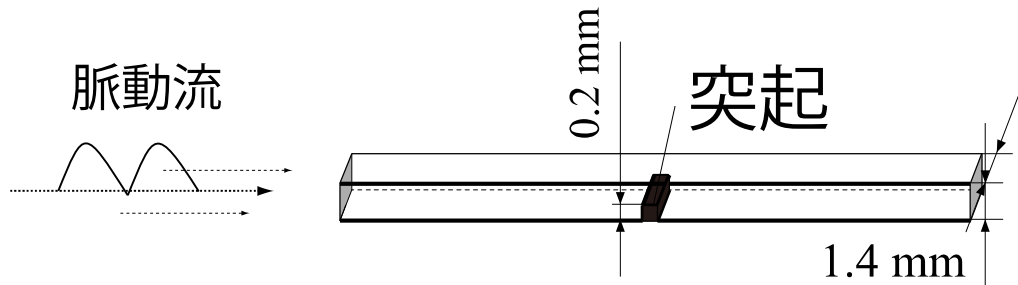


Fig. 3 計測流路

4. 研究成果

矩形流路を煽動ポンプで脈動を与えながら流動させた擬似血液の流速時間波形を Fig. 4 に示す。平均直径 $10 \mu\text{m}$ のポリエチレン粒子を質量割合 12 wt% で蒸留水に混合し、煽動ポンプで拍動を想定した脈動を与えた。構築した Two-beam MLDV によって流れの時間変化を計測できることが確認できた。本計測システムは多点計測であり、計測結果に基づき流速のイメージングを作成した。突起物周辺のイメージング結果を一例として Fig. 5 に示す。突起物を乗り越えるような流れが確認でき、突起物背面にて流速がゼロもしくは負となる領域の形成が確認できた。局所的な流速の低下や負方向の流れは必ず速度やせん断応力に影響を与え、またせん断応力そのものが今回突起物で想定した血栓の成長を促す要因になるとの報告がある。そこで、突起物上部の流れ方向に沿った軸上でせん断応力を導出した。そのずり速度は流れ方向と垂直な方向の 2 点での速度差を用いた。

作動流体を血液として突起物周辺の流れ方向と並行な軸 (Fig. 5 中の破線) 上における Two-beam MLDV での計測結果に基づくせん断応力を Fig. 6 に示す。突起部背面に着目すると、局所的にせん断応力の値が大小に振れ、その後徐々に減衰していく。今回の計測範囲としている後流側 5.75 mm の位置の値が突起物の影響が小さな領域とすると、突起物に近づくにつれせん断応力が増加している分布となっている。つまり、 0.2 mm の矩形の突起物が概ね 4.0 mm までせん断応力の値に影響を及ぼしていることが観察された。また、せん断応力の最小値の後流側に今回の計測範囲でのせん断応力の最大値がある。突起物の存在は背面に渦のような負方向の流速を生み出しながらせん断応力の値の振れも誘起することが明らかとなった。先述したようにせん断応力そのものが血栓の成長に寄与することを考えると、せん断応力の大小の値の振れも血栓を成長させる要因となり、その血栓が局所的な速度分布の変化と血管閉塞に至ることになる。本研

究にて構築した Two-beam MLDV によって血液のせん断応力計測を可能とし、かつ血管壁の異常 “突起物” の発生が流速とせん断応力の両方に及ぼす影響を明らかにした。突起物背面にてせん断応力の最大値が形成されそこが血栓の破壊や赤血球の破壊（溶血）に至る可能性がある。

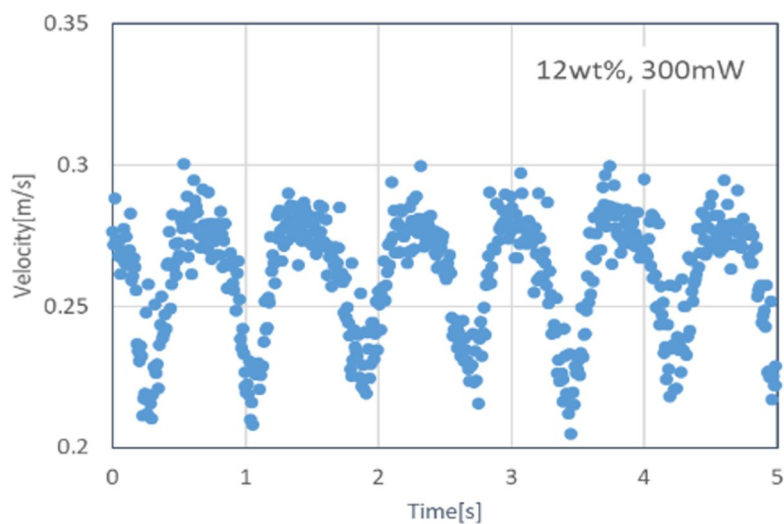


Fig. 4 流速の時間波形

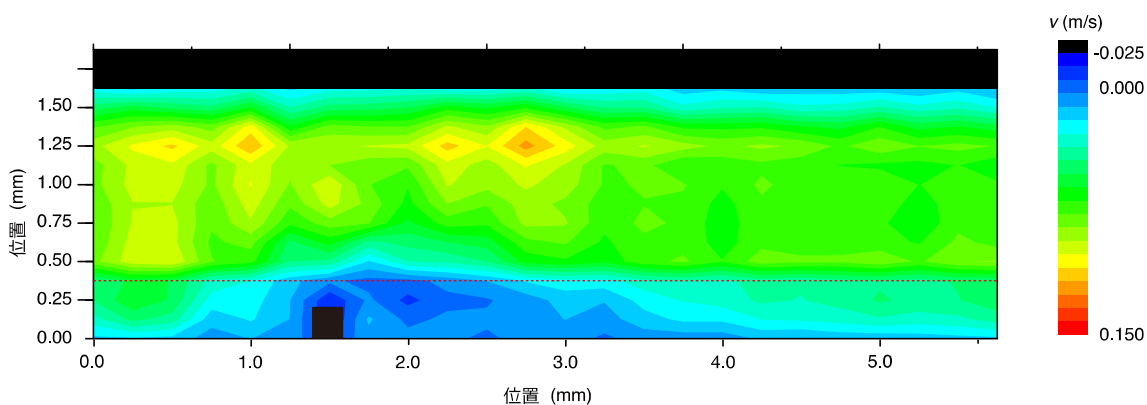


Fig. 5 流速イメージング画像

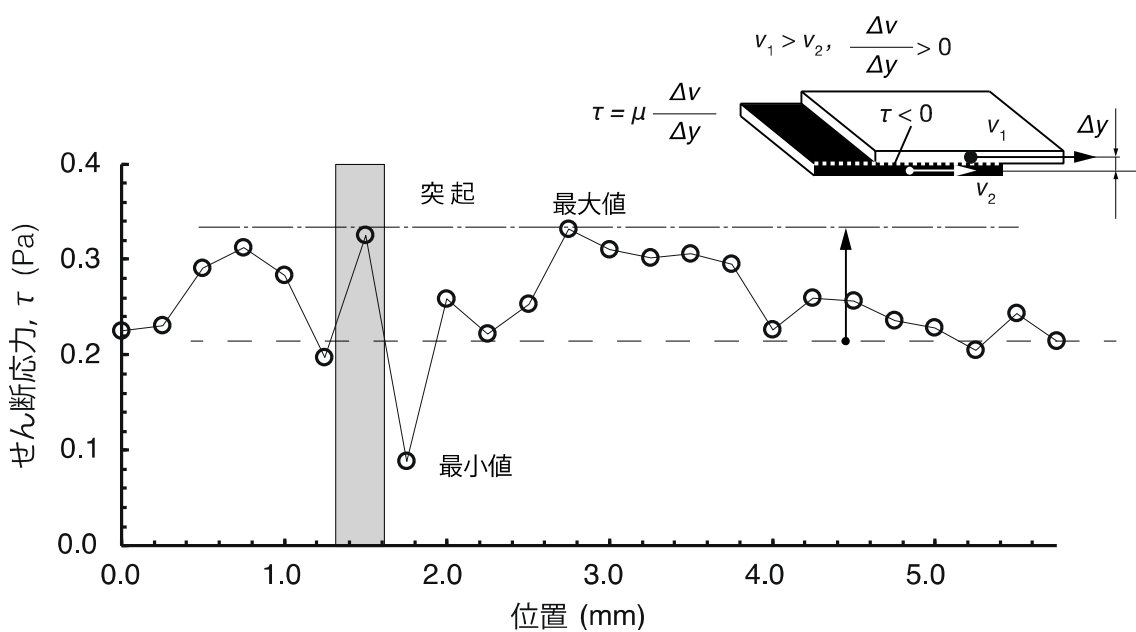


Fig. 6 せん断応力分布

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 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 353-358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5104/jiep.23.353	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 Tomoki Tajiri, Tomoaki Kyoden, Shunsuke Akiguchi, Tsugunobu Andoh, Tadashi Hachiga	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(1)-(9)
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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Ryo Shimazaki, Shunsuke Akiguchi, Tomoaki Kyoden, Tsugunobu Ando, Noboru Yamada, Shuto Tsuchida, Tadashi Hachiga
2. 発表標題 Multipoint blood flow measurement system using laser Doppler velocimetry combined with acousto-optic modulator
3. 学会等名 The 7th International Conference on "Science of Technology Innovation" (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡澤直樹, 上島蒼, 八賀正司, 経田僚昭, 秋口俊輔, 義岡秀晃
2. 発表標題 AOM-LDV の直接信号観測と超音波ピンセットへの適用
3. 学会等名 2022年度 日本伝熱学会北陸信越支部 秋季セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 貫江乃愛, 秋口俊輔, 経田僚昭, 百生登, 安東嗣修, 山田昇, 土田脩斗, 八賀正司
2. 発表標題 血液成分と近赤外散乱光強度の相関
3. 学会等名 2022年度 日本伝熱学会北陸信越支部 秋季セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 嶋崎凌, 秋口俊輔, 経田僚昭, 百生登, 安東嗣修, 山田昇, 土田脩斗, 八賀正司
2. 発表標題 光学変調を導入した面計測LDV法による血流計測システム
3. 学会等名 2022年度日本伝熱学会北陸信越支部春季セミナー
4. 発表年 2022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 2021年度日本伝熱学会北陸信越支部 春季セミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 T. TERABAYASHI, S. AKIGUCHI, T. KYOUDEN, T. TAJIRI, T. ANDOH, T. HACHIGA
2. 発表標題 Deep Learning Method for Extracting Areas of Cancer Cells Using Microscope Images
3. 学会等名 6th STI-Gigaku 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021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 (5th STI-Gigaku 2020) (国際学会)
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 Japan AT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 Japan ATフォーラム2020
4. 発表年 2020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
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)	

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	安東 嗣修 (Andoh Tsugunnobu) (50333498)	金城学院大学・薬学部・教授 (33905)	
研究分担者	秋口 俊輔 (Akiguchi Shunsuke) (50462130)	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