

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22760240

研究課題名（和文） 動脈硬化診断のための赤外分光カテーテルの研究

研究課題名（英文） Infrared spectroscopic catheter with hollow fiber-based ATR probe for diagnosis of atherosclerosis

研究代表者

木野 彩子（KINO SAIKO）

東北大学・大学院医工学研究科・教育研究支援者

研究者番号：30536082

研究成果の概要（和文）：動脈硬化の主原因となる血管内膜の沈積コレステロールプラークの分布状態を、赤外分光法により分析可能な血管カテーテル状プローブの実現を目的とする。赤外光を血管内に導入するデバイスとして中空光ファイバ ATR プローブを使用した。ファイバおよび先端の ATR プリズムについてそれぞれ最適化を行い、測定系の構築・光学系の改良などを行ったところ、口腔粘膜などドインビボでの生体サンプルの吸収スペクトル測定が可能となった。

研究成果の概要（英文）：A catheter based on hollow-optical fiber with an ATR prism at the distal end is proposed for diagnosis of atherosclerosis. By using this catheter, infrared absorption spectra of inner wall of vessel is measured *in vivo*. In this study, hollow-optical fiber that is suited to ATR probes are designed and fabricated. Improvements of the probe and the measurement system made *in vivo* measurement of biological samples such as oral mucosa possible.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学 電子デバイス・電子機器

キーワード：中空光ファイバ、赤外分光法、ATR、動脈硬化診断

1. 研究開始当初の背景

近年急速に増加している動脈硬化性疾患について、より安全かつ正確な診断および治療法の確立が急務である。動脈硬化の代表的病変である粥状硬化の主原因は、過剰に摂取したコレステロールやトリグリセリドが血管壁に沈着するためであり、その診断法としては血管造影法やX線CTなどの形態変化を観察するものが一般的である。最近では直径1mm以下の血管内視鏡が開発され、直接的に患部を観察可能となったが、この手法にお

いても観測できるのはプラークの形態と色の変化であり、診断には医師の観察力と経験が必要とされ、確度の高いものとは言えない。

動脈硬化度を光学的に診断する手法として、自家蛍光法およびラマン分光法が提案されている。自家蛍光法については、そのメカニズムはいまだ解明されておらず、脂質沈着部位と石灰化部位では蛍光強度が全く異なるなど確実な診断法とはなっていない。一方、ラマン分光法はタンパク質や脂質の成分分析が可能であるが、得られるラマン散乱光は非常に微弱なものであるうえ、プラークから

発生する蛍光がノイズとなり、インビボでの観測は非常に困難なのが現状である。

これらの手法に代わるものとして、分子構造分析法として一般的に普及している赤外分光法がある。フーリエ赤外分光器 (FT-IR) を使用すれば、コレステロールエステルの C=O 伸縮や CH₂ の変角運動など、分子振動に起因する赤外波長帯に存在する吸収ピークを明瞭に観測することができる。インビボでの測定を行うためには、体内へ赤外光を導入するための光ファイバプローブが必須となるが、赤外光伝送用として市販されている特殊ファイバは、毒性や化学的耐久性に問題があり、体内に挿入して使用することは不可能である。

そこで申請者らは安全かつ堅牢な赤外用ファイバプローブとして中空光ファイバを提案、その先端に Si プリズムを設置することで、ATR 法によりサンプル表面の吸収スペクトルの測定が可能であることを示してきた。また、摘出したヒト動脈の内壁を上記の ATR プローブで測定したところ、図 3 に示すように、プラーク部位の測定スペクトル上には、波長 5.75 μm にコレステロール由来吸収ピークが鮮明に現れることを確認した。この測定で使用したファイバは、測定に十分な光量が得られるように直径 2 mm と大きく、カテーテルへの挿入は不可能であるが、ファイバをより細径化し、またプリズム形状を最適化すれば、本ファイバプローブはインビボでの使用が十分に可能であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、動脈硬化の主原因となる血管内膜の沈積コレステロールプラークの分布状態を分析可能な血管カテーテル状プローブを実現することにある。これにより、正確な動脈硬化度および要治療部位の診断が可能となることが期待される。分析手法としてコレステロール等の分子構造を分析可能なフーリエ赤外分光法を用い、また赤外光を血管内に導入するデバイスとして、申請者らが開発してきた中空光ファイバ ATR プローブを使用することにより、血管内膜の吸収スペクトルを測定可能な装置を開発する。

3. 研究の方法

(1) 細径中空光ファイバの低損失化

分光測定用プローブとして使用するのは図 1 に構造を示す中空光ファイバである。このファイバでは、ファイバ内壁で反射を繰り返しながら、中央の空洞部分を光が伝搬するため、材料吸収が問題となる赤外光に対しても高い透過率を実現できる。低損失性を得るためにはファイバ内面の反射率を増強させ

る必要があるが、干渉効果により特定の波長領域においてきわめて高い反射率が得られるようにポリマー層の厚さを選択する。直径 1mm 程度のファイバについては、無電界メッキ法により銀層を形成した後に、赤外域で高い透明性をもつ環状オレフィンポリマー (COP) を液相法によって成膜する手法がすでに確立されているが、カテーテルへの挿入が可能な直径 0.5mm 程度の細径ファイバを製作するために、その製作条件の最適化を行う。また、可とう性が高く、破損の際にも安全な樹脂チューブを母材とするファイバについてもその製法の検討を行う。

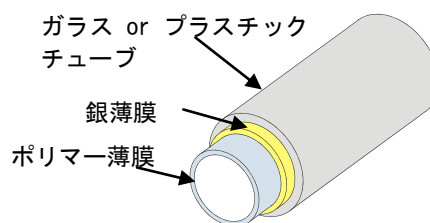


図 1 中空光ファイバの構造

(2) 減衰全反射 (ATR) プリズムの設計、製作と評価

中空光ファイバの先端に取り付けて使用する ATR プリズムについて、血管内壁の測定に適したものが得られるように設計・試作を行う。これまで開発を行ってきた Si プリズムは、前方の試料に対して測定を行う形状のものであったが、実際にはプリズム側方に相当すると考えられる血管内壁の測定が可能なプリズムの形状を光線追跡法を用いて設計し、試作したプリズムについて特性評価をおこなう。またプリズムの材質についても、従来の Si と比較して低屈折率であり、より小さい反射損を示すことが期待されるダイヤモンドなどの材料の利用も検討する。

(3) ATR プローブ測定系の構築

図 2 に示す構成の測定系を構築し、ATR プローブの基本特性の評価を行う。FT-IR から外部に取り出した赤外光は中空ファイバ入射端に結像される。ファイバを伝送した光は ATR プリズムで全反射される際にサンプル表面の吸収特性の影響を受ける。反射光をビームスプリッターで取り出し、HgCdTe 検出器でそのスペクトルを測定する。ビームスプリッターを使用することにより単一のファイバでの送受光が可能となるが、ファイバには低損失性が要求される。そこで直径 0.5mm 程度の細径中空光ファイバを用いて系を構築した際に十分な強度のスペクトルが得られるかどうかを確認し、その感度が不十分な場合は光学系の再検討やファイバ特性の改善を

行うとともに、直径 1mm 程度とやや径の大きなファイバを用いて基本的な評価を行う。

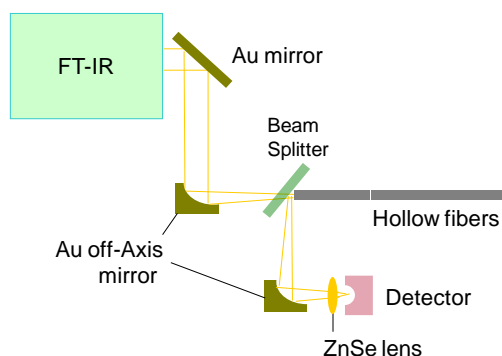


図2 ATRプローブ測定系の構成

(4) 生体サンプルの測定とカテーテル評価

上記項目で構築した測定系を用いて生体サンプルの測定を行う。試料としては動脈硬化モデルウサギより摘出した腹部大動脈や、東北大学医学部より提供を受けたヒト胸部大動脈（大動脈瘤手術時に摘出した組織片を冷凍保存したもの）などを用い、本プローブを用いてコレステロールやトリグリセリドの定量分析が可能かどうかを評価する。その際には、手でファイバを精密に回転、水平移動させるための機能を設け、血管内壁のコレステロール濃度の2次元マッピングを行うことを試みる。その結果により、測定系の感度をさらに高めるための検討を行う。

4. 研究成果

(1) 細径中空光ファイバの低損失化

分光測定用プローブとして使用する中空光ファイバ内面の反射率を増強させるために、干渉効果により特定の波長領域においてきわめて高い反射率が得られるようにポリマー層の厚さを選択した。カテーテルへの挿入が可能な直径0.5mm程度の細径ファイバを製作するためのポリマー薄膜形成条件の最適化を行った。また、可とう性が高く、破損の際にも安全な樹脂チューブを母材とするファイバについてもその製法の検討を行い、良好な特性のファイバの製作に成功した。

(2) 減衰全反射 (ATR) プリズムの設計、製作と評価

中空光ファイバの先端に取り付けて使用するATRプリズムについて、血管内壁の測定に適したものが得られるように設計・試作を行った。従来のSiと比較して低屈折率であり、より小さい反射損を示すことが期待されるダイ

ヤモンドで構成したプリズムを試作し、光学特性および化学的耐久性において、より優れた特性が得られることを確認した。また、プリズム側方の血管内壁の測定が可能な形状（図3）について、光線追跡法による設計を行ったところ、入射端面に傾斜角を設けることにより側方への光照射が得られることがわか

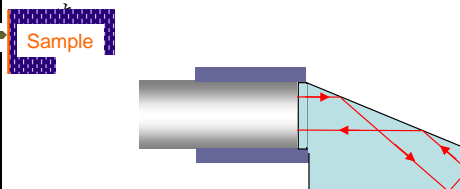


図3 側方反射型 ATR プリズム

(3) ATRプローブ測定系の構築

これまでに得られた中空ファイバおよびダイヤモンドATRプリズムを使用し、製作したプローブを用いた測定系を構築し、それにもとづき実験・評価を行った。中空光ファイバは通常のガラスファイバと比較して実効的な入射許容角がきわめて小さいため、FT-IRからの光を逆望遠光学系で光束径を小さくしてからファイバ端面へ結像させるような光学系を設計した。樹脂母材中空ファイバの単体としては細径化・低損失化に一定の成功をおさめたものの、先端のATRプリズムの結合損、反射損およびファイバに導入される赤外光量の低減も含めて総合的に判断すると、長さ1m以上のプローブの細径化は現状では1mm程度が限界であった。

(4) 生体サンプルの測定とカテーテル評価

製作したプローブおよび構築した測定系を用いて、生体の反射スペクトル測定を行った。試料としてヒト胸部大動脈組織片を選択し、プローブを手で走査させることにより、血管内壁のコレステロール濃度の2次元マッピングを得た（図4）。解像度は1mm程度であり、目視によるコレステロールプラークの沈積箇所と良い対応を示している。プラークの有無、境界部分は判別可能であるものの、プラークの沈積度合など深さ方向の情報を得ることは現状では難しいと考えられる。

また、インビボでの生体反射スペクトルの計測を試みた。対象とする成分は糖尿病の指針となるグルコースを選択し、プローブを用いて口腔粘膜を測定することにより、グルコースの血中濃度の測定を行った（図5）。その結果、数%の濃度変化の検出に成功したが、プローブの押付圧力により出力強度が大きく変動した。この問題を解決するために、基準ピーク値による校正や基準となる成分の添加などについて検討を行った。

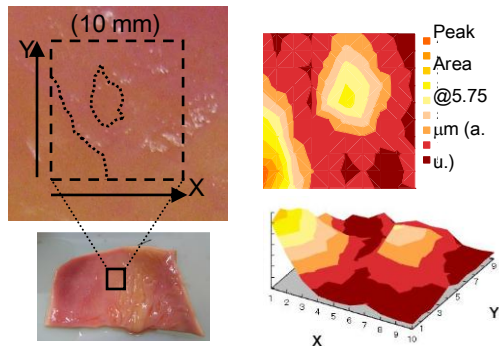


図4 ヒト胸部大動脈内壁のATRスペクトルにおけるコレステロールピーク強度分布

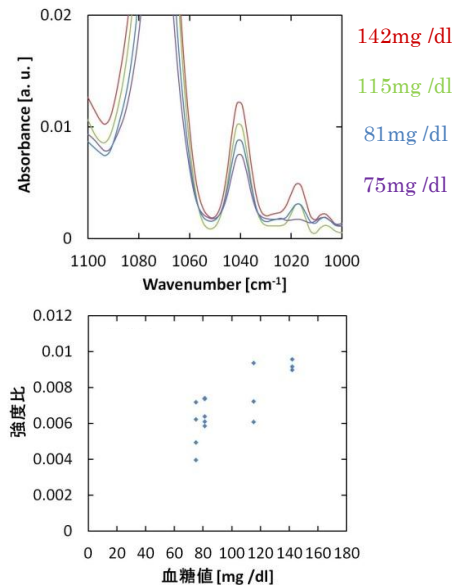


図5 ヒト口腔粘膜のATRスペクトルおよびグルコースの吸収ピーク強度(1040 cm⁻¹)と血中濃度との相関

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1件)

1. 田中雄樹, 木野彩子, 松浦祐司 ” 中空光ファイバ減全反射プローブによる水中塩分濃度の赤外分光測定,” レーザー研究 **39**(2011)938-941, 査読有

[学会発表] (計10件)

1. 田中 雄樹, 木野 彩子, 松浦 祐司, “赤外分光用中空光ファイバプローブを用いた口腔粘膜内のATR測定Sの試み,” レーザー学会学術講演会第32回年次大会 (2012年2月1日, 仙台)
2. 黄 晨暉, 木野 彩子, 松浦 祐司, “光ファイバプローブを用いた内視鏡下赤外スペクトラルイメージングシステムの開発,” レーザー学会学術講演会第32回年次大会 (2012年2月1日, 仙台)

3. 高橋 侑右, 木野 彩子, 松浦 祐司, “中空光ファイバガスセルを用いた呼気分析—量子カスケードレーザーを用いたNOガス測定—,” レーザー学会学術講演会第32回年次大会 (2012年2月1日, 仙台)
4. C. Huang, S. Kino, T. Katagiri, Y. Matsuura, “Infrared spectral imaging by hollow fiber bundle,” SPIE Conference on Optical Fibers and Sensors for Medical Diagnostics and Treatment Applications XI (Jan.21 2012, San Francisco, USA).
5. 高橋 侑右, 木野 彩子, 松浦 祐司, “呼気分析のための中空光ファイバ型長光路マイクロボリュームガスセル” 電子情報通信学会 2011年ソサイエティ大会(2011年9月13日, 札幌)
6. 黄 晨暉, 木野 彩子, 松浦 祐司, “生体組織FTIRイメージングのための中空光ファイババンドル,” 第72回応用物理学会(2011年9月1日, 山形)
7. 田中 雄樹, 木野 彩子, 松浦 祐司, “赤外分光用中空光ファイバプローブを用いた塩分濃度検出,” 平成23年度電気関係学会東北支部連合大会(2011年8月2日, 仙台)
8. 高橋 侑右, 木野 彩子, 松浦 祐司, “呼気分光分析のための中空光ファイバガスセルの最適化” レーザー学会学術講演会第31回年次大会(2011年1月9日, 東京)
9. 高橋 侑右, 木野 彩子, 松浦 祐司, “中空光ファイバ型ガスセルを用いた赤外ガス分光分析” 第22回電気関係学会東北支部連合大会(2010年8月27日, 青森)
10. Y. Matsuura, T. Watanabe, S. Kino “Endoscopic optical diagnosis and surgery system based on hollow optical fiber (Invited Paper),” OECC2010 (July.9 2010, Sapporo).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木野 彩子 (KINO SAIKO)
 東北大学・大学院医工学研究科・
 教育研究支援者
 研究者番号：30536082

(2) 研究分担者

()
 研究者番号：

(3) 連携研究者

()
 研究者番号：