

山田・正本 研究室

脳をみる・血液をしる・流れをはかる
— 光と熱でできること —

山田研究室では**光工学・熱工学**の展開としての**生体医工学**において、新しい測定原理や測定デバイスの研究開発を実験とコンピュータシミュレーションにより進めています。他大学や国立・公立研究所、複数の民間企業との共同研究を積極的に行っています。

光マッピング

皮膚の光学特性値測定

脳微小血管3次元
イメージング

拡散光トモグラフィ

非侵襲血糖値測定

蛍光トモグラフィ

近赤外光を用いた非接触型微量流量計

赤外線を用いたプラスチック溶着

山田研究室では**光工学・熱工学**の展開としての**生体医工学**において、新しい測定原理や測定デバイスの研究開発を実験とコンピュータシミュレーションにより進めています。他大学や国立・公立研究所、複数の民間企業との共同研究を積極的に行っています。

光マッピング

拡散光トモグラフィ

蛍光トモグラフィ

皮膚の光学特性値測定

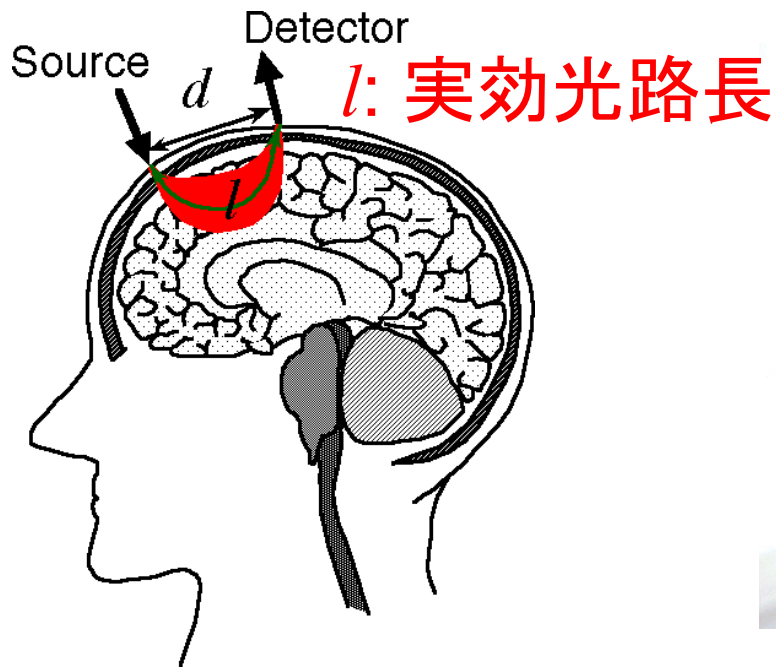
非侵襲血糖値測定

脳微小血管3次元
イメージング

近赤外光を用いた非接触型微量流量計

赤外線を用いたプラスチック溶着

光マッピング (光トポグラフィー)



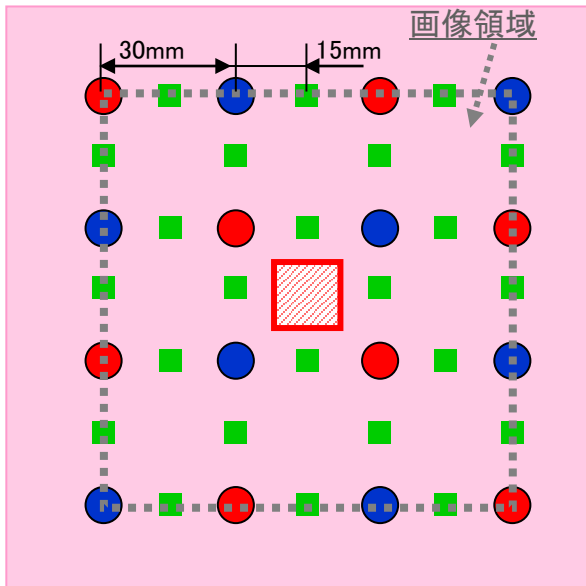
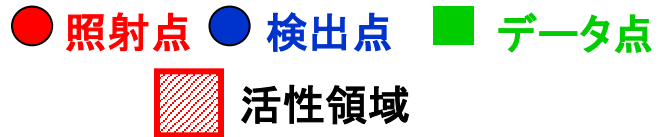
Courtesy Hitachi, Ltd.

血液動態のマッピング: 簡単なアルゴリズム

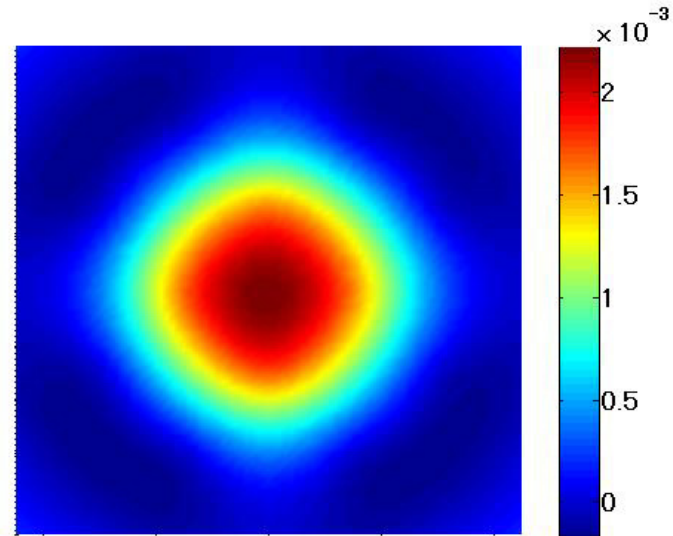
$$\Delta OD = \Delta \mu_a \cdot l = \epsilon \Delta c \cdot l \quad \leftarrow \text{修正 Beer 則}$$

光マッピングの画像化

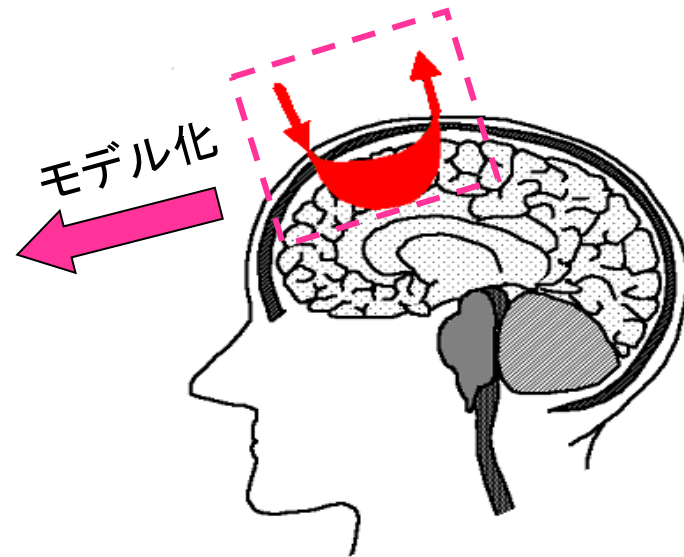
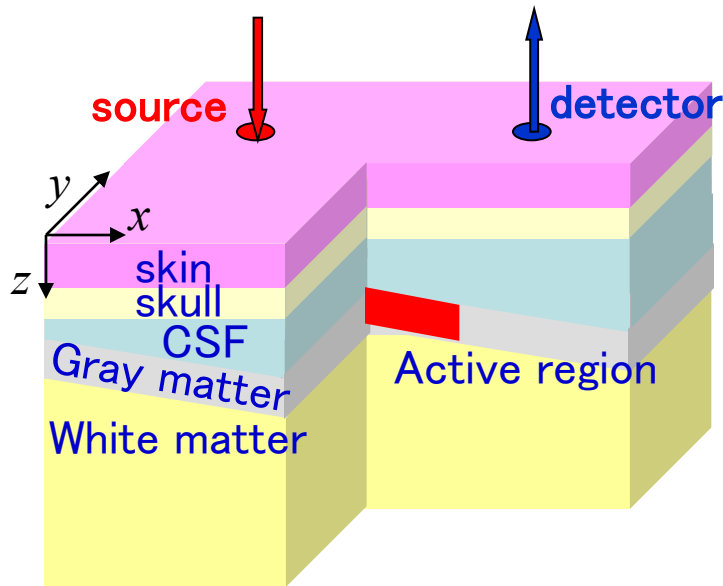
- 測定用プローブ(8照射×8検出)とデータ点(24点)配置



- 照射点近傍の検出点での検出光強度 I_n (活動前)と I_a (活動後)
 - $\Delta OD = OD_a - OD_n = -\ln(I_a/I_n)$
 - ΔOD をデータ点に与える
 - 全ての照射点で繰り返す
 - 全データ点での ΔOD から画像化



光伝播シミュレーションモデル

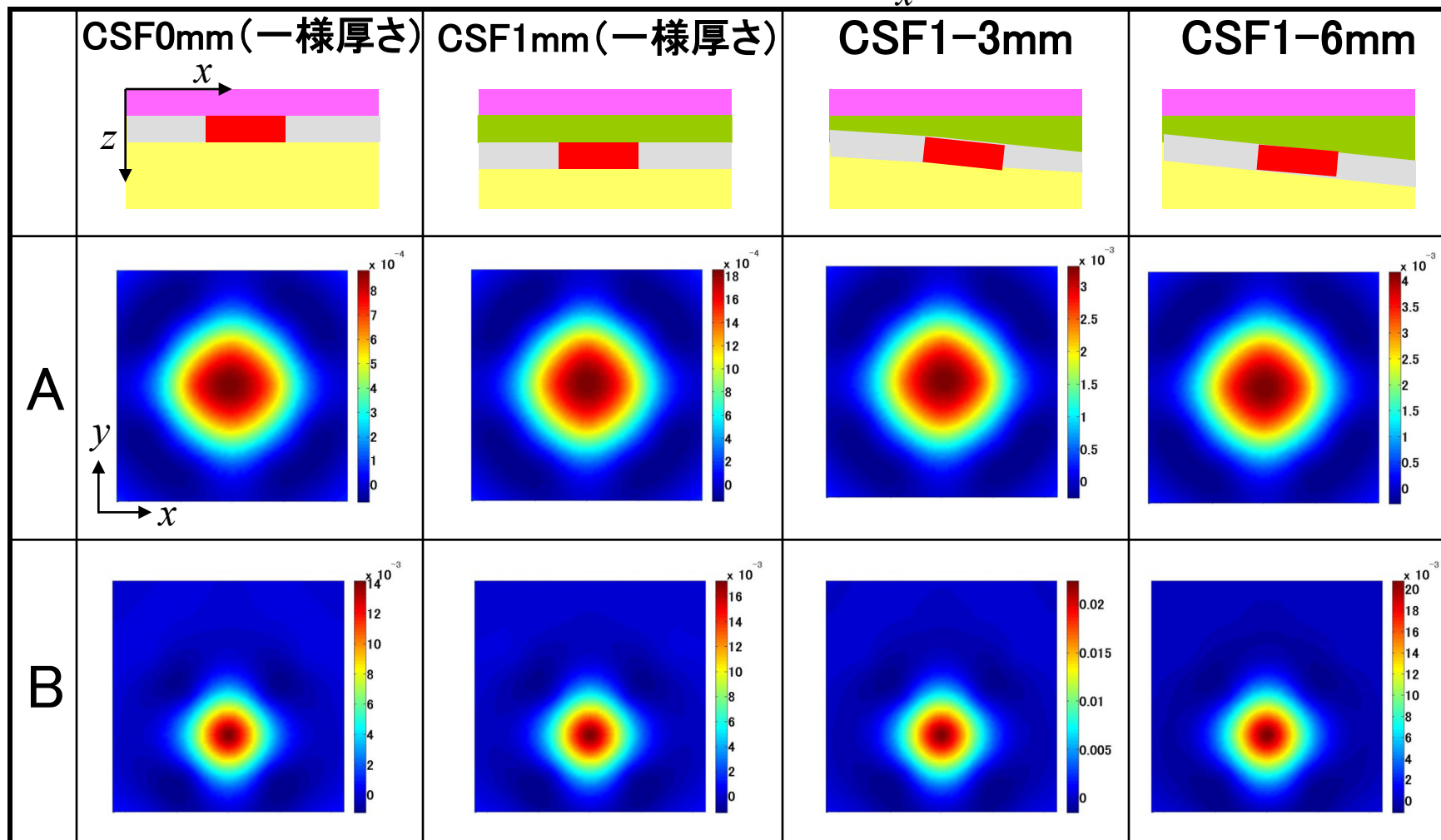
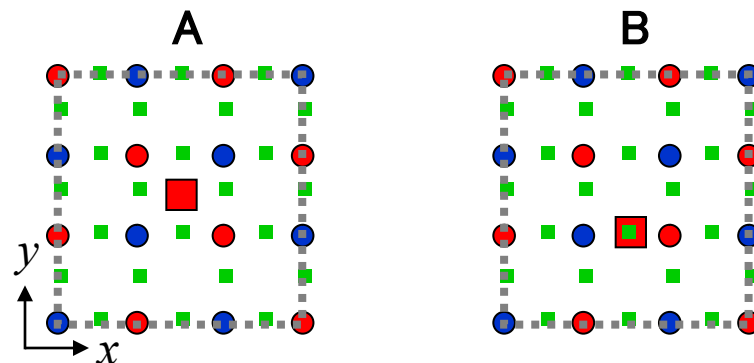


光学特性値
(波長800nm)

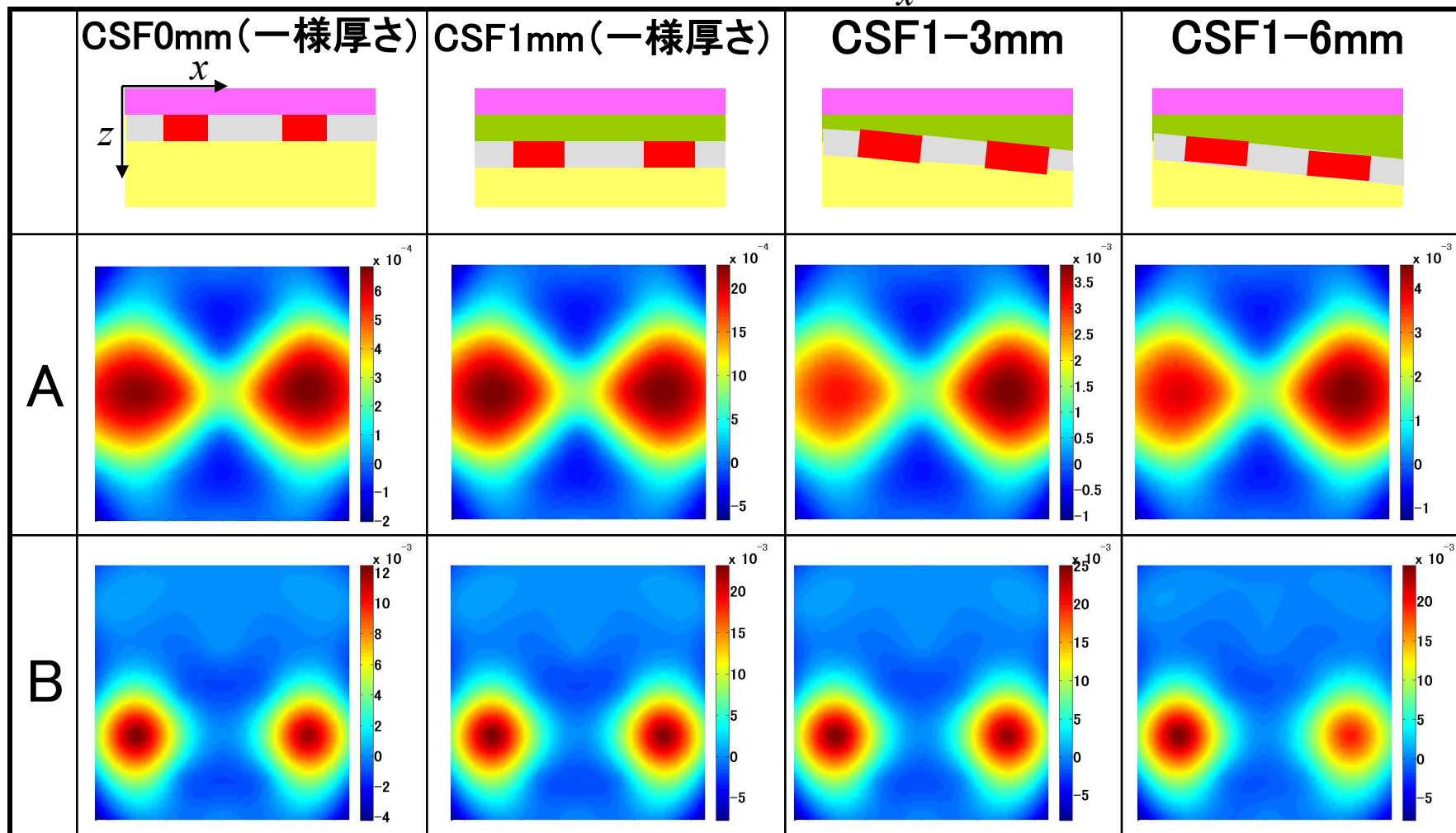
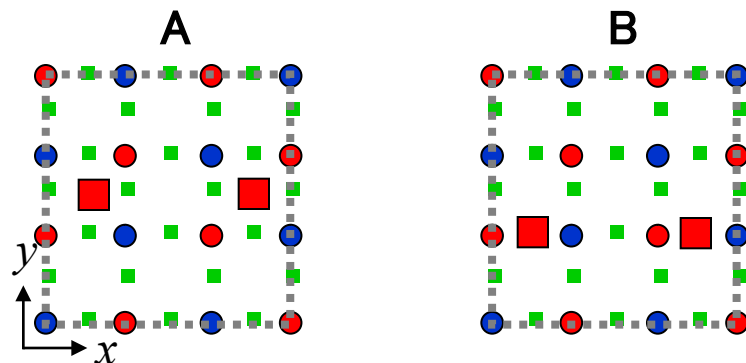
	μ_a (mm ⁻¹)	μ_s' (mm ⁻¹)
Skin	0.030	0.73
Skull	0.012	1.80
CSF layer	0.002	0.30
Gray matter	0.036	2.30
White matter	0.014	9.10
Active region	0.052	2.30

結果

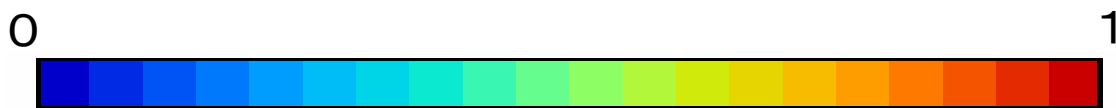
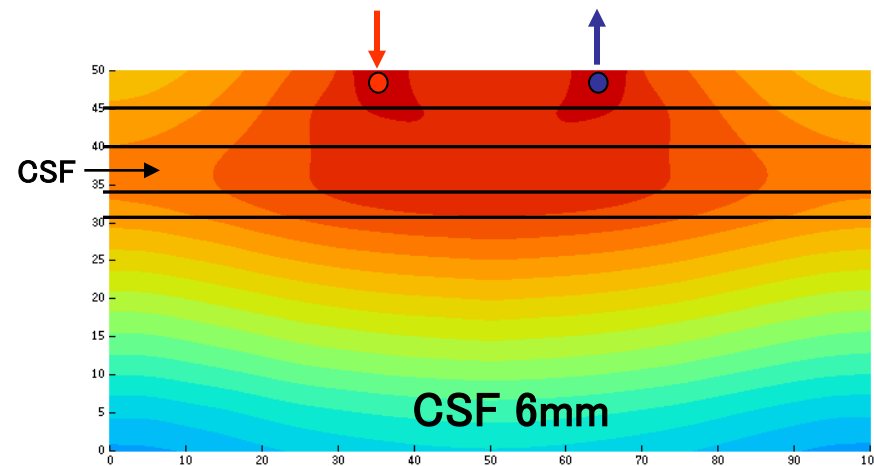
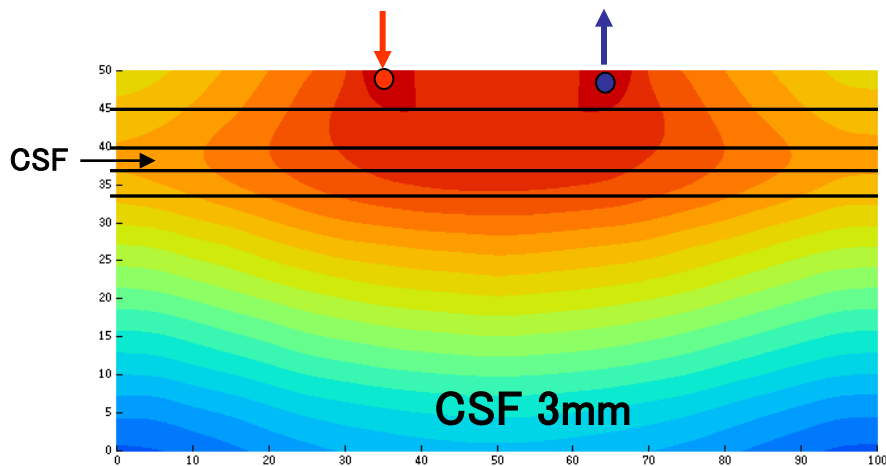
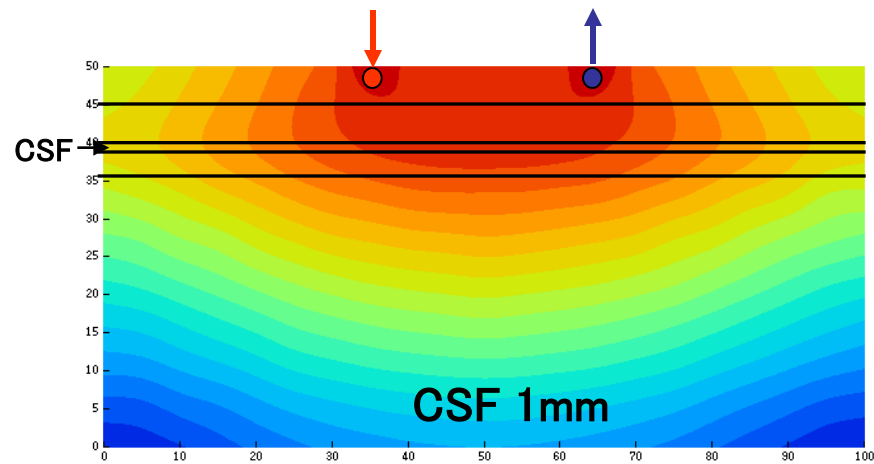
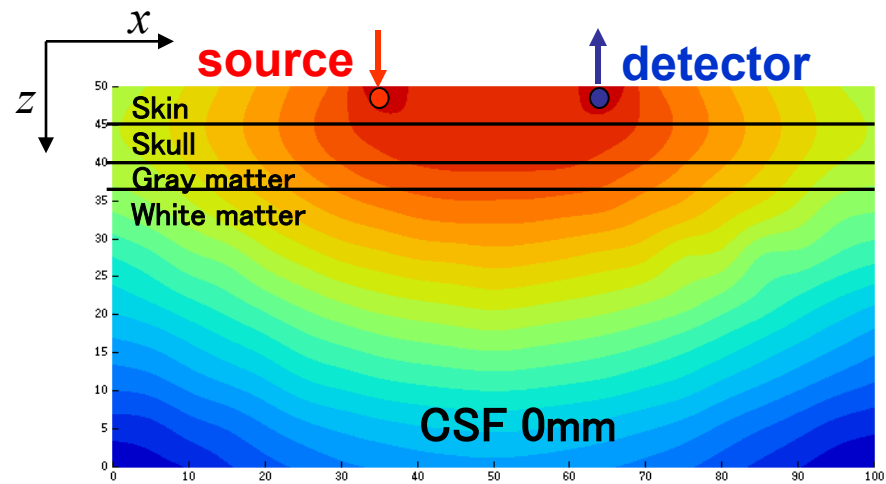
(光マッピングシミュレーション)



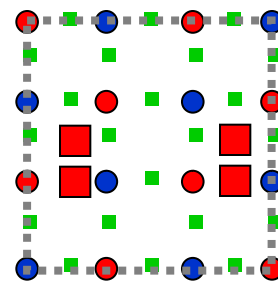
活性領域が複数(1)



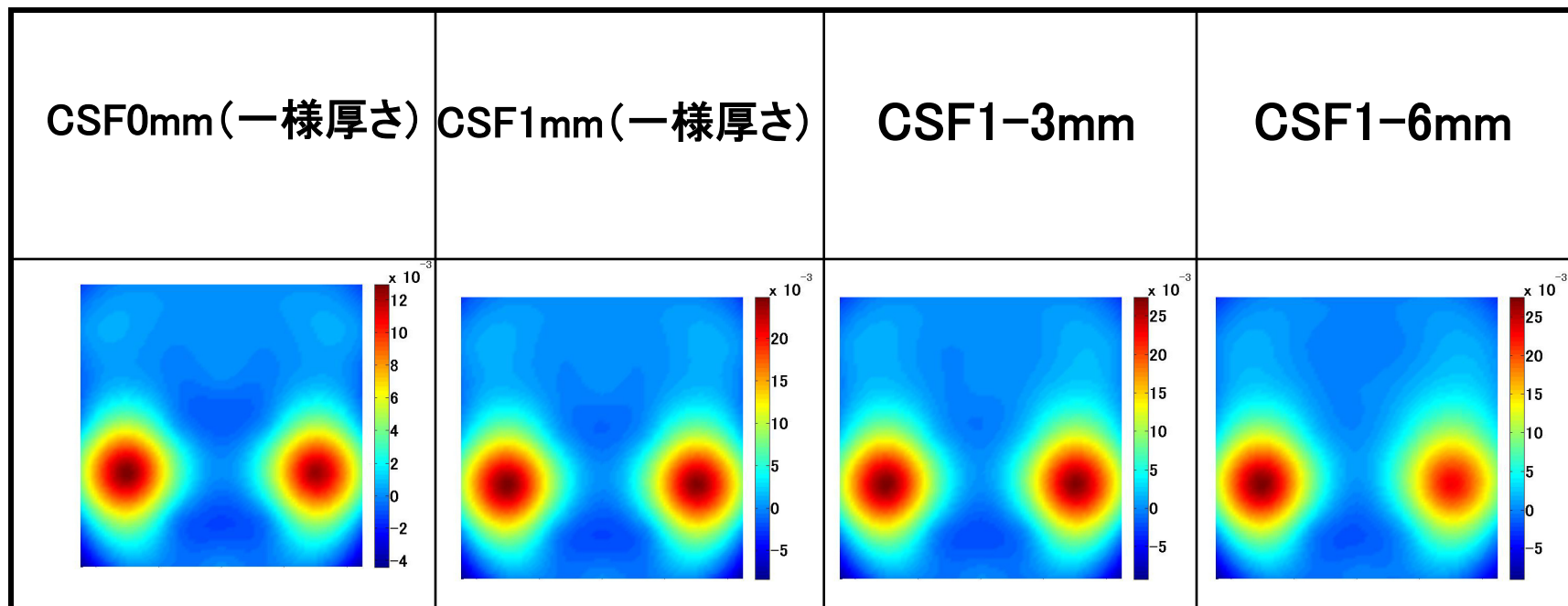
確率経路分布: $\psi_{sd}(r)$



活性領域が複数(2)



A&B



山田研究室では**光工学・熱工学**の展開としての**生体医工学**において、新しい測定原理や測定デバイスの研究開発を実験とコンピュータシミュレーションにより進めています。他大学や国立・公立研究所、複数の民間企業との共同研究を積極的に行っています。

光マッピング

皮膚の光学特性値測定

脳微小血管3次元
イメージング

拡散光トモグラフィ

非侵襲血糖値測定

蛍光トモグラフィ

近赤外光を用いた非接触型微量流量計

赤外線を用いたプラスチック溶着

拡散光トモグラフィー(光CT)

- 修正Beer則に依存しない
- 生体内の吸収係数 μ_a 分布を3次元画像化
 - 断層イメージング
 - 光の強い散乱が課題
(X線CTのアルゴリズムは使えない)
 - 生体内光伝播解析と逆問題解析

光伝播に関する基礎方程式

光拡散方程式

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \phi(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = \nabla [D(\mathbf{r}) \nabla \phi(\mathbf{r}, t)] - \mu_a(\mathbf{r}) \phi(\mathbf{r}, t) + Q(\mathbf{r}, t)$$

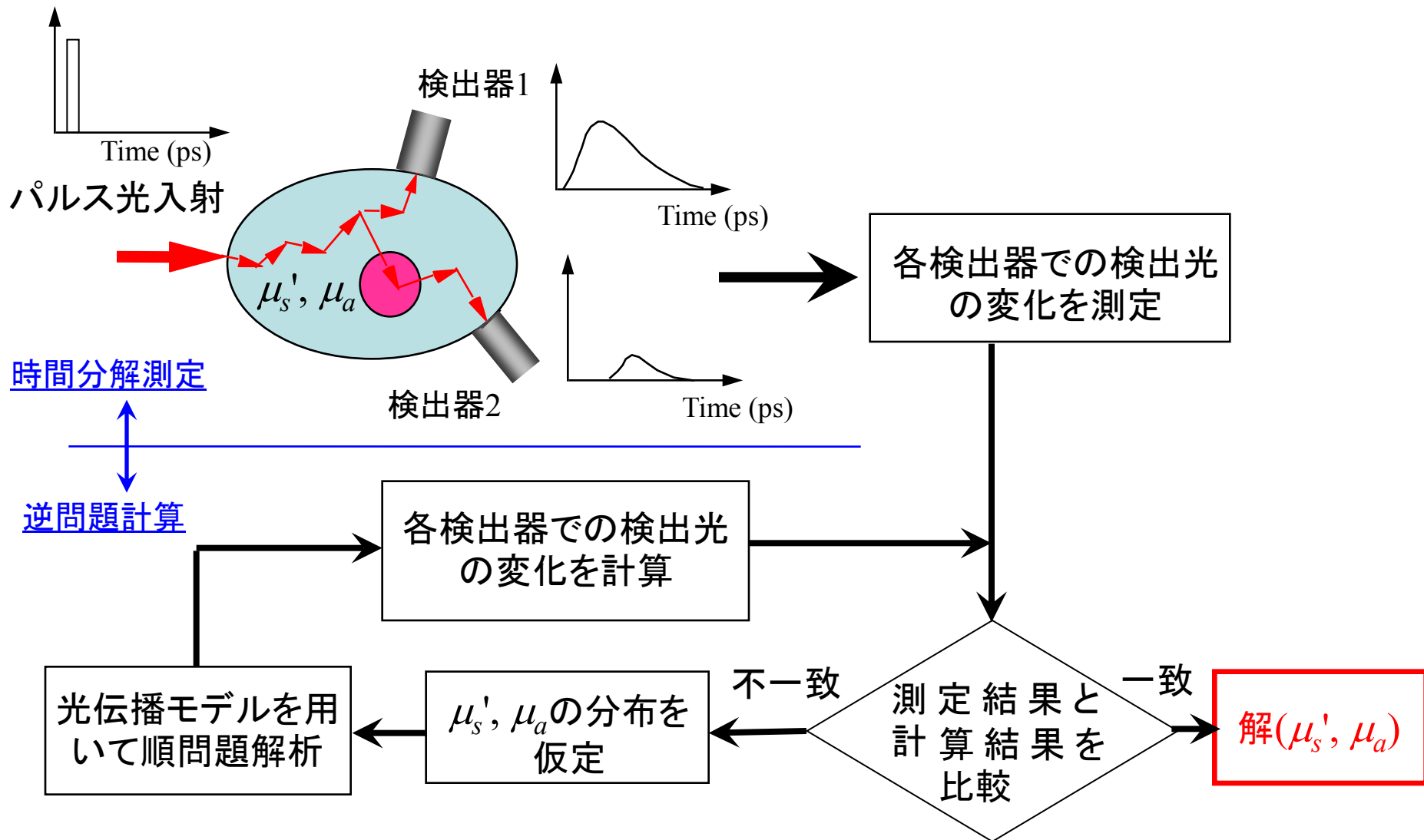
$\phi(\mathbf{r}, t)$: 光強度 [W/mm^2], c : 光速 [mm/s],

\mathbf{r} : 位置ベクトル [mm], t : 時刻 [s],

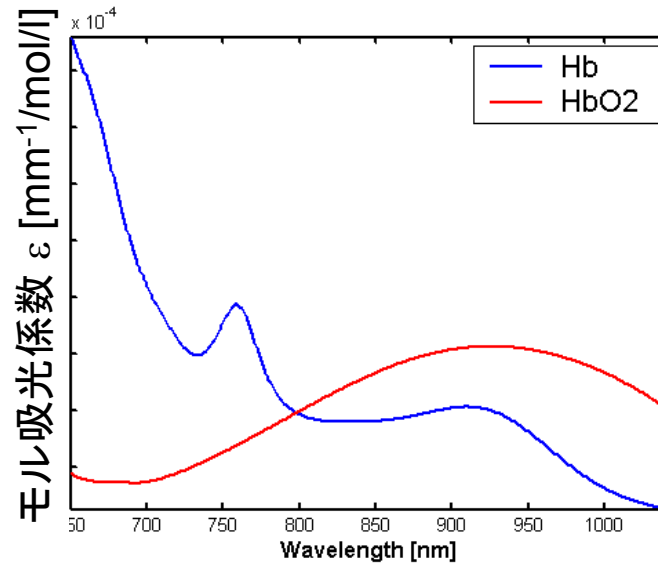
D : 光拡散係数 = $1/(3\mu_s')$ [mm], μ_s' : 換算散乱係数 [mm^{-1}],

μ_a : 吸収係数 [mm^{-1}], Q : 光源 [W/mm^2]

拡散光トモグラフィの概要



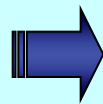
近赤外光を利用した生体計測



$$\mu_a^\lambda = \epsilon_{\text{HbO}_2}^\lambda \cdot [\text{HbO}_2] + \epsilon_{\text{Hb}}^\lambda \cdot [\text{Hb}]$$

$$[\text{HbO}_2] = \frac{\mu_a^{\lambda_1} \epsilon_{\text{Hb}}^{\lambda_2} - \mu_a^{\lambda_2} \epsilon_{\text{Hb}}^{\lambda_1}}{\epsilon_{\text{HbO}_2}^{\lambda_1} \epsilon_{\text{Hb}}^{\lambda_2} - \epsilon_{\text{HbO}_2}^{\lambda_2} \epsilon_{\text{Hb}}^{\lambda_1}}$$

$$[\text{Hb}] = -\frac{\mu_a^{\lambda_1} \epsilon_{\text{HbO}_2}^{\lambda_2} - \mu_a^{\lambda_2} \epsilon_{\text{HbO}_2}^{\lambda_1}}{\epsilon_{\text{HbO}_2}^{\lambda_1} \epsilon_{\text{Hb}}^{\lambda_2} - \epsilon_{\text{HbO}_2}^{\lambda_2} \epsilon_{\text{Hb}}^{\lambda_1}}$$



$$[\text{total - Hb}] = [\text{HbO}_2] + [\text{Hb}] \quad \text{血液量}$$

$$\text{SO}_2 = \frac{[\text{HbO}_2]}{[\text{total - Hb}]} \times 100$$

酸素化状態

Time-resolved measurement system

Light source

Wavelengths: 759nm 834nm

Pulse width: about 100ps

Repetition frequency: 5MHz

Average power: about 0.25mW

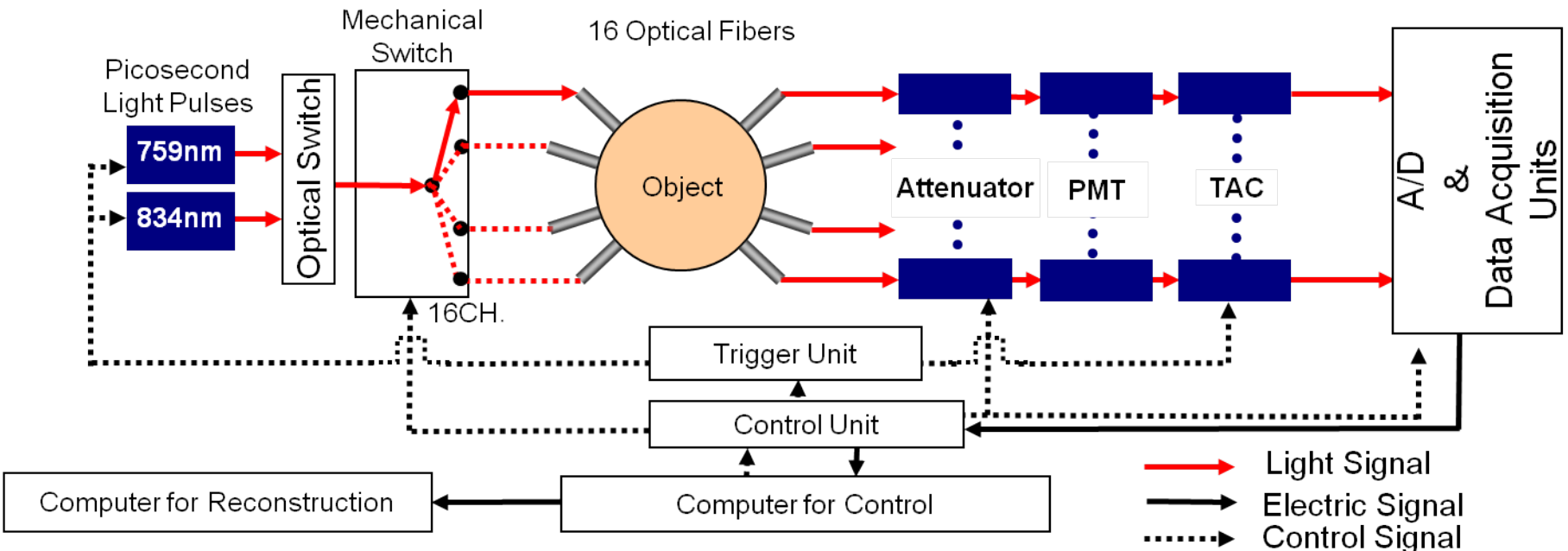
Optical fiber bundle

Coaxial structure (Source and Detector)
circularly placed.

Detector

Resolution time: 15 ps

Single-photon counting unit



臨床計測

対象: 超低出生体重児の頭部

在胎週数: 27.7週 生後: 29日

体重: 658g 頭囲: 23.3cm



**16本の同軸ファイバ、
新生児専用固定支具
を使用**

実験課題: 人工呼吸器により「過換気状態」

呼吸回数: 25 → 40 (回/分)

最大吸気圧: 1.4 → 1.6 (kPa)

動脈血中のCO₂分圧を下げる操作

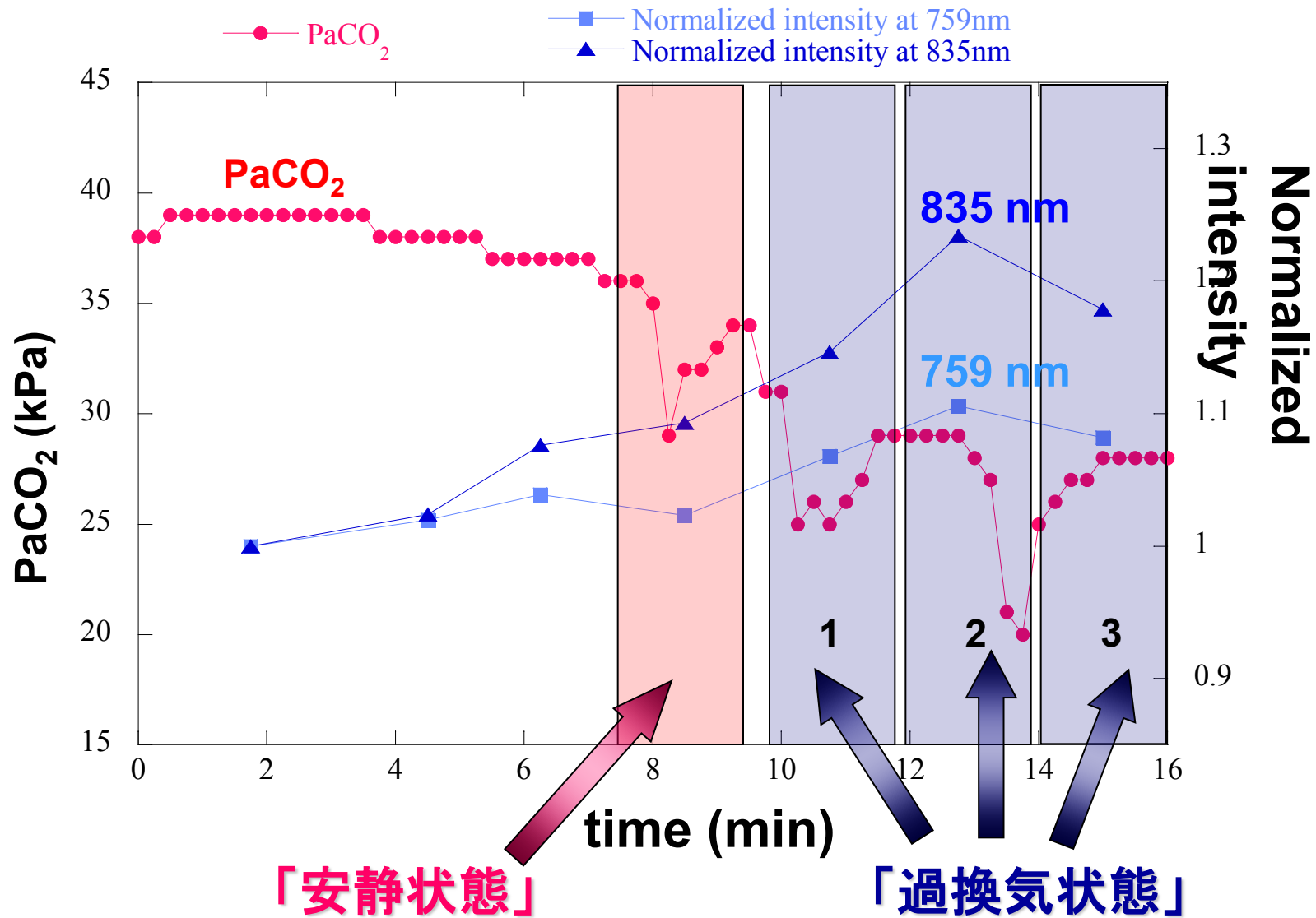


脳内血液量 (total Hb) の減少が予想される

モニタリング

- ・経皮にて動脈血中のCO₂分圧の測定
- ・パルスオキシメータ (動脈血Hb酸素飽和度)
- ・心拍数

動脈血二酸化炭素分圧と光量の関係

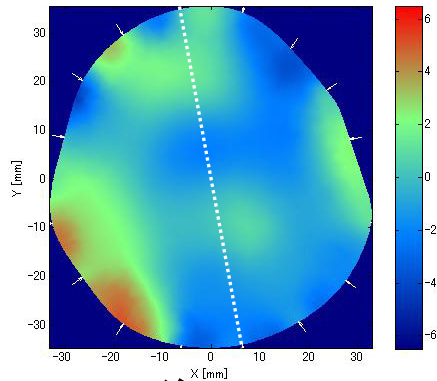


臨床計測結果

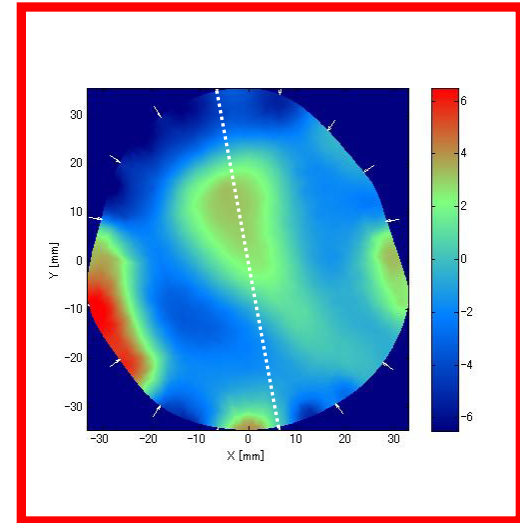
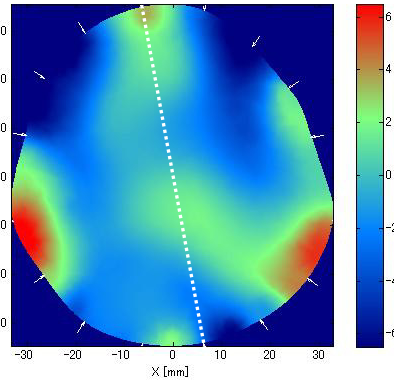
前頭

$\Delta[\text{total-Hb}]$
(μM)

右

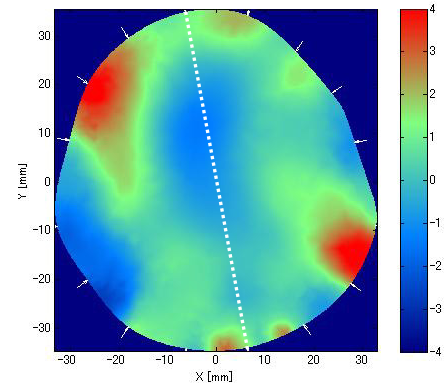
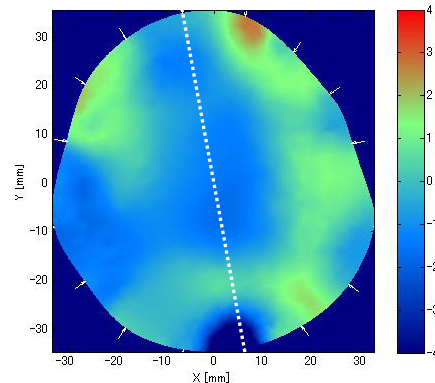
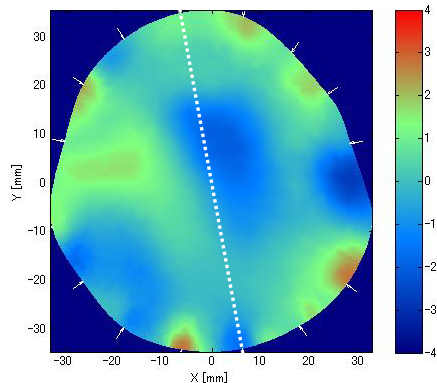


左



後頭

ΔSO_2 (%)



過喚氣狀態 1

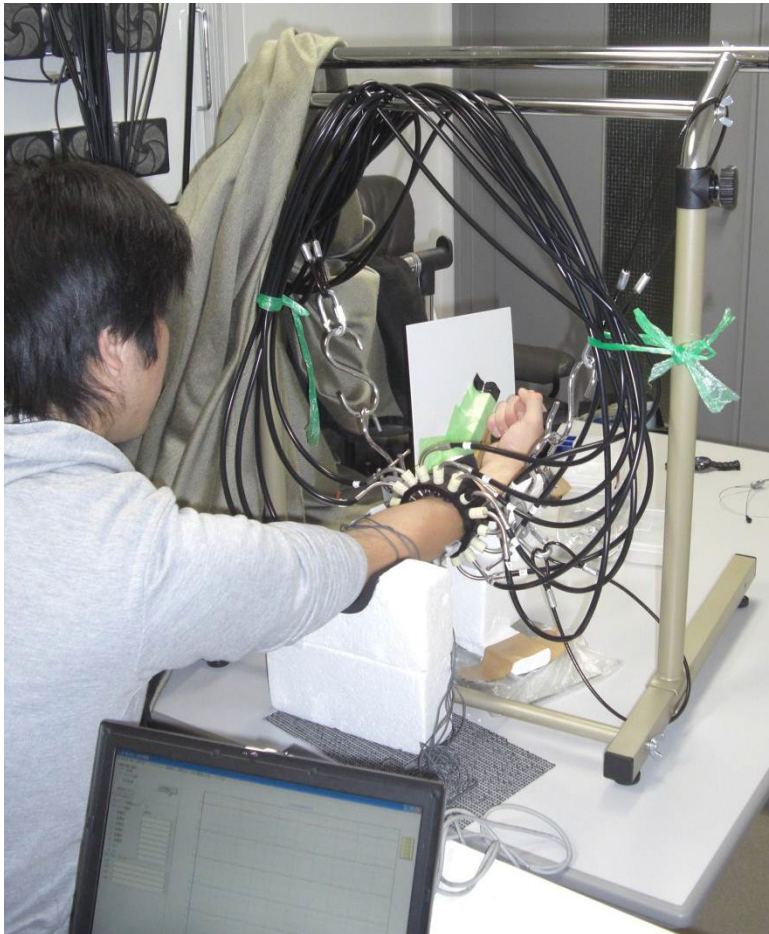
過喚氣狀態 2

過喚氣狀態 3

時間經過

実験方法(1):実験の様子

測定対象:健常な20代男性の右前腕(測定断面の円周長さ:220mm)



ファイバーホルダー:ファイバーとファイバーホルダーの自重の影響を避けるように固定

手首以外動作できないように右腕を固定

筋電計(EMG):
前腕の表面近傍の筋活動を定性的に確認するために使用

実験方法(2):実験課題

REST
(1,2)



Task:掌屈



	背屈	掌屈
最大随意筋力(5回の平均)[kg]	4.62	4.38
負荷量(最大随意筋力の15%)[kg]	0.693	0.657

実験方法(3):筋電計の配置

掌屈



前

橈側手根屈筋

S1

緑色:屈筋

浅指屈筋

S2

体の中央

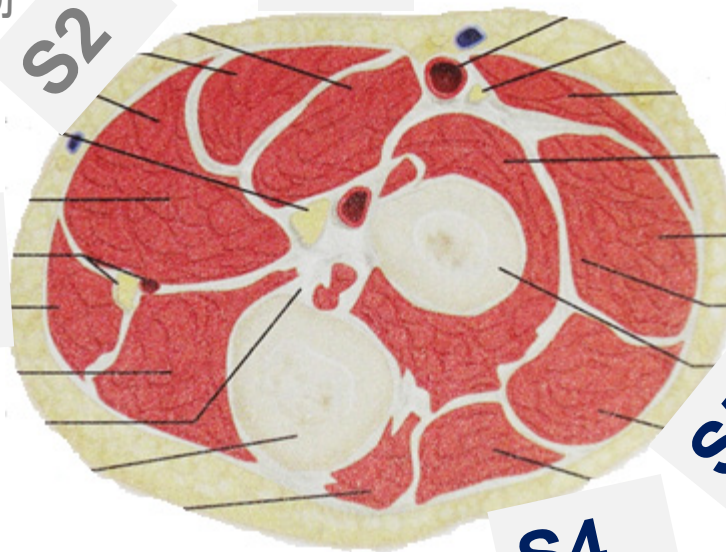
尺側手根屈筋

S3

S6

橈側手根伸筋

体の外側



S5

総指伸筋

S4

尺側手根伸筋

青色:伸筋

後

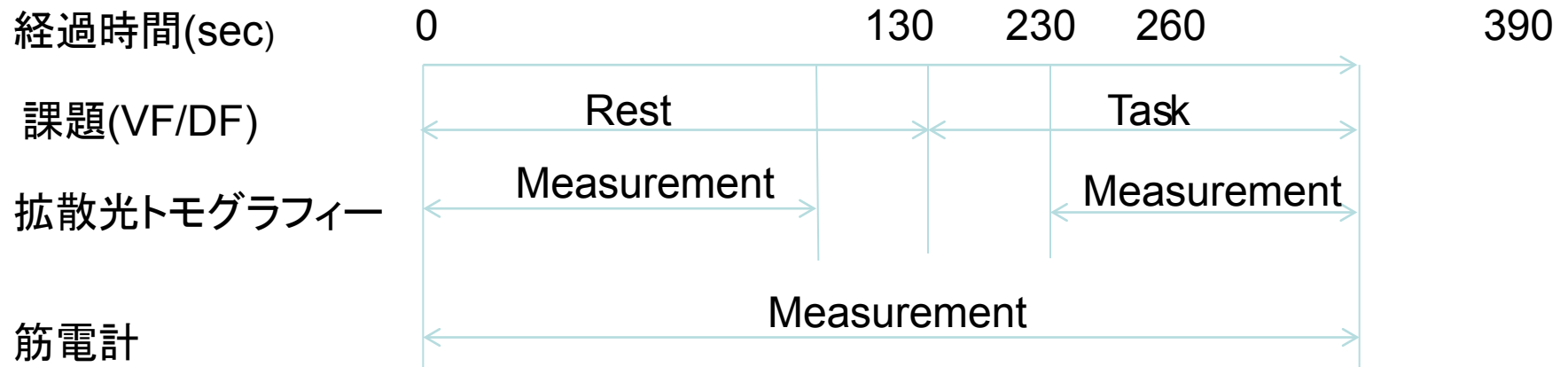
背屈



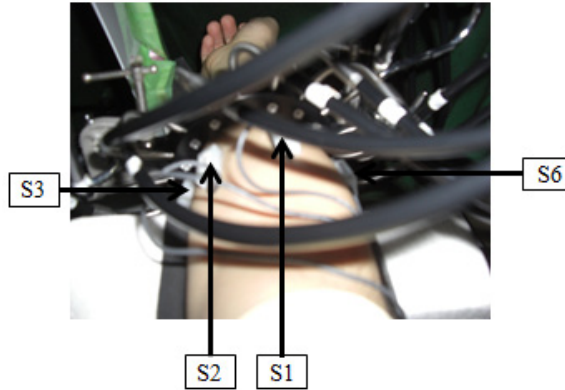
右前腕の断面図

出典 Kevin et al:ANTHONY'S
TEXTBOOK OF ANATOMY
&PHYSIOLOGY, 19th EDITION
(MOSBY ELSEVIER, 2010)p318

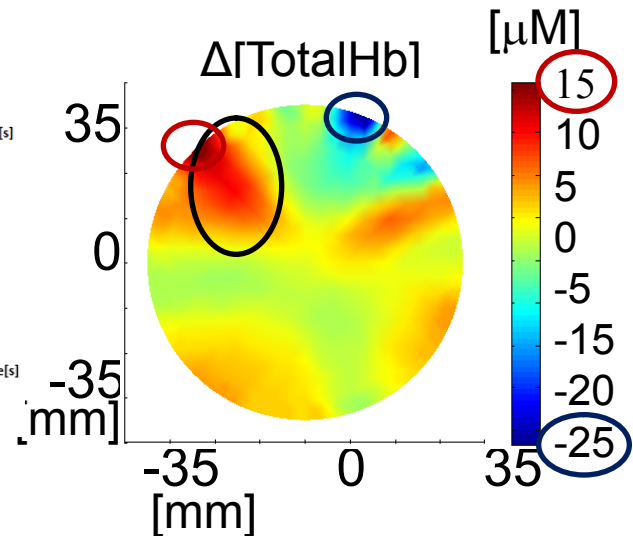
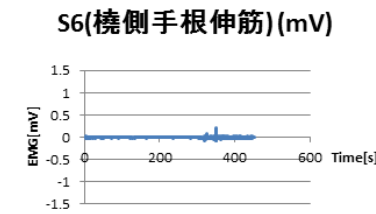
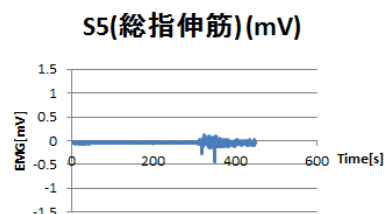
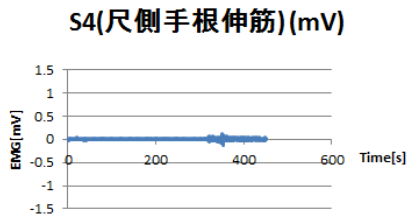
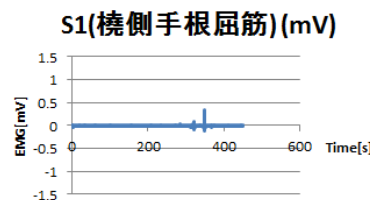
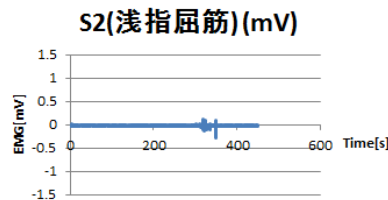
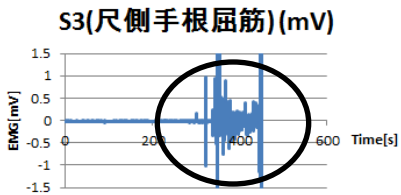
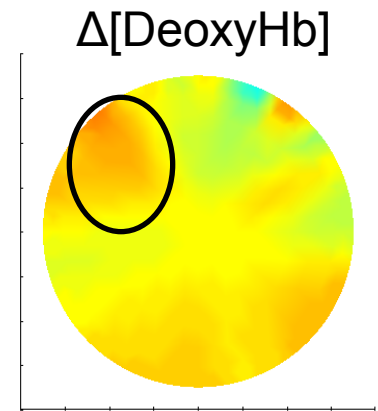
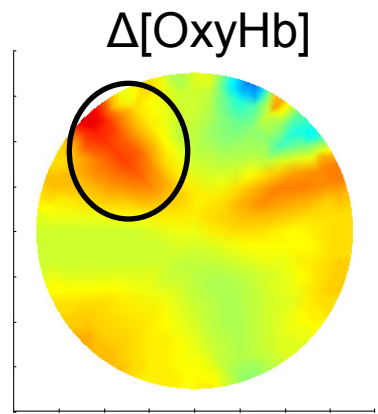
実験方法(4):実験プロトコル



実験結果(掌屈,前腕形状変化:対応なしホルダ)



前腕を上側
から見た写真



山田研究室では**光工学・熱工学**の展開としての**生体医工学**において、新しい測定原理や測定デバイスの研究開発を実験とコンピュータシミュレーションにより進めています。他大学や国立・公立研究所、複数の民間企業との共同研究を積極的に行っています。

光マッピング

皮膚の光学特性値測定

脳微小血管3次元
イメージング

拡散光トモグラフィ

非侵襲血糖値測定

蛍光トモグラフィ

近赤外光を用いた非接触型微量流量計

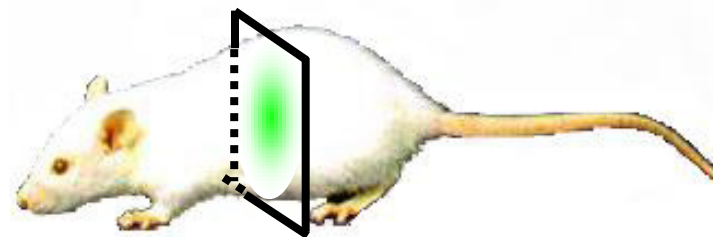
赤外線を用いたプラスチック溶着

蛍光トモグラフィ

- 生体内に注入された蛍光物質の濃度分布を、断層像として描き出す技術



生体模擬試料(ファントム)



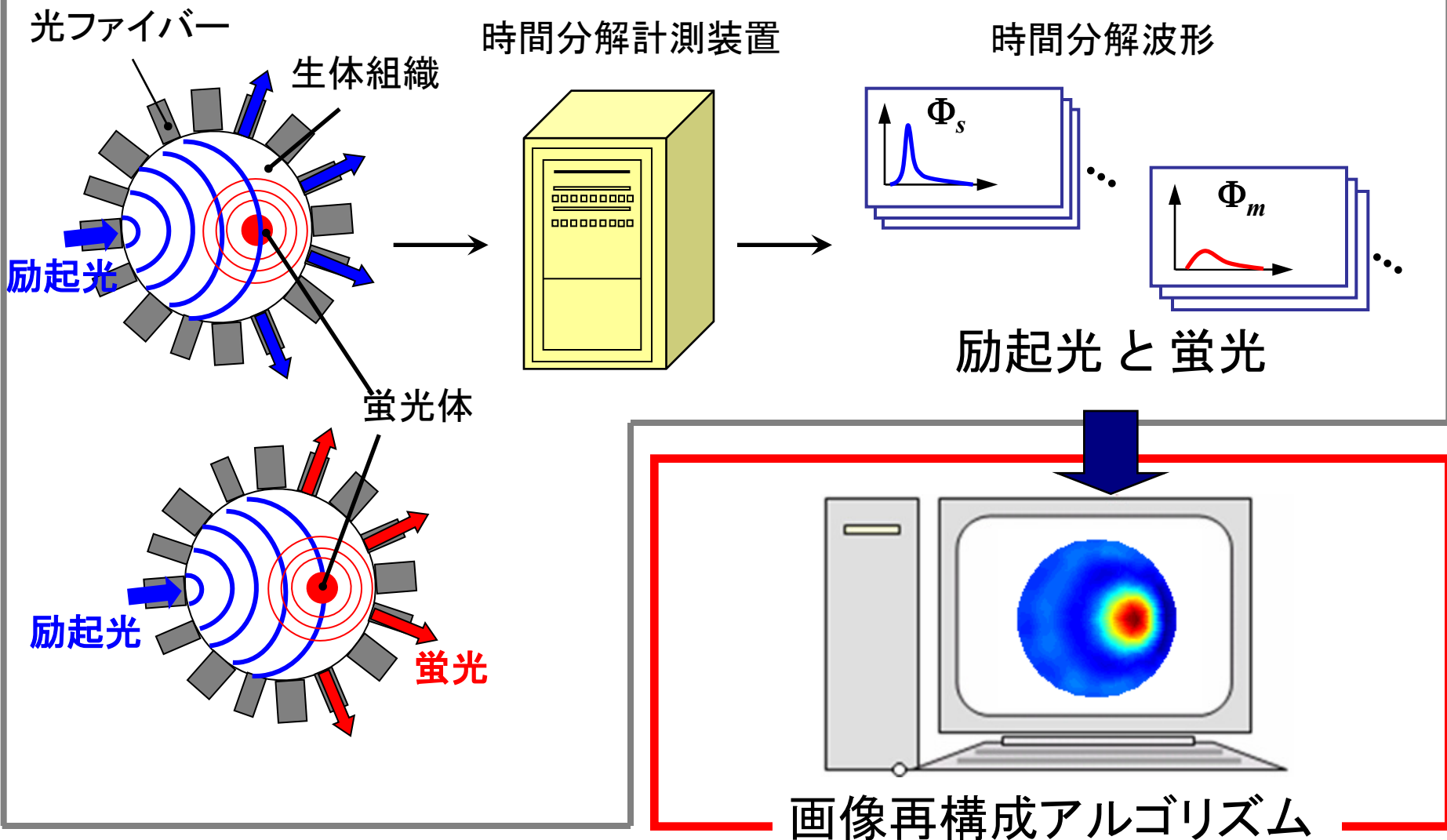
マウス

➤ 目的

マウス内の蛍光体の濃度分布断層像を取得すること

蛍光トモグラフィ

時間分解測定



原理

励起光の光拡散方程式

$$\left[-\nabla \cdot D(\mathbf{r})\nabla + \underline{\mu_a(\mathbf{r})} + \varepsilon N(\mathbf{r}) + \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \right] \Phi_s(\mathbf{r}, t) = q_s(\mathbf{r}, t)$$

蛍光の光拡散方程式

$$\left[-\nabla \cdot D(\mathbf{r})\nabla + \underline{\mu_a(\mathbf{r})} + \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \right] \Phi_m(\mathbf{r}, t) = \gamma \varepsilon N(\mathbf{r}) \int_0^\infty \Phi_s(\mathbf{r}, t') \cdot \frac{1}{\tau} \exp\{-(t-t')/\tau\} dt'$$

$\Phi(\mathbf{r}, t)$ [W/mm²] : 積分強度

$q(\mathbf{r}, t)$ [W/mm³] : 内部光源

c [mm/ps] : 光速

$D(\mathbf{r})$ [mm] : 拡散係数

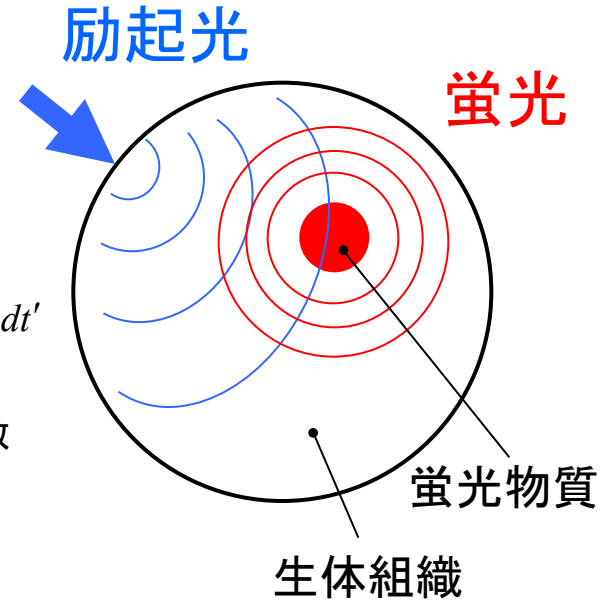
$\mu_a(\mathbf{r})$ [mm⁻¹] : 吸収係数

ε [mm⁻¹μM⁻¹] : 蛍光体のモル吸光係数

$N(\mathbf{r})$ [μM] : 蛍光体の濃度

τ [ns] : 蛍光寿命

γ : 量子収率



生体組織表面で測定した
時間分解波形

逆問題計算

$\mu_a(\mathbf{r}) + \varepsilon N(\mathbf{r})$
 $\mu_a(\mathbf{r})$

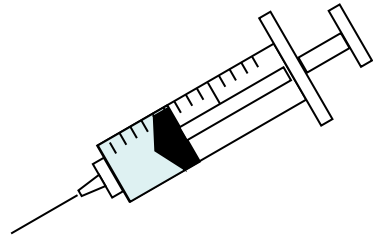
total light 法による計
算時間の短縮化

測定対象(マウス)

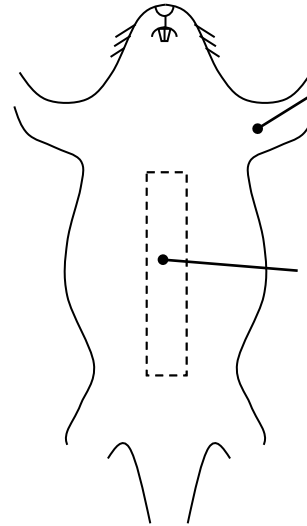
麻醉で不動化

除毛

蛍光体カプセルを留置



ネンブタール

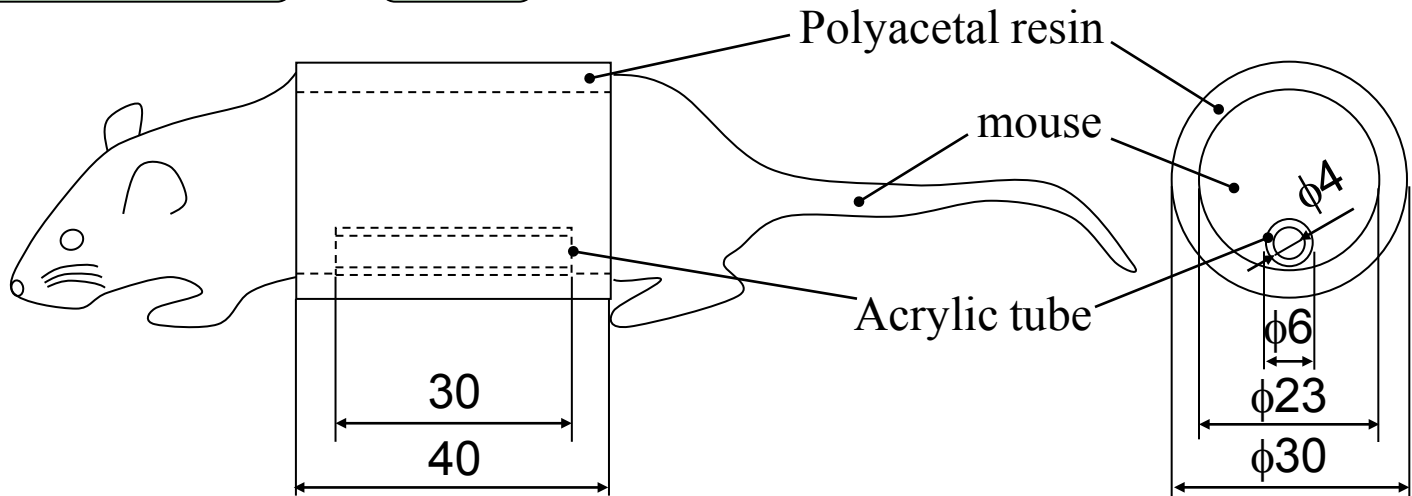


系統: Jcl:ICR
体重: 43 g

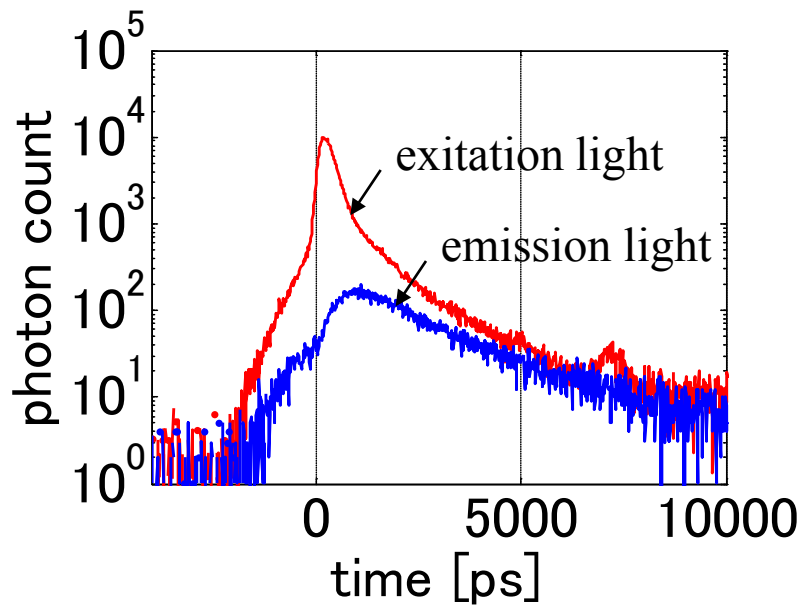
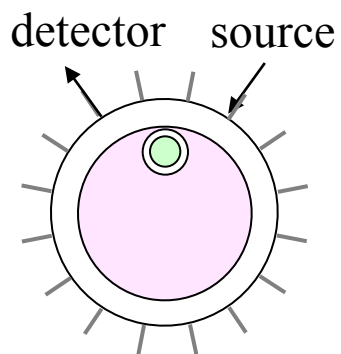
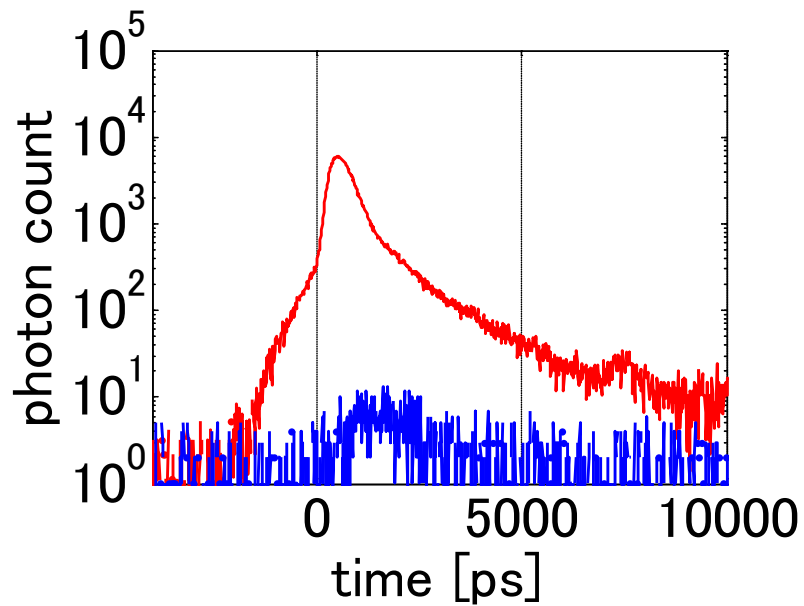
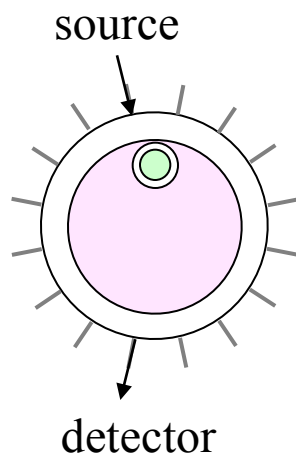
Indocyanine green(ICG)
濃度: 1 μ M

マウスホルダに固定

測定

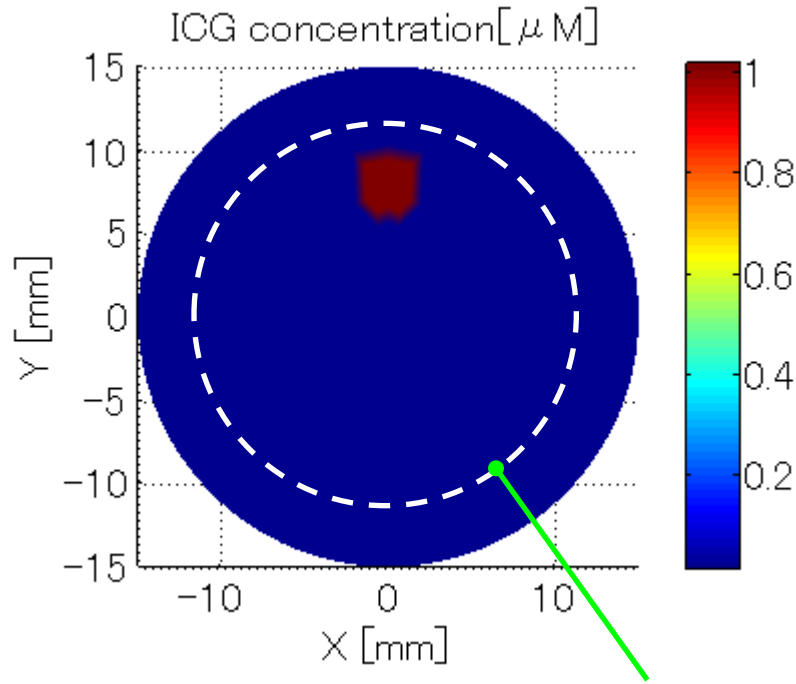


測定データ(時間分解波形)

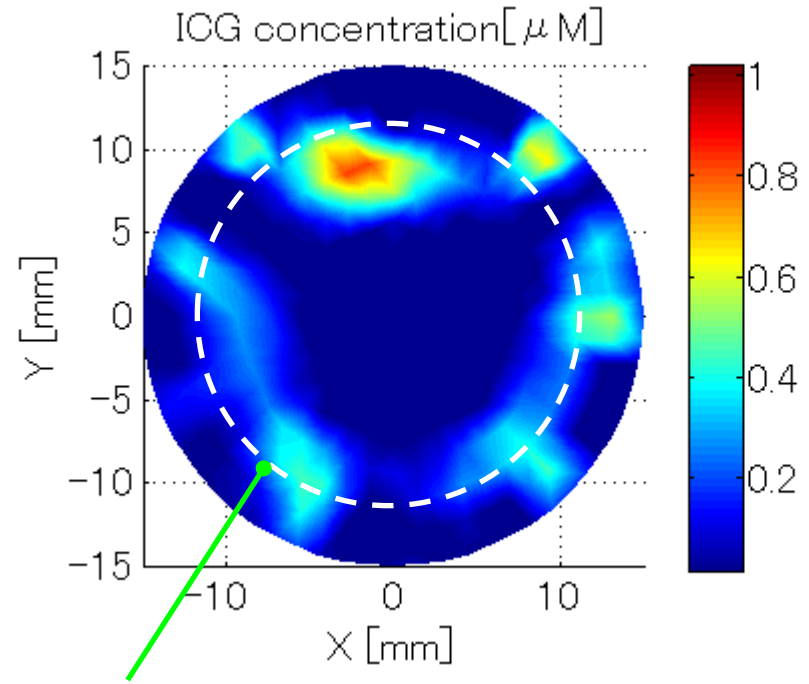


画像再構成結果

真のICG濃度分布

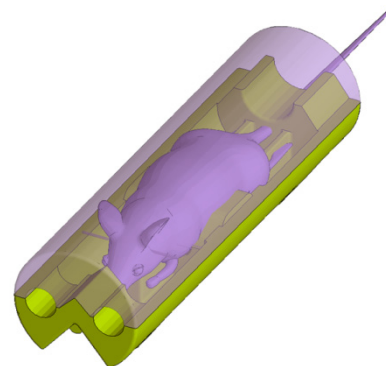
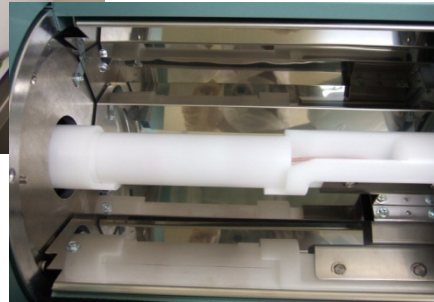
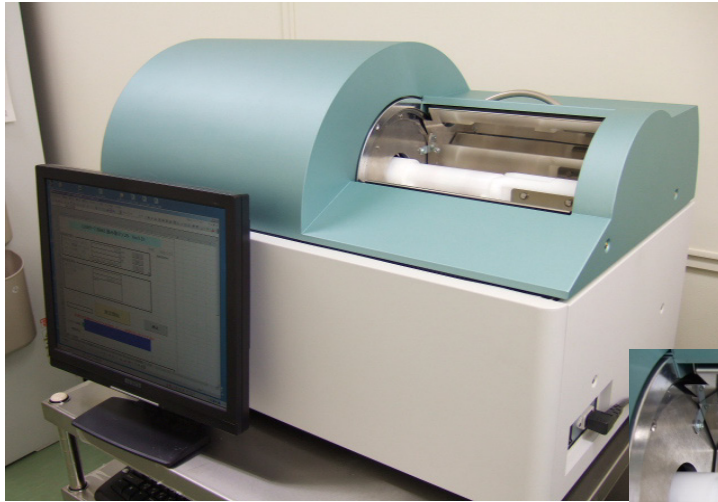


再構成されたICG濃度分布



マウスとマウスホルダの境界

Experimental setup - CW measurement system -



Data acquisition

Light source: LD x 1
(wavelength 730nm, 18mW)

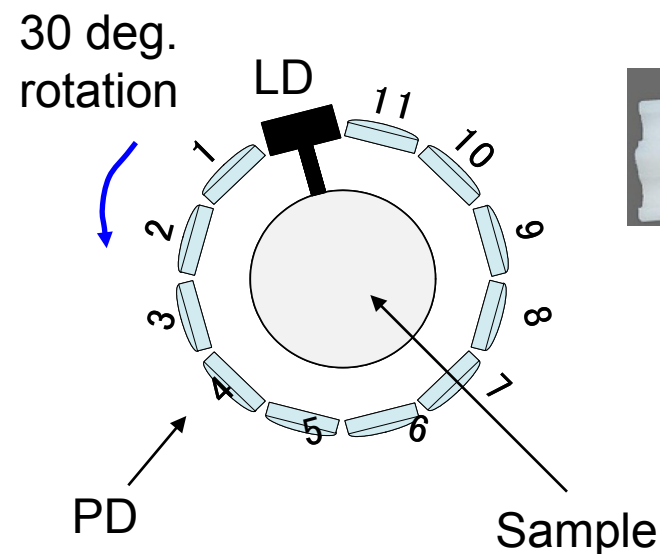
Detector: PD x 11
(wavelength 750-785nm)

132 measurements
(11 detections x 12 excitations)

Image reconstruction

OS: Windows XP
CPU: Intel Core2 Quad
(30 GHz),
Memory: 3.5 GB

3D display via interpolation of
2D reconstructions.



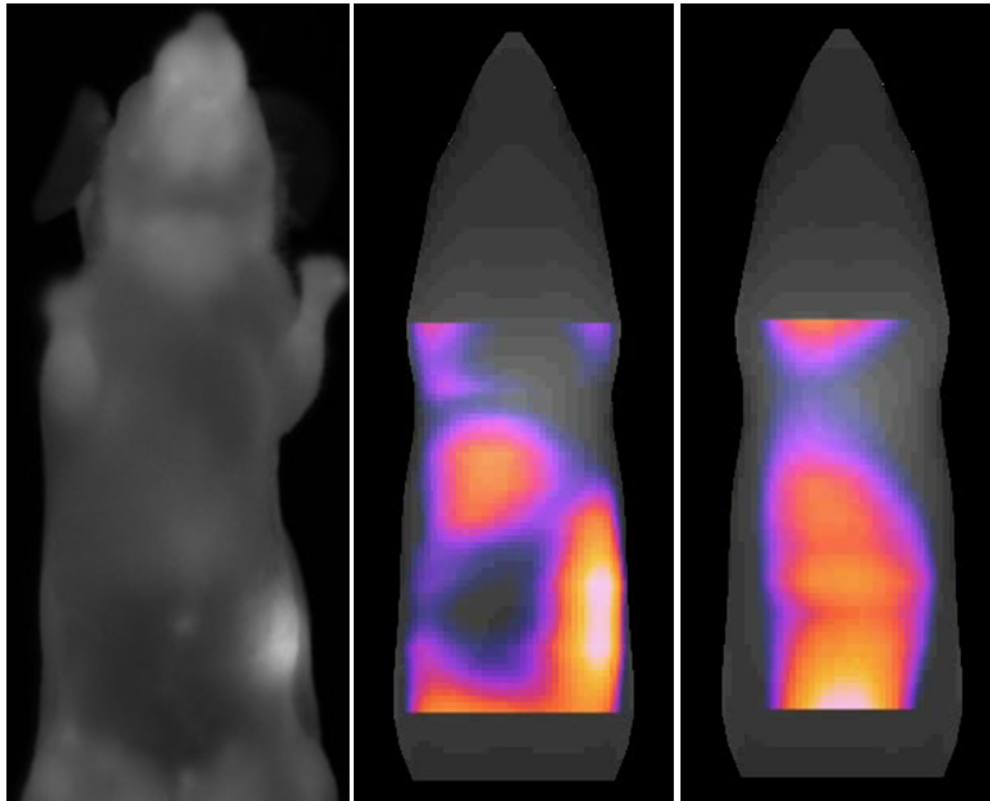
In vivo experiments

EGF-Alexa Fluor 750 conjugate injected.

Tumor transplanted in the kidney

CCD image

**Reconstructed images with
ART & SVD ART only**



山田研究室では**光工学・熱工学**の展開としての**生体医工学**において、新しい測定原理や測定デバイスの研究開発を実験とコンピュータシミュレーションにより進めています。他大学や国立・公立研究所、複数の民間企業との共同研究を積極的に行っています。

光マッピング

皮膚の光学特性値測定

脳微小血管3次元
イメージング

拡散光トモグラフィ

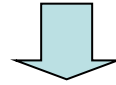
非侵襲血糖値測定

蛍光トモグラフィ

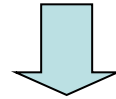
近赤外光を用いた非接触型微量流量計

赤外線を用いたプラスチック溶着

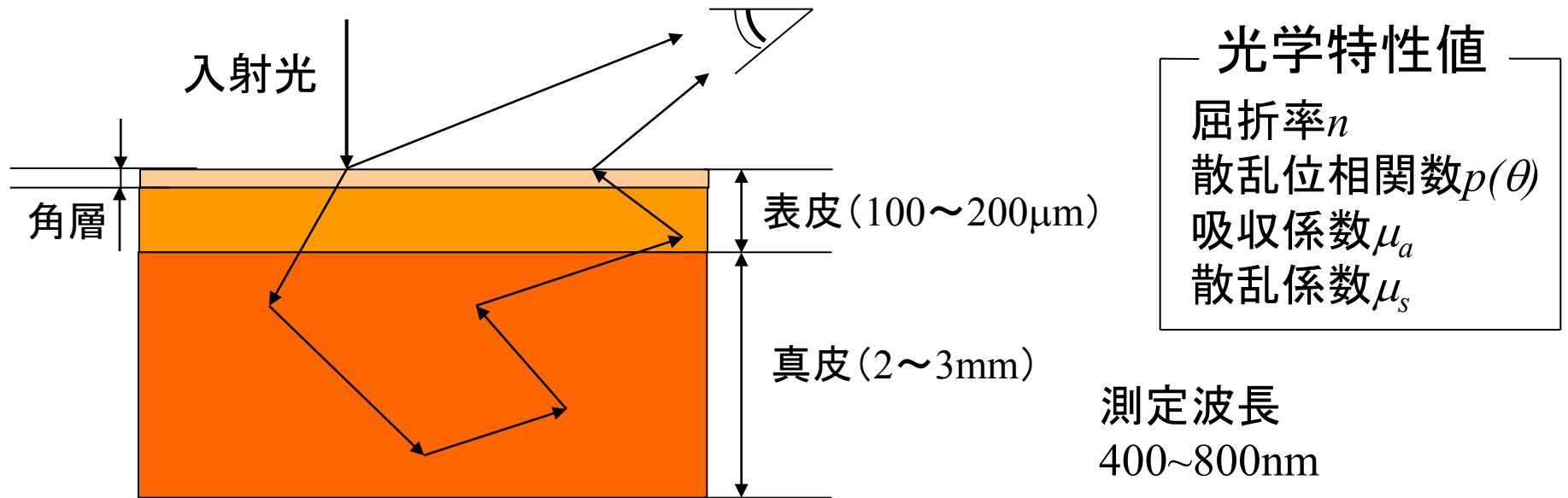
化粧品開発の分野で皮膚の光学特性値の測定が求められている



入手可能な皮膚試料: 小さい面積 ($\phi 5\text{mm}$ 程度)
ごく薄い ($20\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$)



目的: 光学特性値測定法の確立と皮膚の光学特性値の測定



皮膚の光学特性値の測定

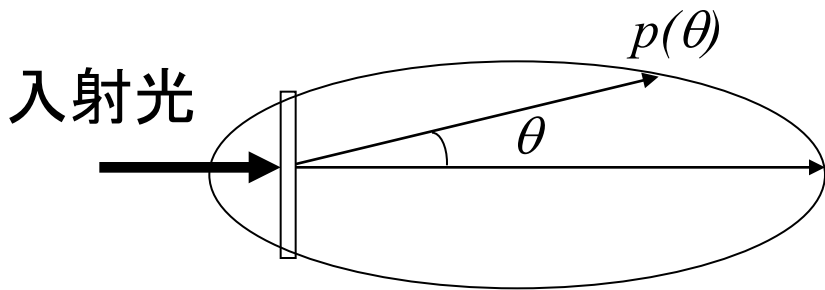


皮膚科医療や化粧品開発への応用

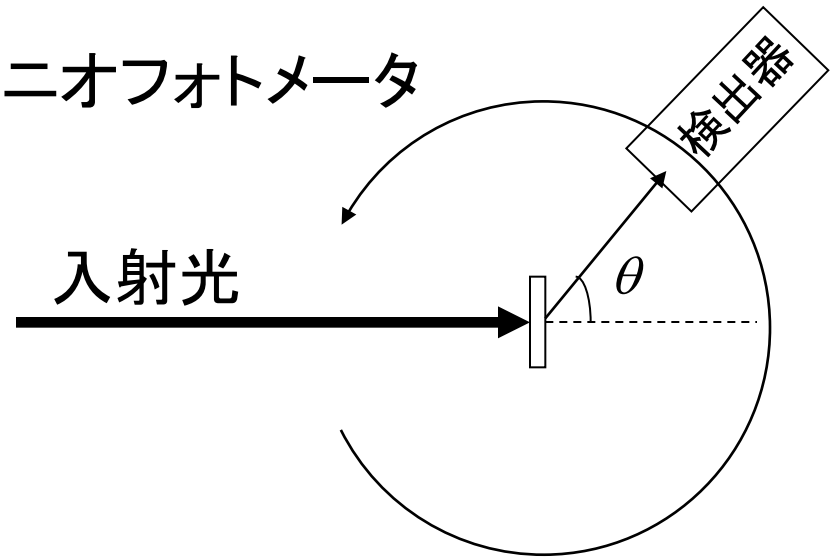
散乱位相関数の測定

散乱位相関数 $p(\theta)$ 1回の散乱での散乱光強度分布

散乱位相関数



ゴニオフォトメータ

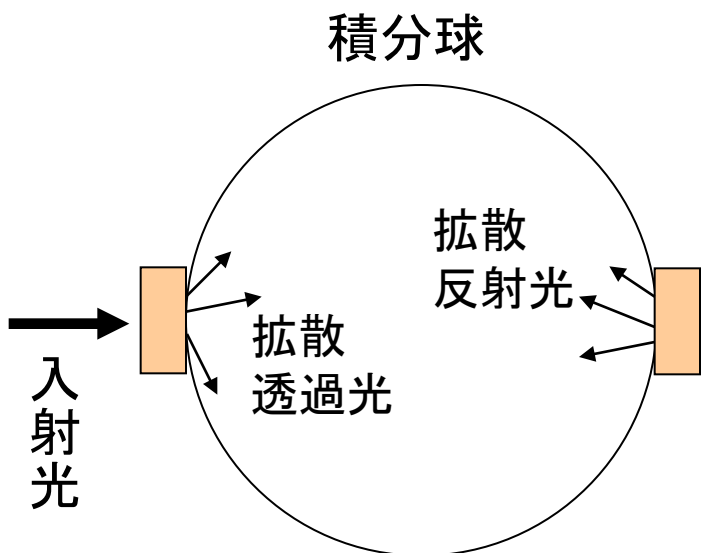


平均散乱距離 $L = \frac{1}{\mu_s}$

L と試料厚さは同程度である必要

吸収係数・散乱係数の推定方法

積分球による測定



T, R の実測値

Look-up-table法

試料厚さ $\cdot n \cdot p(\theta)$

吸収係数 μ_a \cdot 散乱係数 μ_s の入力

モンテカルロ法シミュレーション

T, R の算出

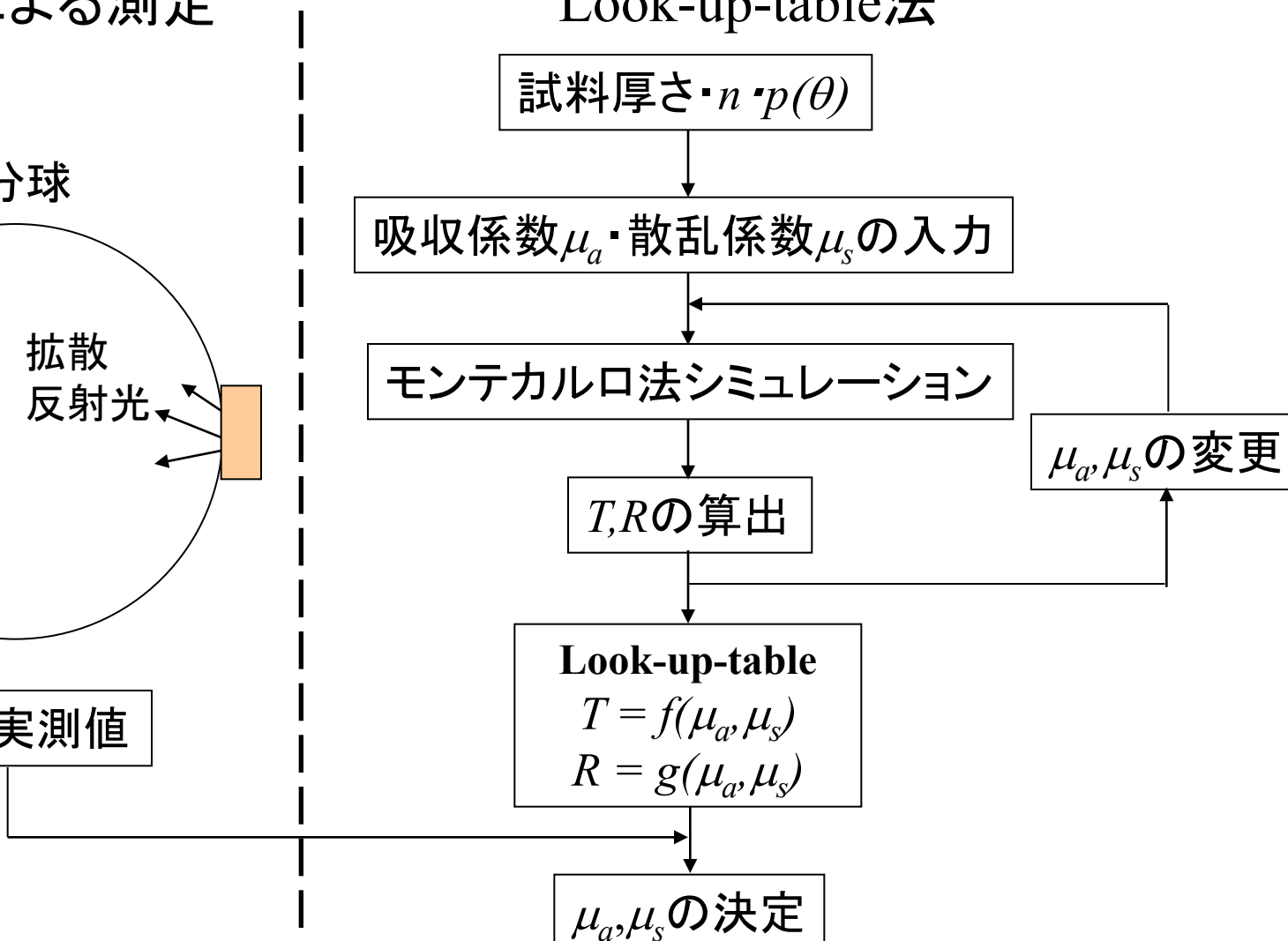
μ_a, μ_s の変更

Look-up-table

$$T = f(\mu_a, \mu_s)$$

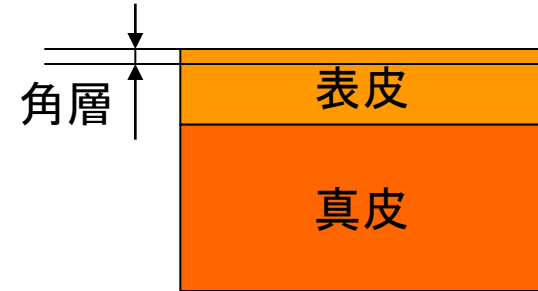
$$R = g(\mu_a, \mu_s)$$

μ_a, μ_s の決定



ヒト皮膚

測定試料: 病変部位を摘出した際の余剰部位



散乱位相関数の測定

41歳男性の包皮 厚さ: 表皮0.126mm, 真皮0.052mm

吸収係数・散乱係数の測定

露光部: 73歳女性の頬部位 厚さ: 表皮0.079mm, 真皮0.085mm

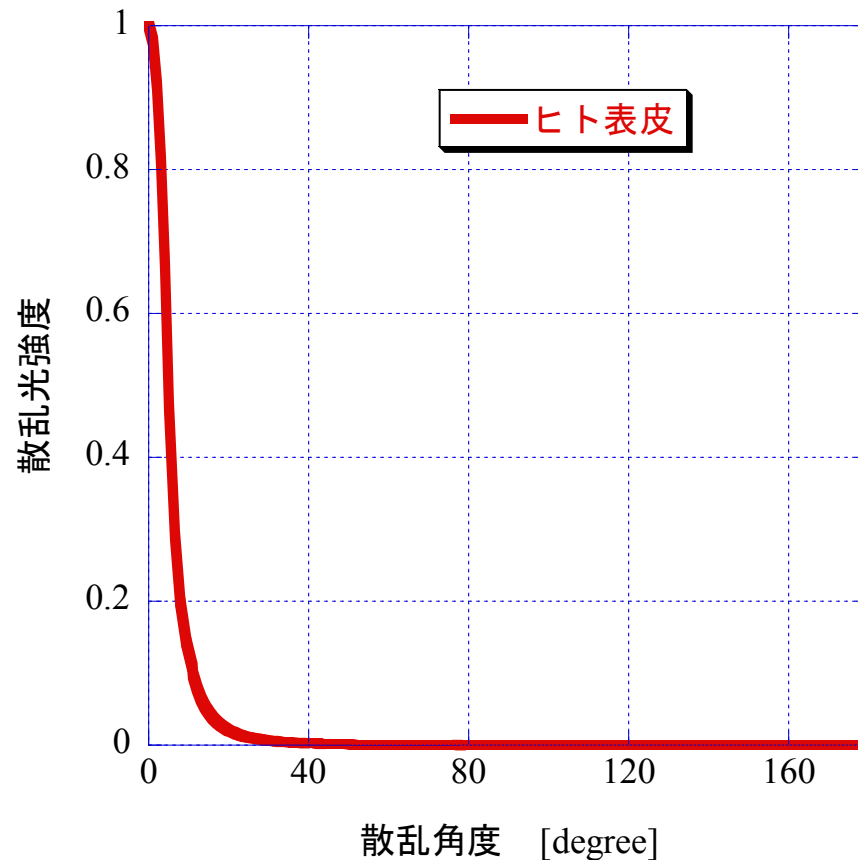
非露光部: 59歳女性の胸部 厚さ: 表皮0.077mm, 真皮0.12mm

解析条件

散乱位相関数 全波長600nmを使用

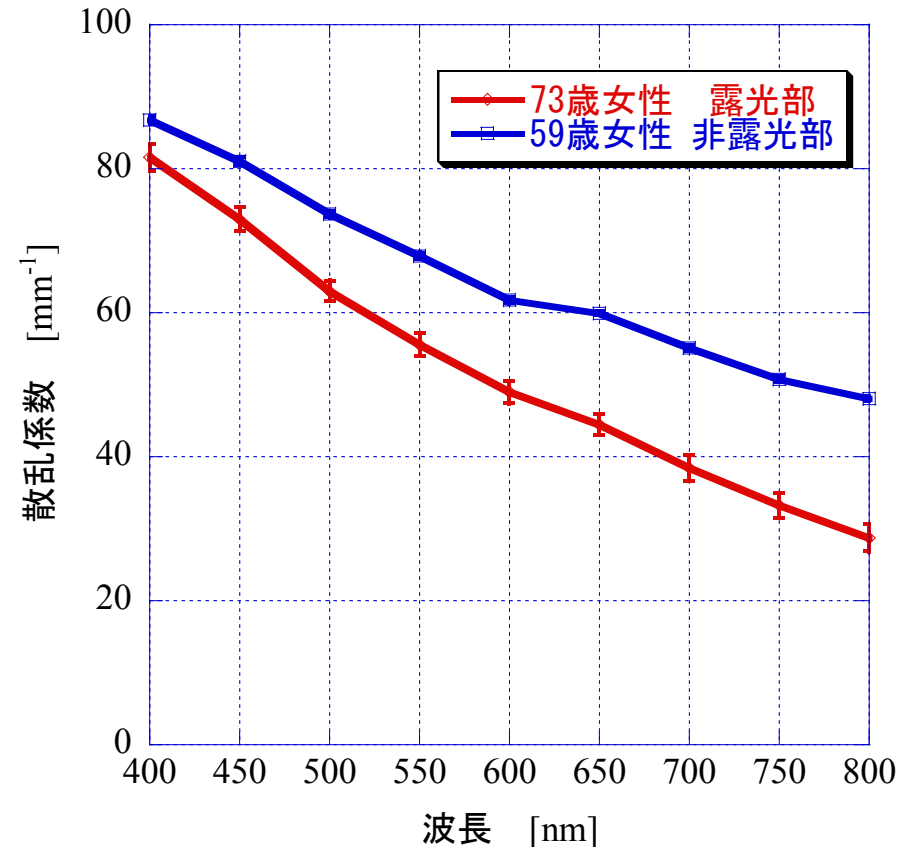
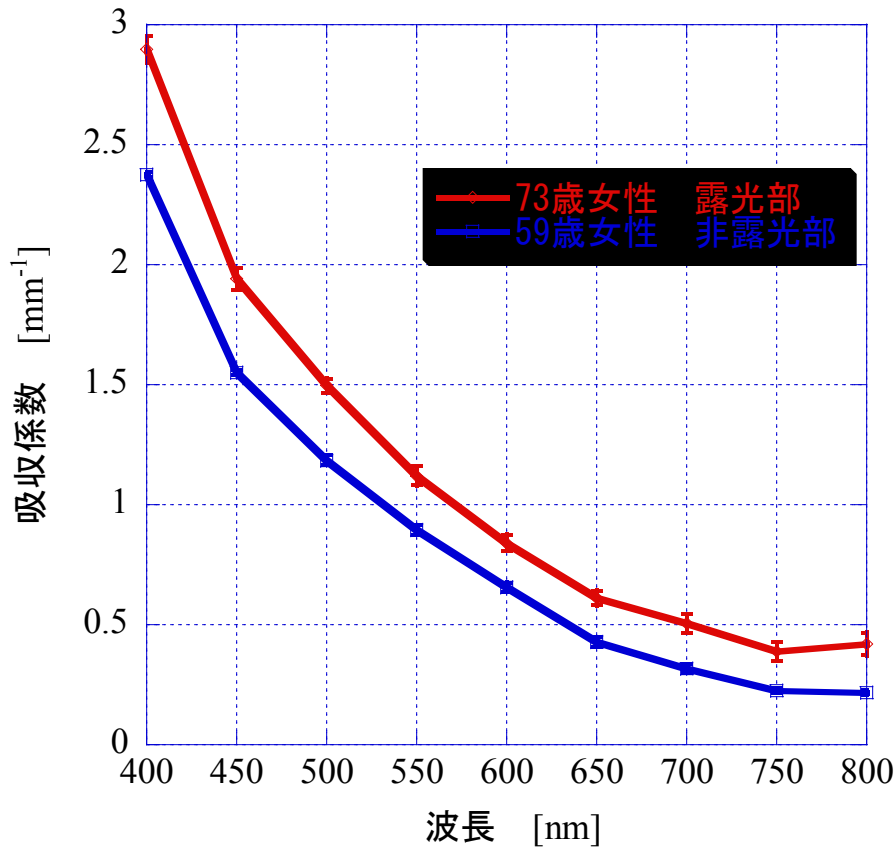
屈折率 1.39

ヒト表皮の散乱位相関数(600nm)



異方散乱パラメータ g は、0.92

ヒト表皮の吸収係数・散乱係数



露光部では、吸収係数増大 ← メラニン量の増加

散乱係数減少 ← 皮膚構造の変化

山田研究室では**光工学・熱工学**の展開としての**生体医工学**において、新しい測定原理や測定デバイスの研究開発を実験とコンピュータシミュレーションにより進めています。他大学や国立・公立研究所、複数の民間企業との共同研究を積極的に行っています。

光マッピング

皮膚の光学特性値測定

脳微小血管3次元
イメージング

拡散光トモグラフィ

非侵襲血糖値測定

蛍光トモグラフィ

近赤外光を用いた非接触型微量流量計

赤外線を用いたプラスチック溶着

非侵襲連続血糖計測

集中治療室(ICU)での血糖管理

〈Berghe ら〉 2001年

血糖値を80～110 mg/dl にコントロールすることで、
死亡率の改善と合併症の減少がはかれる。

〈米国の集中治療学会〉 2004年

敗血症に対して150 mg/dl 以下に管理する。



⇒**糖尿病患者でなくとも高血糖状態になる。**

現状のICUでは、血糖値 200mg/dl 前後で管理することが多い。

⇒**現状では適切な血糖モニターが無い。**

数時間毎に医師・看護師が採血により行う。

集中治療室(ICU)

国立循環器病センターHPより

1. 適切な測定対象

血糖値と相関がある測定対象： 細胞間質液

吸光度 $A = -\log(I/I_0)$

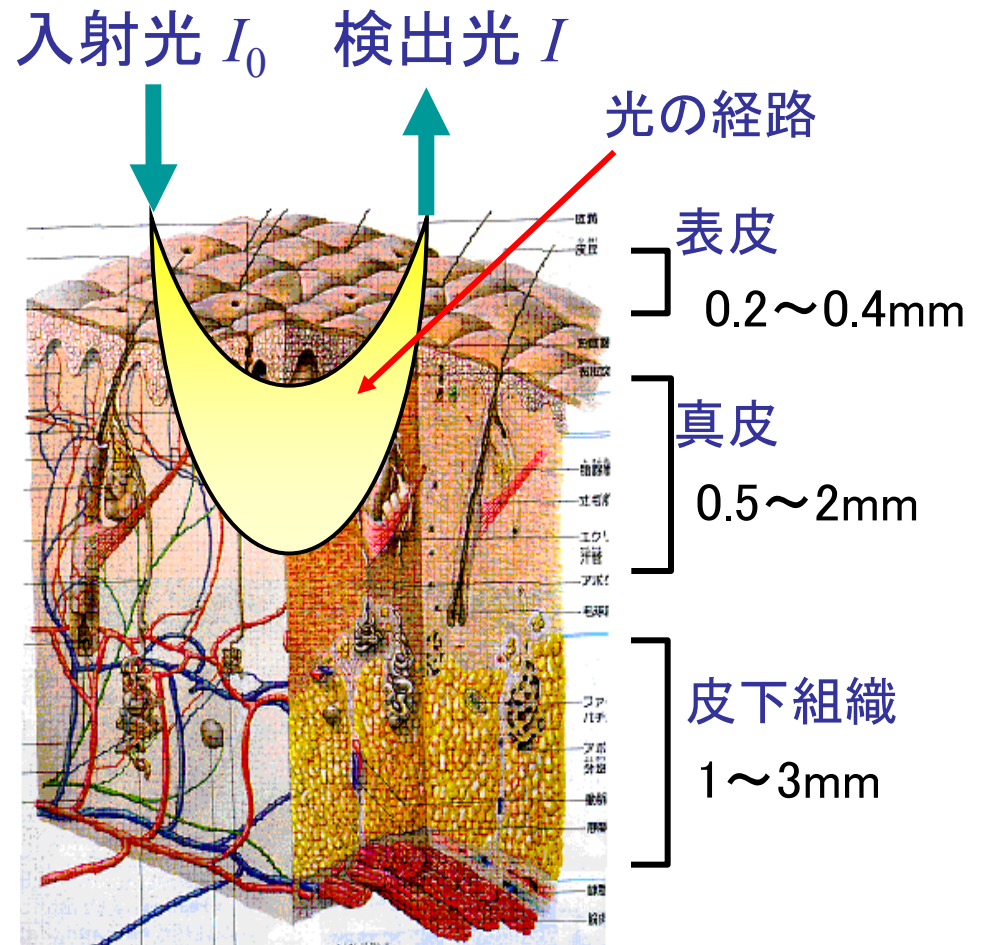
吸光度変化

・グルコースによる変化

⇒ 微小

・他成分の影響

⇒ 大



新しい非侵襲血糖値測定アプローチ

事前測定データ:

- ・実際の測定を行わない。
- ・シミュレーションでスペクトルを多数作り出す。
スペクトル変動要因を広い範囲で変動させる。

スペクトルの調整

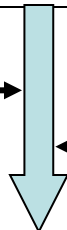
多変量解析

または(教師データ)と
(ニューラルネットワーク)

検量関数作成

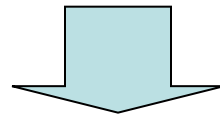
スペクトル測定

血糖値推定



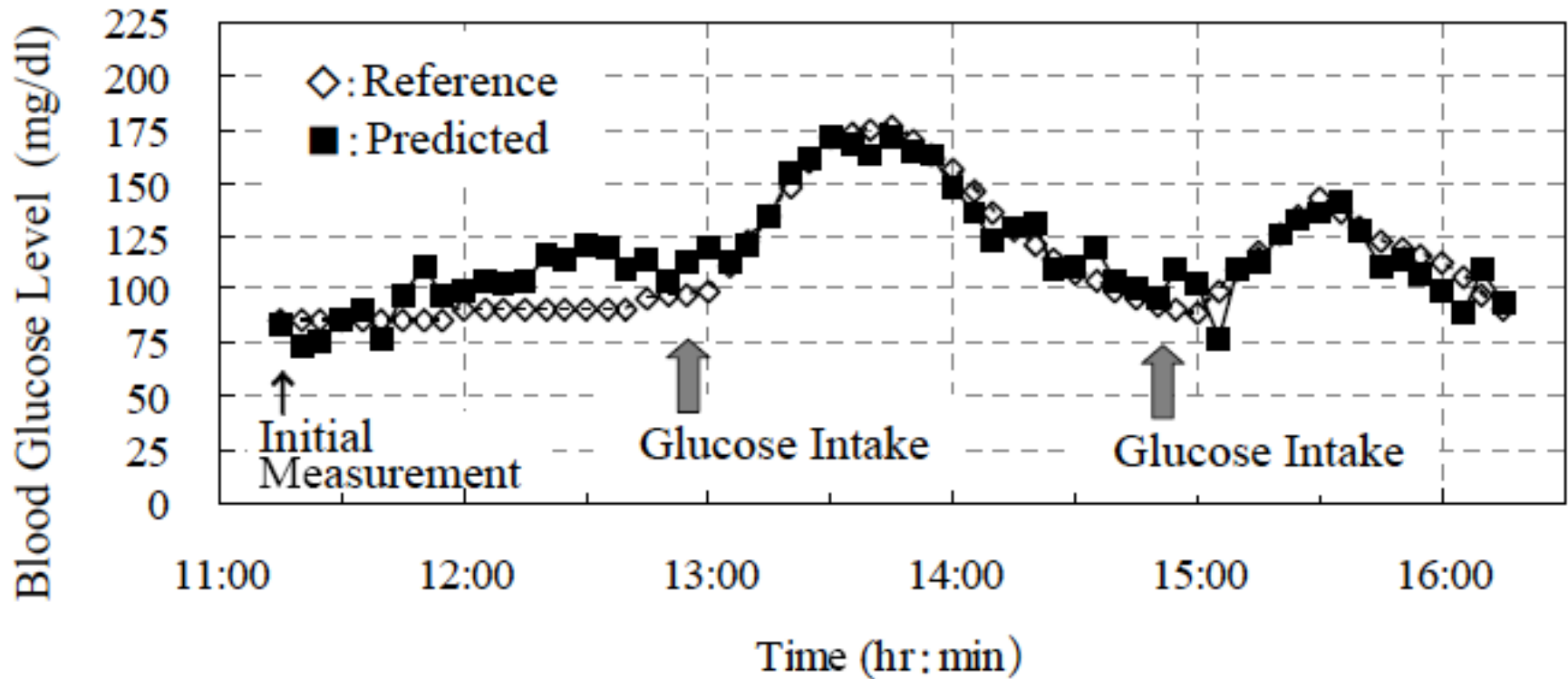
影響因子の変動範囲

1. グルコース濃度: 0~200 mg/dl
 2. 水の体積分率:
 3. たんぱく質濃度:
 4. 脂質濃度:
- 各成分の吸収係数が標準値 $\pm 8\%$ で変動する範囲
5. 温度: 標準値 $\pm 8\%$
 6. 散乱係数: 標準値 $\pm 8\%$



それぞれの上限値と下限値 $\rightarrow 2^6=64$ 条件

in vivo 実験結果



まとめ

光マッピング

高次脳機能計測

頭部構造の影響を受けやすい.

拡散光トモグラフィ

光拡散方程式の逆問題を解く

血液濃度の分布を再構成する

蛍光トモグラフィ

光拡散方程式の逆問題を解く

蛍光物質の濃度分布を再構成する

皮膚光学測定

皮膚の反射率, 吸収率を測定する

測定データからモンテカルロ法シミュレーションと比較して光学特性値を
求める

非侵襲血糖値測定

光伝播シミュレーションから検量関数を求める

皮膚の吸光度を測定して血糖値を計算する