

平成18年度シーズ発掘試験研究報告書

報告日：平成19年3月1日

課題名：非侵襲血液検査のための赤外分光・断層画像複合計測の研究

研究期間：平成18年8月18日～平成19年2月28日

1. 担当コーディネータ

氏名（役職）	清水 信孟（テクノコーディネータ）	印
所属機関名	財団法人長野県テクノ財団浅間テクノポリス地域センター	

2. 代表研究者（代表研究者のみ記入してください。）

氏名（役職）	石澤 広明（繊維学部 助教授）	印
所属機関名	国立大学法人 信州大学	

3. 共同研究者（受託研究契約を締結した共同研究機関の場合のみ記入してください。）

氏名（役職）		
所属機関名		
連絡先	所在地	
	TEL/FAX	
	E-mail	

5. 試験研究の結果報告

(1) 試験内容

1) 試作計測システムの構築

(a) 光学系：要素間の微調整により最適化の検討

光学系では、基礎実験により、①マイケルソン干渉計を1基でシステム化が可能であること、②移動鏡の駆動には速度揺らぎの少ないボイスコイルモーターが適していることが判明した。光源の仕様として、① $2.5\mu\text{m}$ – $20\mu\text{m}$ の波長範囲で、高輝度な発光が可能であること、②時間的な輝度揺らぎが、検出器の応答周波数範囲外であること、③コヒーレント長が $10\mu\text{m}$ 以下であることが要求される。そこで、長波長域の波長特性に優れ、時間的な輝度揺らぎの少ない炭化珪素焼結光源を用いた。ビームスプリッターとして、KBr結晶板状にGeを蒸着させ、蒸着面を同じ厚みのKBr結晶板で挟み込んだ構造をもつものを用いた。中赤外領域において、白色分光を行う干渉計を作成する際には、光路補償構造を持ったビームスプリッターが必須である。本研究では、ビームスプリッターにKBrを用いているが、KBrには潮解性があるため、干渉計周囲の気相湿度を40%以下に管理した。以下にプロトタイプシステム要素のリストを示す。また、システム構成と外観を図1に示す。以上のシステム構成は、当初計画どおりの構成であった。

(a)光源：炭化珪素焼結赤外光源60W（有）テック・ワールド）、安定化電源 E360（アジレント社）

(b)ビームスプリッター：KBr-Ge蒸着ビームスプリッター（株式会社 島津製作所）

(c)検出器：DLATGS検出器（日本分光株式会社）、MCT検出器（REMSpec社）

(d)移動鏡制御およびサンプリング：マイクロニアエンコーダ(Canon ML-16/80)

(e)動作プログラム：LabVIEW7.0（ナショナル・インスツルメンツ株式会社）

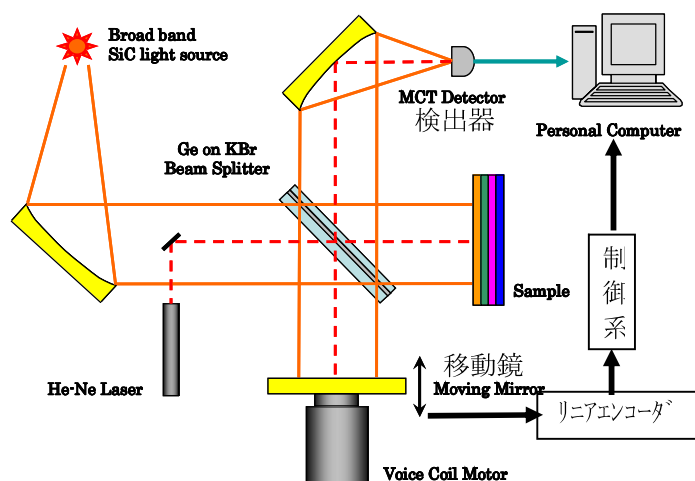


図1 計測システムの構成と外観

(b) 制御方式の検討・実装：信号のフーリエ変換処理アルゴリズムを選定・最適化の検討

光学系の制御としてリニアエンコーダを利用し、制御プログラムはLabVIEW7.0を用い自作した。

図2に移動鏡制御における相互相関信号の際の信号を示す。信号Aは目標とする相互相関信号、信号Bは移動鏡の移動で検出されるリニアエンコーダの矩形波信号、信号Cはサンプリングのトリガー信号として使用する、ボイスコイルモーターへの入力信号と同期する正弦波信号である。トリガー信号は正弦波の立ち上がり後、傾きが安定した位置から任意にスタートさせ、スタートしてから決められたデータサンプル数を取得するとサンプリングを停止する。これによりボイスコイルモーターが前後に繰り返し移動する間に、任意のポジションでのデータサンプリングが可能となり、サンプリング間隔は320nmとして試験した。このようにして得た相互相関信号（OCT信号）のフーリエ変換、吸収スペクトル抽出方法を検討した。以上の検討事項は当初計画どおりである。

(c) サブシステムの特性評価およびモデル試料の調製・評価

モデル試料として高分子フィルム(ポリエチレン:PE およびナイロン:Ny)と赤外光透過物質(KRS5)を調製し用いた. 試料の構成を図6に示す. 光の入射側から PE : Polyethylene, KRS5 : Thallium Bromide + Thallium Iodide, Ny : Nylon, 最後部面は干渉計の固定鏡として, 厚さを参照値として用い位置情報の抽出と精度を試験した. また, 工業製品の例として食品包装に用いられるラミネートフィルム(低密度ポリエチレン/アルミ蒸着)を試料として試験に供した.

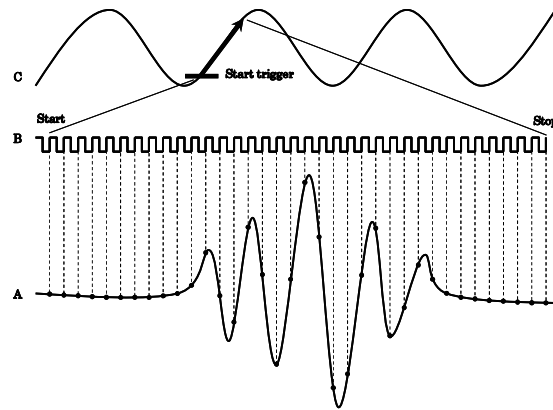


図2 制御・サンプリング信号

(d) : 深さ方向成分組成のスペクトル抽出技術の検討.

積層フィルムを容器とし, 生理食塩水あるいは組成既知の馬鮮血などを用い, 組成情報を明確にしたモデル試料を作成し供試し, 血液成分のスペクトル抽出を確認することを目標とした.

2) 試作計測システムの適用基礎試験

(a) 面分解能 : 赤外光束の微細化基本設計 (光学設計)

用いた赤外光のコヒーレンス長は $5\mu\text{m}$ であるので焦点の大きさは理論値として $5\mu\text{m}$ である. このためまず, 非軸放物面鏡および中空光ファイバの利用を検討した. 3本の He-Ne ($\lambda : 632.8\text{nm}$) レーザを用いたレーザ干渉計を設計・構成し (図3), レーザ光の干渉を測定し試験した.

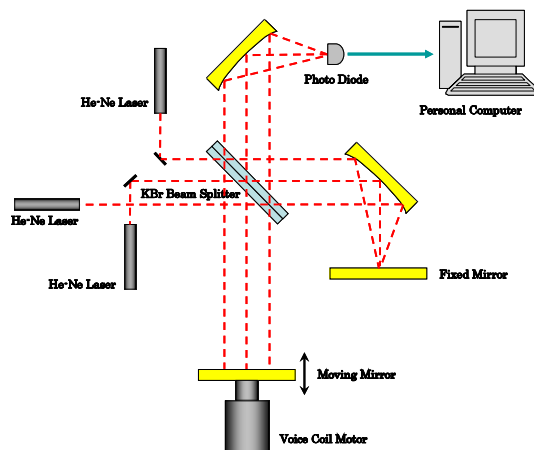


図3 ビーム微細化用光軸調製工学系

(b) 試験の総括

位置情報および分光情報の同時測定を可能とする赤外断層分光計測について, 計測原理に基づいたプロトタイプシステムを構築し, 構造および組成が既知の積層試料を用いて検証した.

(2) 得られた成果

1) 研究データ :

(a) 本計測システムの位置情報検出サブシステムの当初に計画した性能が確認できた。

相互相関信号から、スペクトル信号を復調するには、スペクトル分解能、高速フーリエ変換の際の窓関数および、データ量を決定する必要がある。そこで、影響をなくしたい干渉縞のFWHM(Full Width Half Maximum)の2倍の距離で規格化した正弦波窓関数を干渉縞に対して適用し、フーリエ変換を行うことによりその影響を除いた。図6のモデル試料を供試して観測した相互相関信号(図4)をフーリエ変換した結果を図5に示す。このとき波数分解能は 16cm^{-1} であった。

図4において干渉縞のピークA-B間にはPEがあり、2つのピーク間光学距離はおよそ 0.083mm で、PEのメーカー公称値による実厚さは $50\mu\text{m}$ で屈折率は1.54であるから理論上の光学距離は 0.077mm となり実測値とほぼ一致した。C-D間においても同様の結果であった。

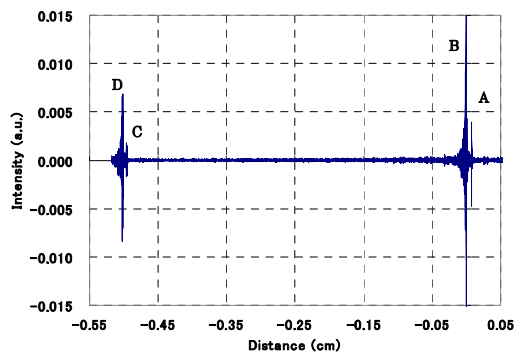


図4 相互相関信号

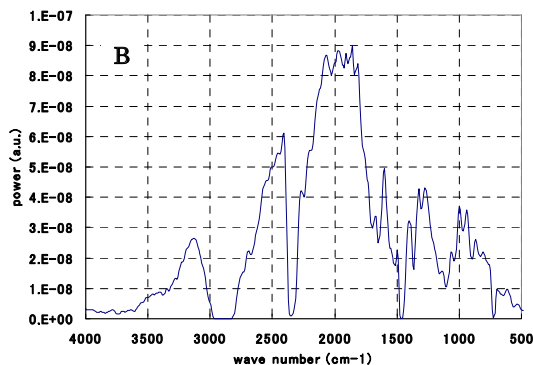


図5 復調した吸収スペクトル

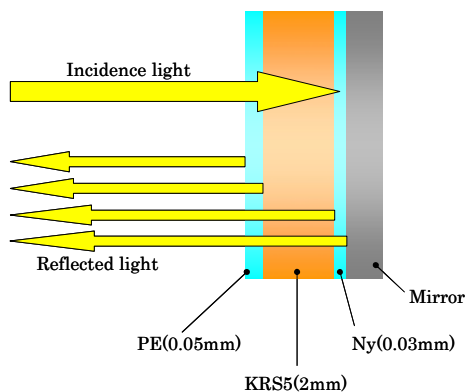


図6 モデル試料の構造

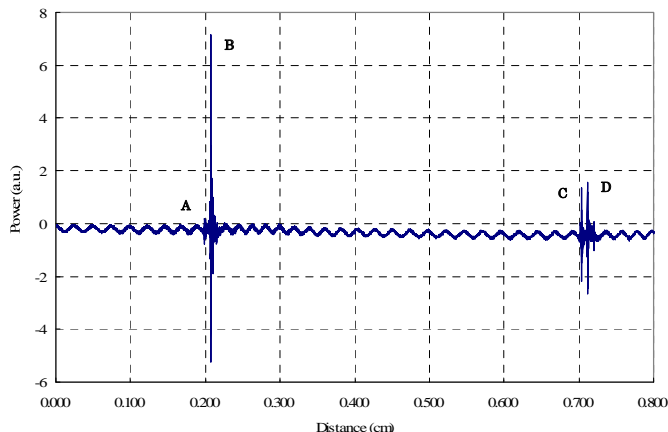


図7 モデル試料の相互相関信号

以上のことから、本計測システムの位置情報検出サブシステムの当初に計画した性能が確認できた。

(b) 本計測システムのスペクトル抽出では、既存のFT-IRとほぼ同様な動作をすることが可能であることが確認できた。

図7の相互相関信号(OCT信号)から各層のフーリエ変換信号の対数比を求めて得た吸光度スペクトル抽出した結果を図8の下のスペクトルで示す。上はポリエチレン層をFT-IR(Prestige-21 島津製作所)にて単層透過法で測定した参照値である。波数分解能は 8cm^{-1} である。ポリエチレンの特徴的なピークの一一致が見られる。 2400cm^{-1} 付近のピークは CO_2 によるものである。また、 2700cm^{-1} から 3000cm^{-1} にかけてのピークに多少のズレが見られるが、これはS/Nを高めることで解決できると考えられる。すなわち、本計測システムはFT-IRを使用したシステムとほぼ同様な動作をすることが可能であることが確認できた。

以上の結果より、サブシステムの特徴が当初目標を満たすものであり、計測原理が妥当なものであることが確認できた。

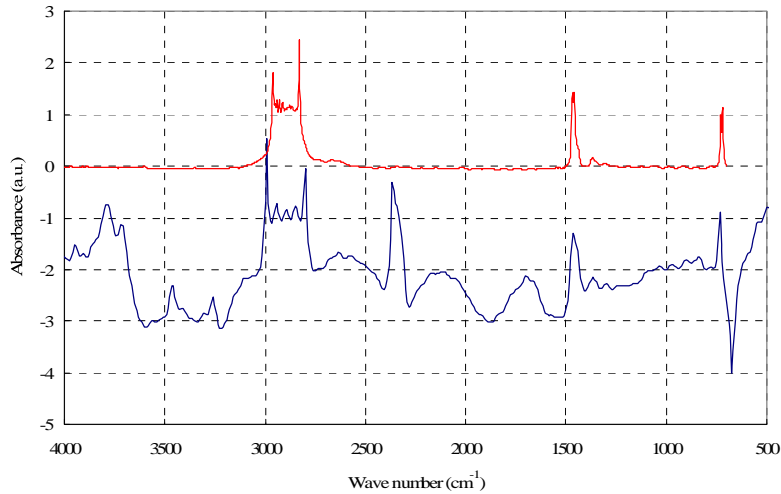


図8 モデル試料の相互相関信号からのポリエチレンスペクトルの抽出

(c)本システムを用いて高分子フィルム多層膜試料の深さ方向の位置情報を測定することが可能である。また、目的とする試料層の吸収スペクトルを得ることが可能である。

(d)生体への適用においては、深さ方向で 50mm の深度まで計測可能である。

生理食塩水の厚みを順次変化させ、どの程度の厚みまで光源の強度を検出できるかについて測定を行った結果を図9に示す。生理食塩水の厚さが 50mm に達していても信号を検出できた。したがって、生体計測など様々な分野に対して、中間赤外を用いた本計測法を応用するのに十分な透過率を有していることが判明した。

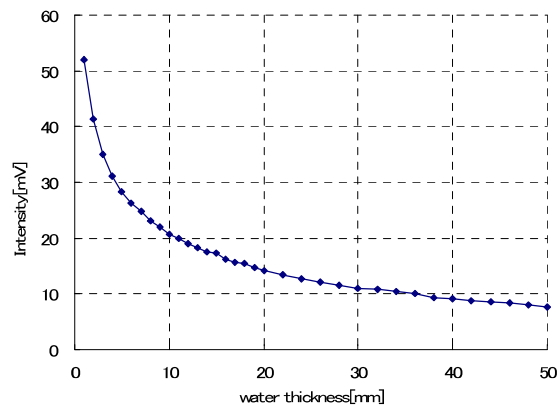


図9 モデル試料（生理食塩水層）厚さと信号強度

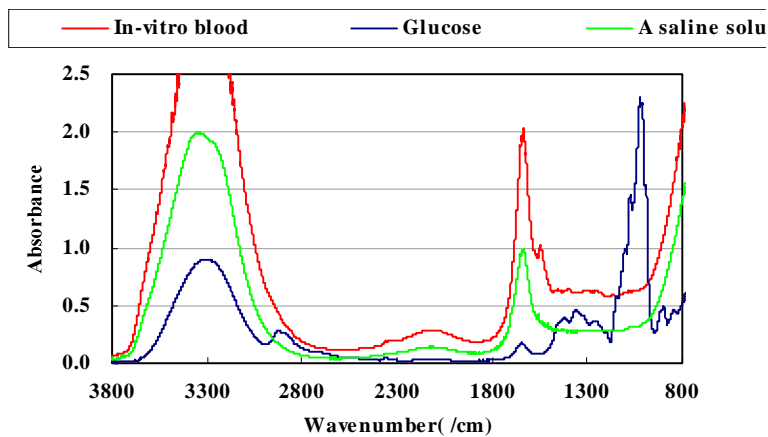


図10 馬鮮血(上), 生理食塩水 (中), グルコース(下)の中間赤外スペクトル

(e) ヒト血液の赤外スペクトルの特徴を把握し、非侵襲で血糖値を計測する可能性を確認した。

図 10 に馬鮮血、生理食塩水、およびグルコースの中間赤外スペクトルを示す。血液のスペクトルはその組成の 50% が水であることからスペクトルは生理食塩水とほぼ同じであることがわかる。また、 1540cm^{-1} 付近に生理食塩水にはない吸収ピークがみとれる。これはアルブミン、グロブリンなどのタンパク質によるアミドIIの吸収であると考えられる。 2950cm^{-1} 、 1400cm^{-1} 、 1100cm^{-1} の波数付近にグルコース特有の顕著な吸収ピークがみられる。よってこの吸収ピークを含む波数範囲において非侵襲で血糖値を計測する可能性が考えられる。

(f) 本計測システムを用いたヒトへの適用は、光束を微細化することが要求される。

ヒトの皮膚表面が平面でないため相互相関信号 (OCT 信号) を取得するには、皮膚が平面とみなせる程度まで入射光を絞る ($5\ \mu\text{m}$ 程度) 必要があるが、この点で課題が解決されていないしたがって、分光画像の取得には至っていない。

2) 試作計測システム (試験システムの概要は図 1 を参照) :

- ① 構築した計測システムにおいて、FT-IR を使用したシステムと同じレベルの OCT 信号を得ることができた。また、システムの応用として食品包装ラミネートフィルム、光軸方向分解能は $10\ \mu\text{m}$ ~ $20\ \mu\text{m}$ という結果を得た。
- ② 得られた相互相関信号 (OCT 信号) にフーリエ変換を行い、吸光度スペクトルを求めた結果、積層試料の表面にあるフィルムでは良好なスペクトルが得られた。最背面にあるフィルムのスペクトルには特徴的なピークの一一致は見られた。
- ③ 試料に対して赤外光の微細化 (フォーカス) が不可欠である。このための試験として微小領域計測システムの構築を行った。干渉性の高い単色光である He-Ne レーザを複数使用してレーザ干渉計を構築したが、光軸ならびに位相の調整は困難を極めた。固定鏡、非軸放物面鏡、ビームスプリッタ (BS)、参照鏡 (ボイスコイルモーター一体型) の 4 つの要素に対してそれぞれ必要な可動性能 (自由度) を与えられる治具の設計・開発が今後必要であることが判明した。
- ④ 3 次元有機構造物について非破壊かつ非接触で定性および定量的情報と、3 次元有機構造物の構造情報 (位置情報) の同時計測の可能性を大いに得ることができた。

スペクトル精度向上のためには S/N 比を高くする光学系や赤外光のフォーカスシステムの構築、吸収係数および散乱係数をパラメータとする信号復調方式の検討が必要である。OCDMIRS は生体を含む様々な 3 次元有機構造物への応用が今後期待される。

3) 発表 3 件 :

- ① 石澤広明, 小林正輝, 田中健之 : 分光情報を取得可能な中間赤外 OCT システムの開発と応用, 第 39 回照明学会全国大会講演論文集, 276/277, 8 月 (2006)
- ② T. Tanaka, M. Kobayashi, H. Ishizawa, H. Kanai, T. Nishimatsu, E. Toba, Optical Coherence Domain Mid-infrared Spectroscopy, SICE-ICASE international Joint Conference, 3908/3911(2006)
- ③ 斎木富士男, 森川智隆, 鈴木健太郎, 石澤広明, 金井博幸, 西松豊典 : 光学的非侵襲血液検査システムの開発, 第 49 回自動制御連合講演会, SU-5-3-5, 11 月 (2006)

4) 目標（値）との比較、達成状況

- ① 計測システムを構築した。
- ② 計測システムの最適化について、光束の微細化以外の課題は達成できた。
- ③ 計測システム相互相関信号（OCT 信号）を用いた位置情報計測は原理的な検証、および精度評価を達成した。
- ④ 相互相関信号（OCT 信号）より、対数比から赤外吸収スペクトルを抽出する手法を開発できた。
- ⑤ 光束の微細化に課題を残しており、2次元分解能を向上させ分光画像を取得するには至らなかった。
- ⑥ ヒトへの本計測システムの適用に関して、血液成分のスペクトル把握、光侵入深さなど基礎的可能性を確認した。

5) 実用化の見通し

光速の微細化を達成すれば、本計測システムの実用化に見通しが得られる。このための検討事項として、非軸放物面鏡および中空光ファイバの利用が考えられる。

以上の検討により、当初目標とした血液成分計測や分光断層計測が実現できる。

(3) 今後の展開

1) 他制度への応募

科学研究費基盤Bに申請中である。

2) 外部発表, 論文発表

現段階では発表を予定していない。

3) 共同研究の開始

共同研究による実用化促進について検討中である。

4) 今後の実用化に向けた長期的展望

本計測システムの妥当性について明らかとなった。実用化段階として、赤外光束の微細化と位相整合技術開発が最初の課題である。このため、放物面鏡や中空光ファイバの利用が考えられる。設計上、 10μ 程度まで光束を集光できることを目標とする。このことにより、目標とする血液の高精度で同時多成分非侵襲計測が実現できる。また、注目する成分の分布を画像化する分光画像システムが実現可能である。

(4) 知的財産権について

本研究の成果において、特許等の出願は現在検討中である。光束の微細化についての課題解決の後に出願することが適当と考えている。

(5) 今後のフォローアップ等について (コーディネータ記載)

非侵襲の血液測定は、指先などを穿刺して採血する必要がないため、患者のQOL (クオリティ・オブ・ライフ) の向上が図れる。世界の糖尿病の患者数は2000年で約1億7千万人、2030年には約3億7千万人になると予想されている。また、糖尿病の検査である血糖値の検査市場は約4000億円でありダイアグノスティックス (検体検査) 市場の約16%を占めており、今後も年平均10%以上の成長が見込まれている。

本試験において、中間赤外域での深さ方向に分解能を有する分光計測システムを提案し、その妥当性を明らかにできた。

しかし、実用化段階として、赤外光束の微細化と位相整合技術開発が課題として残ってしまった。この課題の解決方法が提起されているが、解決されると、本技術は、血糖値のみならず、GTO、ヘモグロビン、及びコレステロールなども同時に計測でき、高精度で同時多成分非侵襲計測として相当の需要が見込めると考える。また、計測手段としての新規性は高く、医療分野のみならず、有機材料評価など広い応用が期待される。

今後については、課題の解決と、実用化に向けた研究継続のための提案公募制度等への申請等支援を行う。