

修士学位論文要約（令和4年3月）

中赤外光を用いた光熱偏向分光測定による生体組織分析の研究

三上 のどか

指導教員：松浦 祐司

Analysis of biological tissue by photothermal deflection (PTD) spectroscopy using mid-infrared light

Nodoka MIKAMI

Supervisor: Yuji MATSUURA

For non-invasive measurement method of blood glucose, we tried to utilize photothermal deflection (PTD) spectroscopy that detects the change in the refractive index of the prism generated by the light absorption of the sample. In-vivo measurements of human skin of the wrist are performed by using the PTD system, and we detect features different between before and after meal. But the results suggest that the main factor of this difference is sebum exudation on the skin surface during the measurement. After removing this effect, second derivative processing of the PTD spectra and a PLS regression analysis are applied. As a results, a correlation coefficient of $R^2=0.33$ between estimated and measured blood glucose levels was obtained and this was much higher than that obtained in the previous measurements.

1. はじめに

現在普及している血糖値測定器は採血を伴い侵襲的であるため、非侵襲な血糖値測定法の開発が求められている。我々の研究グループではこれまで、生体内成分の同定に適した中赤外領域の光と、減衰全反射(ATR)法を組み合わせた測定システムについて検討してきたが、生体に対する中赤外の光侵襲度が浅いという課題があった。そこで本論文では、ATR法よりも深部の分析が期待できる、光熱偏向(PTD)分光法を用いた生体組織分析について検討した。

2. 原理

PTD分光法では、赤外パルス光(励起光)が試料に吸収された際に発生する熱波を、試料と接触している検出用プリズムの屈折率変化として検出する。赤外光の照射点付近に入射したプローブ光が、上記の屈折率変化によって偏向される量を位置センサにより検出することにより、試料に含まれる物質の赤外光吸収情報を取得することができ、中赤外分光法と同様に試料の成分分析が可能である。

また PTD 分光法において、測定可能な深さは(1)式で表される試料の熱拡散長 μ_s で与えられる¹⁾。

$$\mu_s = \sqrt{D/\pi f} \dots\dots\dots (1)$$

なお、 D は試料の熱拡散率、 f は変調周波数である。生体組織試料を対象とした場合、熱拡散長は数十 μm 程度であると推定できるため、侵入深さが数 μm に限定される ATR 法と比べて試料表面からより深い部分の分析が期待できる。

3. 測定系

図1に測定系の概略を示す。励起光源として 940-1160 cm^{-1} の中赤外領域で波長可変な量子カスケードレーザ(QCL)を用い、プリズム下部から試料に照射した。プローブ光として波長 1529 nm の近赤外半導体レーザを用い、プリズム内部で偏向した光を光位置検出器により検出した。また信号検出にあたり、30-110 Hz の範囲で中赤外光の変調を行った。本測定系では検出した偏向度を試料による光吸収強度と読み換えることにより吸収スペクトルの特徴をとらえた光熱偏向スペクトル(PTD スペクトル)を得た。

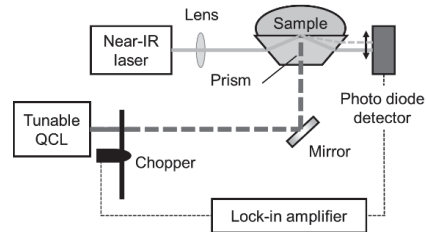


図1 測定系の概略

4. 手首皮膚の光熱偏向(PTD)スペクトル測定

〈4.1〉摂食前後の手首連続測定

血糖値などの血中成分やその他の代謝の影響がどの程度スペクトル変化に表れるか確認するため、摂食前後 120 分間にわたり 5-10 分おきに手首掌側の皮膚を対象とした測定を行い、PTD スペクトルを取得した。また、スペクトルの取得と並行して、採血による血糖値測定を行った。図2に変調周波数 30 Hz で測定した、異なる 3 時点のスペクトルを示す。なお食

事開始時刻をゼロ分としている。摂食前後でスペクトル形状に変化が表れていることが確認でき、代謝等による何らかの時間変化を検出できたと考えられた。しかし、血糖値に対して部分的最小二乗(PLS)回帰分析を行った結果、血糖値との相関は確認できなかったため、原因について調査した。

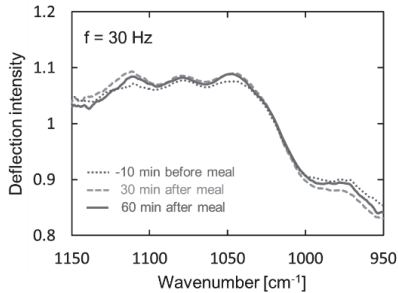


図2 摂食前後3時点の手首PTDスペクトル

〔4.2〕皮脂膜成分の影響に関する検討

プリズムに手首掌側の皮膚を連続で接触させて得た付着物のPTDスペクトルと、皮膚表面から滲出する皮脂膜成分の赤外吸収スペクトルを図3に示す。皮膚の接触回数が増加するとともに、皮脂膜成分のピークに概ね一致した波数で付着物のスペクトルピークが顕在化する様子が確認でき、測定時間の経過に伴い滲出する皮脂がスペクトル形状に影響を与えることが確認された。

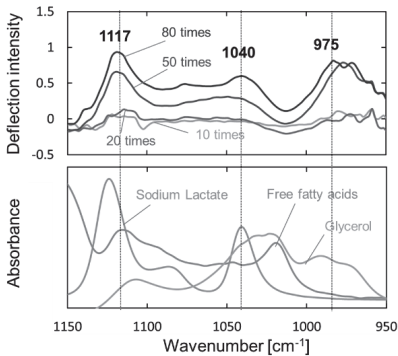


図3 プリズム付着物のPTDスペクトルと皮脂膜成分の赤外吸収スペクトル

皮脂の影響を除去するため測定ごとのプリズムと測定部位の拭き取りを徹底し、再度摂食後120分間の皮膚測定を実施した。4日分のスペクトルデータ(計85点)を用いて血糖値に対するPLS回帰分析を行った結果、変調周波数30 Hzおよび110 Hzで得られたスペクトル群に対する回帰結果は、それぞれ決定係数0.14, 0.11であり、依然として血糖値との相関は高くない結果となった。

〔4.3〕2次微分スペクトルによる評価

予測モデルの精度向上を目指し、2次微分スペクトルによる評価を検討した。図4は手首のPTDスペクトルの2次微分スペクトルであり、波数微分処理を行うことで処理前は不明瞭であった吸収ピークの分離・先鋭化に成功した。2次微分スペクトル群に対して再度血糖値に対するPLS回帰分析を行った結果を図5に示す。決定係数は変調周波数30 Hz時で0.33となり、微分処理を行わなかった場合と比較して、予測モデルの精度向上が確認された。

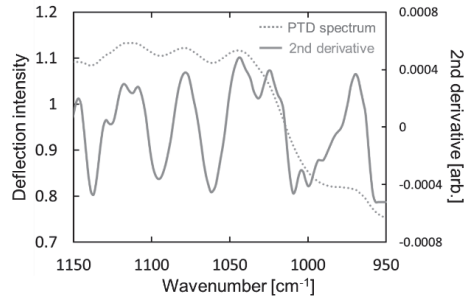


図4 手首皮膚の2次微分スペクトル

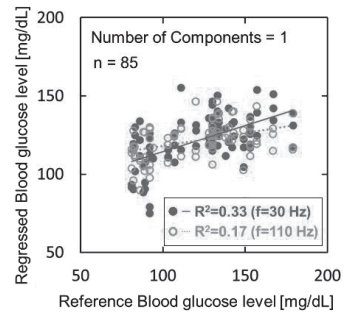


図5 PLS回帰分析による回帰結果

5. まとめ

本研究では、非侵襲な血糖値測定の実現に向け、中赤外領域の光を用いたPTD分光法による生体組織分析を試みた。手首掌側の皮膚を対象にPTDスペクトル測定を行い、摂食前後でスペクトル形状の変化が確認されたが、プリズム付着物のスペクトル測定により皮膚表面に滲出する皮脂成分の影響が大きいことが確認された。この影響を除去し再度摂食前後でのPTDスペクトル測定を行い、さらに取得したスペクトルに2次微分処理を行った結果、影響を除去する前に行った測定よりも高い血糖値との相関関係が得られた。

文献

1) M. A. Pleitez, O. Hertzberg, A. Bauer, M. Seeger, T. Lieblein, H. v. Lilienfeld-Toal and W. Mantele, *Analyst*, **140** (2015)483.