72　光タイムテーブル法による体内時刻測定法の開発	飯郷　雅之

【目的】体内時計の乱れに関して社会的な興味が高まっている。以前我々はメタボローム法により体内時刻を推定する方法を報告した。また、我々は可視光〜近赤外領域の光を高強度で発生する広帯域光源を作製することに成功した。そこで本研究ではこれらを活用し、ヒト体内時刻の非侵襲リアルタイム計測法開発を目指す。さまざまな時刻に開発済の広帯域光源から光を照射し、さまざまな波長の散乱光または吸収を経時測定することにより「光タイムテーブル」を作成し、個人個人の体内時刻を非侵襲的に簡便に計測するリストバンド型健康機器の開発を目指す。家庭レベルでの睡眠管理や時差ボケの調節など、QOL 向上に資することが期待される。本研究においては、可視光〜近赤外領域の光を活用して、非侵襲的にヒトの体内時刻を測定する方法を開発しようと考えた。さまざまな時刻に開発済の広帯域光源から光を照射し、さまざまな波長の散乱光を測定することにより「光タイムテーブル」を作成し、個人個人の体内時刻を非侵襲的に簡便に測定することができるかどうかを検討することを目的とした。

【方法】生体に損傷を与えずに非侵襲で血中成分を検出できるように、小型・可搬型の光源検出システムを新たに開発した（下図）。生体材料を診断でき、かつ、時間履歴も記録できるように設定した。また本光源を用いて、マウス（CBA/N 系統、雄、7 週齢）の尾および後肢を対象に複数の波長の光源を用いて光照射を行い、その吸収特性を測定することを試みた。

【結果】本研究で開発した小型・可搬型の光源検出システムに用いた光源と検出器の発光スペクトルと感度スペクトルは赤外領域にある。光源の発光スペクトルはやや広いが、ターゲットとしている分子構造の吸収スペクトルと合致した発光スペクトルを有しており、定量評価できる光源となった。検出器の感度スペクトルは可視光〜近赤外領域を検出可能な感度を有していた。小型・可搬型システムの光源には放物面ミラーを取り付け、ビームの空間分布を制限した。このため、所望の領域のみに光照射を行うことが可能となった。マウスを対象にした光照射実験では、マウスの動きのために光源と検出器のアラインメントが安定せず、出力される波形は安定しなかった。今後さらに研究を続けることにより、マウス等の実験動物、さらにはヒトを対象とした研究を進め、「光タイムテーブル法」による体内時刻測定法の開発を進めていきたい。

今回開発した小型・可搬型光源・検出システム



72. 光タイムテーブル法による体内時刻測定法の開発

飯郷　雅之

宇都宮大学 農学部 応用生命化学科 生物有機化学研究室

Key words：体内時計，光計測，光タイムテーブル法，光源開発

緒　言

体内時計の乱れに関して社会的な興味が高まっている。以前我々はメタボローム法により体内時刻を推定する方法を報告した［1］。また、我々は可視光～近赤外領域の光を高強度で発生する広帯域光源を作製することに成功した［2］。そこで研究ではこれらを活用し、ヒト体内時刻の非侵襲リアルタイム計測法開発を目指す。さまざまな時刻に開発済の広帯域光源から光を照射し、さまざまな波長の散乱光または吸収を経時測定することにより「光タイムテーブル」を作成し、個人個人の体内時刻を非侵襲的に簡便に計測するリストバンド型健康機器の開発を目指す。家庭レベルでの睡眠管理や時差ボケの調節など、QOL 向上に資することが期待される。

ヒトの体内時計は、「朝型」「夜型」などで知られるように活動型が個人個人で異なることが知られている。体内時計のずれは病気のリスクを高め、社会の生産性を落とす。個人個人にとって自然な睡眠のタイミングを知り、質の良い睡眠を取ることによって QOL を高めることは 24 時間型になった現代社会で重要である。個人個人の体内時計のリズムを知ることは現代社会にとって重要な課題である。本研究においては、上記の研究で培ったノウハウを活かして、体内時計研究を専門とする研究代表者（飯郷雅之）と、レーザー光源の開発や光の応用の専門家である研究分担者（東口武史）が共同で、可視光～近赤外領域の光を活用して、非侵襲的にヒトの体内時刻を長期間リアルタイム連続計測できる方法を開発し、健康機器を開発し、販売することを最終目標とする。さまざまな時刻に開発済の広帯域光源から光を照射し、さまざまな波長の散乱光を測定することにより「光タイムテーブル」を作成し、個人個人の体内時刻を非侵襲的にリアルタイムで簡便に測定することを目指す。将来光源を複数の波長の LED に置換することにより計測装置のさらに小型化を図り、リストバンド型測定装置を開発する。

「光タイムテーブル」法では、「分子タイムテーブル」で用いた化合物の網羅的解析の代わりに、様々な波長の光を照射し、生体の光散乱や吸収を 1 日の様々な時刻に測定する。得られた時系列データの中から、1 日の中で日周リズムを示す波長を複数同定して「光タイムテーブル」を作成する。仮に波長 A、B、C、D、E、F nm の光に対する吸収が位相の異なる日周リズムを示したとする（図 1）。

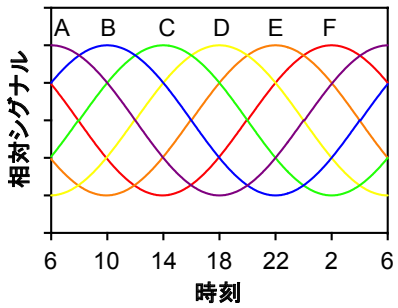


図 1. 光タイムテーブル法の原理
可視光～近赤外光（波長1,000～2,400 nm）の光を照射し、日周リズムを示し、かつ位相の異なる波長を同定する（図中A～F）。これを元にプロファイリングを行えば、1ポイントの測定でも体内時刻を決定することができる。

波長 A nm の値が高く、波長 D nm の値が低い時刻は何時と推定できる。複数の人数の平均的な「光タイムテーブル」と参照することにより、1 ポイントのデータからでも各個人の体内時刻を予測し、外界の時刻に対して体内の時刻がどの程度ずれているかを確認することが可能となる。個人個人の光タイムテーブルを作成することにより、より正確な個人個人の体内時計の出力情報を得ることが可能である。これらのデータをオンライン収集してビッグデータ化すれば、社会全体の体内時計に関わる福祉に役立てることが可能となる。

方法および結果

1。試験研究用測定装置の開発

本研究開発では、開発済の超広帯域光源から可視光～近赤外光を照射し、さまざまな波長の散乱光を測定するシステムを作成することとしていた。我々は図 2 に示す光源（自作、特許出願済、論文掲載済）を用いて、特定の血中成分の吸光度スペクトルを測定し、検量線を作成することに成功した［2］。このように、非侵襲で成分検出するための工学面にも解析面にもノウハウを有している。これらのことを踏まえて、各種アミノ酸、核酸誘導体等の成分検出に適した分子結合と波長を同定することにした。しかしながら、本光源は高出力であるがゆえに生物組織に損傷を与える可能性が高く、実用化の際に問題が生じる可能性がある。そこで本研究においては、新たに安価で小型・可搬型の光源検出システムを開発した。

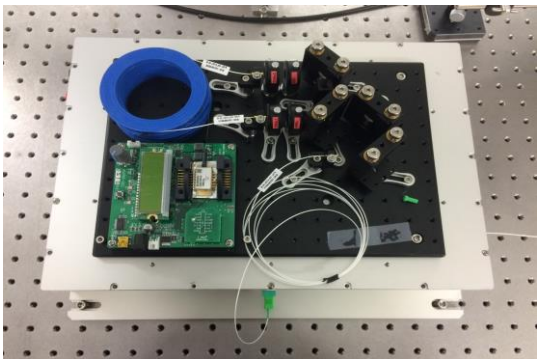


図 2. オリジナルの超広帯域光源（可視光～近赤外光源）
本光源は波長域が 1,000 nm～2,400 nm の超広帯域光源であるが、高出力であるがゆえに生物組織に損傷を与える可能性が高い。

本研究により開発した小型・可搬型の光源検出システムを図 3 に示す。生体材料を診断でき、かつ、時間履歴も記録可能となるように設計した。ここでは、小型・可搬型の光源検出システムについて述べる。



図 3. 今回開発した小型・可搬型光源・検出システム
光源部、信号増幅部、データ処理部、PC 接続用インターフェイスを搭載した。

小型・可搬型の光源検出システムに用いた光源と検出器の発光スペクトルと感度スペクトルは赤外領域に設定した。光源の発光スペクトルはやや広いが、ターゲットと予想される分子構造の吸収スペクトルと合致した発光スペクトルを有しており、化学物質の分子の吸収スペクトルを定量評価できる光源となった。また、検出器の感度スペクトルは可視光～近赤外領域を検出可能な感度を有していた。小型・可搬型システムの光源には放物面ミラーを取り付け、ビームの空間分布を制限した。このため、所望の領域のみに光を照射することが可能となった。

小型・可搬型の光源検出システムのデータ収集用 PC のインターフェイスを図 4 に示す。検出器で検出された発光強度は電気信号に変換され、データ解析用電子回路を経て、ノート PC に接続した。ノート PC では、発光強度の時間変化を 0.1 秒間隔で記録できるように設定した。

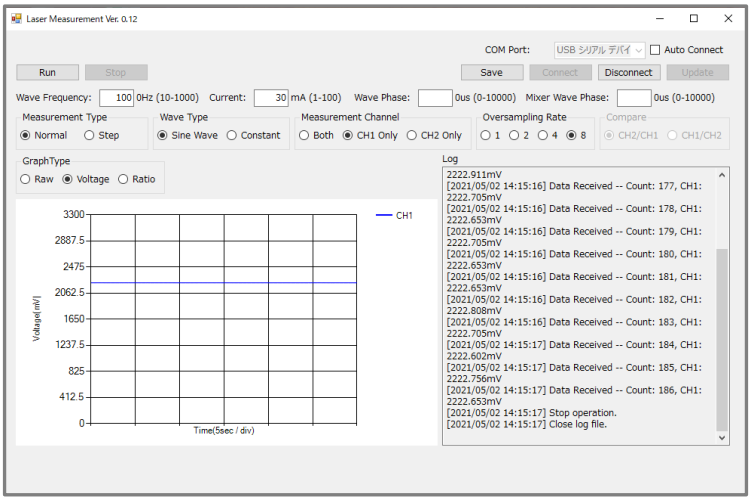


図 4. 小型・可搬型の光源検出システムのデータ収集用 PC のインターフェイス
発光強度の時間変化を記録できるように設定した。

2。マウスを対象とした光照射実験

マウス（CBA/N 系統、雄、6 週齢）は日本エスエルシー株式会社（静岡県浜松市）より購入した。明暗条件下（明期 6～18 時、暗期 18～6 時）、24℃で 1 週間以上飼育した後、本研究で開発した近畿小型・可搬型の光源検出システムを用いて、光照射実験を行なった。マウスを保定器（CL-4903-1、日本クレア）に収容し、尾および後肢を対象に複数の波長の光源を用いて光照射を行い、その散乱光を測定することを試みた。 その結果、複数の波長で特異的なシグナルが得られたが、測定される出力が安定しないことが判明した（図 5）。

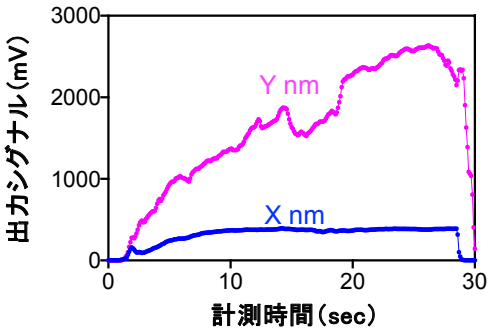


図 5. 新規小型・可搬型の光源検出システムによるマウス尾からの出力シグナル
波長 X nm および Y nm の光照射による散乱光の出力シグナル。

考　察

本研究においては、生体に損傷を与えずに非侵襲で血中成分を検出できるように、小型・可搬型の光源検出システムを新たに開発することに成功した。本システムは以前開発したオリジナルの超広帯域光源（可視光～近赤外光源）に比較すると、波長帯域も遜色なく、かつ出力も小さくなったことから、生体の非侵襲リアルタイム光計測に適したシステムになったと考えられる。

マウスの尾および後肢を対象とした光計測実験においては、複数の波長で散乱光の特異的なシグナルが得られた。しかしながら、測定される出力の安定性を欠くことが判明し、現時点では光タイムテーブルを作成するのには誤差が大きく、適しているとは考えることができなかった。その原因としては、光源の直進性が高く、検出器とのアラインメントが困難であったこと、マウスが自発的に運動するためアラインメントがずれることなどが考えられる。今後、生体の同一箇所に固定して連続計測が可能となるような装着デバイスをデザインする必要がある。

以上、本研究においては、光タイムテーブル法により、個人個人の体内時刻を非侵襲的に簡便に計測するリストバンド型健康機器の開発を目指して基礎研究を進めた。 24 時間型になった現代社会で体内時計の重要性はますます高まりつつある。個人個人の体内時計のリズムを非侵襲かつ簡便に知ることは現代社会にとって重要な課題である。本研究をさらに発展させ、個人個人の体内時刻を精密に測定可能な「光タイムテーブル法」の実用化を目指して今後も研究を推進する所存である。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、宇都宮大学工学部情報電子オプティクスコース（電気電子分野）の東口武史教授である。

文　献

1） Minami Y, Kasukawa T, Kakazu Y, Iigo M, Sugimoto M, Ikeda S, Yasui A, van der Horst GT, Soga T, Ueda HR. Measurement of internal body time by blood metabolomics. Proc Natl Acad Sci USA. 2009 Jun 16;106(24):9890-5. Epub 2009 Jun 1. PMID: 19487679 doi: 10.1073/pnas.0900617106.

2） Shoji M, Shinozaki N, Gisuji T, Fujii Y, Iigo M, Yamane K, Sakaue K, Miura T, Higashiguchi T. Efficient near-infrared supercontinuum beam generation in ytterbium-doped double-clad passive fiber. Journal of the Optical Society of America B. 2018 Dec 7;36(1):48-52. PMID: なし DOI: 10.1364/JOSAB.36.000048