

研 究 報 告 書

「生体レオロジー特性のセンシングおよび情報処理技術の確立とその医療応用」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成26年10月～平成30年3月

研 究 者: 小林 洋

1. 研究のねらい

人間の健康状態の情報を定量的に取得し、それに基づいて健康の維持をサポートする情報技術に対する関心が高まっている。しかしながら、“硬さ、柔らかさ”と表現される人間の機械的な性質に関しては、十分に理解されていない。これは、医療行為や日常の健康状態の把握において、「触診(患部に手で触り、力と変形を確認することにより、患者の状況を診断すること)」が基本的な方法であり、重要な情報源であることと対照的である。このような状況の理由として、生体レオロジー特性(広義の“硬さ”特性:ある物質に与えられた力と変形のダイナミクスに関する学問)に関するメカニズムの理解・定式化が十分なされておらず、その情報取得方法、定量化・定式化手法、情報処理手法の開発が進んでいないことが挙げられる。

研究者は、臓器や筋肉を基礎物性測定装置で計測する実験を通じて、生体材料は、特殊な特性を有していることを明らかにし、それらを生体レオロジー特性とし、モデル化する研究を実施している。人間の臓器や筋肉のレオロジー特性を、3つの指標(硬軟度、流動度、線維度)を使うことで、精度や信頼性が高く表現するモデルである。これらの研究から、生体レオロジー特性を、健康状態の情報基盤として利用することを目指し、生体レオロジー特性の更なる解明と、その特殊な特性やモデルを考慮した知的情報処理技術の確立することを狙いとした。

具体的には、人間のレオロジー特性測定のためのコア技術である「A:生体レオロジー特性のモデリング」、「B:生体レオロジー特性の情報処理技術」、「C:ロボット技術を応用した人間を対象とするレオロジー特性のセンシングシステム」、を研究する。生体レオロジー特性の測定においては、能動的に力と変形の情報を取得する必要があるため、ロボット技術を活用してセンシングシステムの開発を進める。これらの研究を通じて、様々なアプリケーションで利用可能で、生体レオロジー特性の情報処理技術を確立することを目指して研究を進めた。センシングデバイスの開発にあたっては、アプリケーションとして、触診を用いて健康状態を把握しているケースにおける支援システムやセルフメディケーションへの応用を想定して研究を行った。

2. 研究成果

(1)概要

人間のレオロジー特性測定のためのコア技術である「A:生体レオロジー特性のモデリング」、「B:生体レオロジー特性の情報処理技術」、「C:ロボット技術を応用した人間を対象とするレオロジー特性のセンシングシステムの開発」の研究を実施した。さらに、それらの技術を統合することで、人間を対象とする生体レオロジー特性の情報処理手法として評価した。

「A:生体レオロジー特性のモデリング」では、まず試験片と試験装置を用いて研究を進めた。対象とする生体組織の試験片を、非均一な臓器(筋肉)まで広げ、それらのモデル式の構築、ならびに、健康状態を把握するための指標としての検証を行った。次に、開発したセンシングシステムを用いて、被験者の筋を測定し、提案したモデル特有の特徴を得られることを確認した。「B:生体レオロジー特性の情報処理技術」では、得られる力と変形の情報から、生体レオロジー特性の指標を同定する情報処理技術を開発した。さらに、試験片を対象とするデータにおいて、得られた指標から、組織毎の分類・判別をする手法に関する研究を実施した。また、センシングシステムの中に組み込むためのデータ取得のプロトコルや情報処理技術の開発を実施した。「C:ロボット技術を応用した人間を対象とするレオロジー特性

のセンシングシステムの開発」においては、今後の社会実装が迅速におこなえることが可能なプロトタイプ開発した。

生体レオロジー特性という新しいコンセプトを提示し、科学的な妥当性を示しながら、人を対象として情報を集めることを可能とする基盤技術の構築やセンシングシステムの開発という事項を達成した。

(2) 詳細

研究テーマ A「生体レオロジー特性のモデリング」

生体レオロジー特性のモデルに関する研究を実施した。臓器や筋肉を基礎物性測定装置で計測する実験を通じて、生体軟組織は、特殊な粘弾性特性ならびに非線形性を有していることを明らかにし、それらの物理方程式・モデル式を新たに提案している。具体的には、分数次微分方程式ならびに指数非線形方程式を用いてモデル化することにより、再現性や信頼性の高いデータとして、生体レオロジー特性の物性値を決定できるモデルである。ここで物性値とは、各組織のレオロジー特性を表す指標であり、硬軟度・線維度（非線形性の強さ）・流動度（粘弾性の程度および微分の次数）の3つの値の組み合わせからなる。

単一組織で構成された均質な臓器（肝臓の組織）と複数組織で構成される非均一な臓器（各種乳房を構成する組織、脂肪を含む筋肉など）の違いを表現するためのモデルの構築、ならびに、各々の組織におけるモデルの物性値を取得した。具体的には、食品のレオロジー特性を測定するのに用いられるレオメータという基礎物性測定装置でクリープ試験（ある一定の力をかけた際の変形の時間変化を測定する試験）や、周波数応答（様々な周波数の正弦波の入力を加えた際の応答を測定する試験）などの測定を行った。試験片としては、均一な組織、複数組織で構成される非均一な臓器の組織に関するデータ収集、それらのモデル化、および、パラメータ解析を実施した。これらの結果を踏まえ、センシングシステムを用いた被験者での計測を行い、上記のモデルと整合性のあるデータが得られることを確認した。

- ・本研究の成果として、得られたデータやモデル（分数次微分方程式）と、組織の持つフラクタル構造の関係性が理論的に示された。具体的には、生体レオロジー特性のパラメータである流動度（微分次数）から、組織構造を同定できることに大きな特徴がある。

モデル：

$$G \frac{d^\alpha}{dt^\alpha} \exp(G_n x) = f$$

➤ 硬軟度 G

➤ 線維度 G_n

✓ 反力の上昇の度合い

➤ 流動度 α

✓ 時間的な変化の度合い

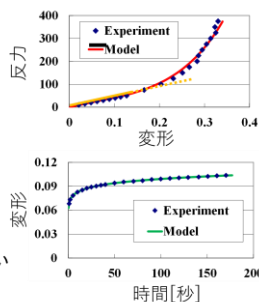


図1：生体レオロジー特性のモデル

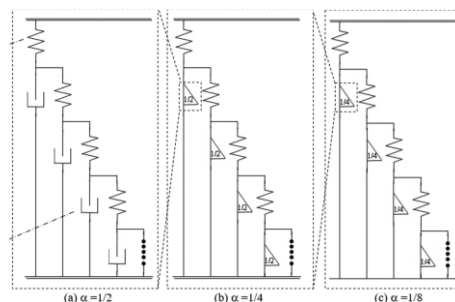


図2：組織のフラクタル構造

生体レオロジー特性を測定することにより、組織の構造を理解することが出来ることを示唆する結果であり、組織構造に関する新たな科学的発見につながる可能性を有する。また、下記の筋肉内の脂肪組織を一例として、組織の状態の判別においても有用であり、その応用的価値も高い。

- ・筋肉組織（筋肉のみの組織、筋肉と脂肪が分離している組織、筋肉と脂肪が混合している組織）を対象とし、実験装置を用いた研究を行った結果、繊維組織と脂肪組織が混在する筋肉への力を正弦波状に周期的に変化させた時の変形のパターンが、組織内に存在す

る脂肪構造に応じて変化するという事象を新たに発見した。具体的には、筋肉内脂肪量が多いほど、力から変形への位相遅れが大きくなる。これらのデータに合うモデル式および指標を新たに提案した。これらの結果から、生体レオロジー特性を測定することで、ミクロレベルでの繊維と脂肪の空間的構造の関係空間的構造を測定することが可能であることが示唆された。これらは、細胞内脂肪、細胞外脂肪の判別やその程度の判断するためのデータとして利用でき、筋肉の状態の把握に有用である。

- ・情報処理技術を組み込んだセンシングデバイスを用い、被験者を対象としたパイロットテストを実施し、上記で構築したモデルを評価した。少ない被験者数ではあるものの、上記で策定されたモデルと同様の傾向を持つデータが得られ、人を対象とした測定においても、本研究のモデルが有用であるとの結果を得た。

研究テーマ B 「生体レオロジー特性の情報処理技術」

レオメータやセンシングシステムを用いて、取得される力と変形の時系列データから、生体レオロジー特性を同定する情報処理技術の研究を行った。同定されたモデル式のパラメータが、各組織や部位のレオロジー特性を表す指標となる。

- ・生体レオロジー特性のモデルを規範とした、パラメータ同定の方法の開発を行った。モデルの性質を考慮すると、信号はスケールフリー性や非線形性を持つため、信号のべき乗則や指数則を利用して、ロバストかつ一意性の高い手法の開発を実現した。さらに、脂肪の空間的構造に関しても同様に、それらを表すモデル式を同定するための情報処理技術に関して研究を進め、ロバストなパラメータ同定を実現した。

・レオメータで取得した組織毎のパラメータから、組織を分類・判別する手法に関する研究を実施した。組織毎のレオロジー特性の指標であるパラメータのデータを入力とすることで、基礎的な手法(k-means法など)を用いて、組織毎の分類・判別が可能であることを確認した。これは、生体レオロジー特性のモデルの利用により、組織毎のパラメータの差異が明確にできることを表している。

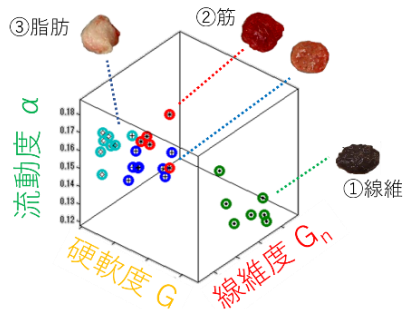


図4: 組織の判別

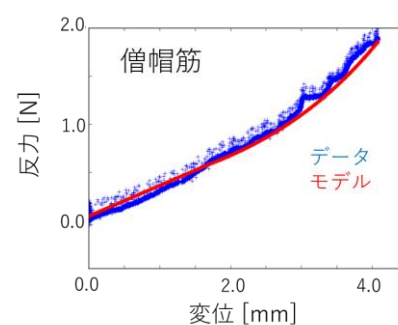


図5: 被験者で取得したデータの情報処理

- ・被験者を対象とした試験により、上記の信号処理手法が有用であることというデータを取得した。被験者を対象としたパイロットテストを実施し、情報処理技術を実装したセンシングデバイスで得られたデータから生体レオロジー特性のパラメータを同定する方法を決め、実測した結果を評価した。少ない被験者数ではあるものの、提案する情報処理技術が有用であることを実証した。

研究テーマC「生体レオロジー特性のセンシングシステム」

プロジェクト終了後に、迅速にセンシングシステムの実用化することを前提とし、低コスト・小型・利用の簡便さ・高安全性等の項目を考慮して研究開発を進め、被験者での測定に耐えるシステムのハードウェア・ソフトウェアを開発した。手で持って利用するシステムであり、先端にアクチュエータと力センサを有する押込み部がある。使用者が、測定箇所システムを押し当て、測定を開始すると、押込み部が自動で動き、生体レオロジー特性の同定に必要な変位と反力のデータを取得する。

- ・被験者を対象とした試験により、開発したセンシングシステムが有用であることを実証した。具体的には、センシングデバイスで得られたデータから生体レオロジー特性のパラメータを同定することで、力センサの精度やアクチュエータの位置決め精度が十分であることを確認した。
- ・ユーザーインターフェースの改善やモデルの考慮したプロトコルの策定により、一つの箇所での測定に必要な時間は、1分程度である。
- ・これまでレオメータを利用して、実験室環境のみでしか測定ができなかった生体レオロジー特性を、被験者を対象として、簡便かつ短時間に測定することを達成した。

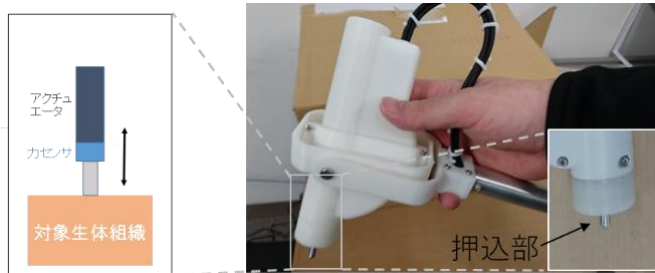


図5: 開発したセンシングデバイス



図6: 使用イメージ

3. 今後の展開

医療機器などを対象とした場合、現在、触診やエラストグラフィが対象とされている手技に関して、本研究によって、精度向上や測定可能範囲の拡大に繋がっていく。また、セルフメディケーションを対象とした場合、筋肉の状態診断による予防医学の発展などに繋がっていく。筋肉の状態は身体機能に限定して考えられることが多かったが、近年、筋骨格系の代謝が全身の代謝調整とカップリングしていることが着目されている。筋骨格は一種の内分泌器官であり、筋肉の状態変化により、病気の抑制、免疫機能を亢進させるという報告がなされている。これらの研究と、本研究で示すような、生体レオロジー特性の情報を組み合わせることにより、広くヘルスケアに貢献する知見となり、多くの社会課題の解決(医療費削減、健康寿命の増進)に繋がっていくことを今後の展望とする。

さらに、これらのシステム開発においては、システムが単独で稼働するのではなく、「豊富な経験を有する専門家」と「定量化が得意な支援システム」の能力・知能を調和させ、一体となって支援するシステムの開発を目指す。このようなシステムを社会で稼働させていくなかで、専門家のノウハウの知的処理の原理を解明して、システムが知的に専門家の手技をアシストすることで、ヘルスケアの質を向上させることを将来展望として考えている。

さががけの支援を受け、研究環境が充実し、社会実装への準備が整ってきている。今後は、応用研究やアプリケーション展開を牽引していく中で、社会実装を行うからこそ得られるデータを取得することで、基礎研究としても発展に導きたい。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

- ・本さがけ研究の大きな成果は、生体レオロジー特性という新しい考え方や指針を提案し、人の筋の状態を把握するシステムとしての有効性を世界に先駆けて見出したことである。
- ・本研究課題では、「汎用的に用いられる生体レオロジーモデルを定式化」、「それらの指標を取得し、分析するための知的情報処理手法」、「人を対象とするセンシングデバイス」という研究項目を実施した。これらの統合によって、人を対象として情報を集めることを可能とする基盤技術やセンシングシステムの有効性が実証された。これらは、新しいサービスの創出に寄与する基盤技術であり、この点において、当初の目的は達成されている。
- ・生体レオロジー特性のモデル式・理論・情報処理技術は、物理学のトップジャーナルに掲載されており、自然科学やサイエンスとしての研究成果として認められた。さがけのプロジェクトにおいては、その成果を、センシングデバイスへの実装を中心とし、エンジニアリングやアプリケーションへ展開している。一つのプロジェクト内で、基礎研究から応用研究までを地続きにバランス良く行えた。応用研究に繋げることにフォーカスした基礎研究や基盤技術の構築が、社会実装の迅速化に繋がる一例を示した。
- ・本さがけ研究の内容が認知され、国内学会及び国際学会の招待講演が増え、研究者として注目されるようになっただけでなく、企業からの意見交換などの機会も増えた。これらの機会から、研究や技術の社会実装への道筋が多様になったのみならず、基盤研究から応用研究までを繋いでいく学際的研究を実践する研究者としての成長につながった。
- ・開発したセンシングシステムは実フィールドでの使用を念頭において設計していたが、プロジェクト中に、研究機関を異動したこともあり、実フィールドにおける人を対象とした測定での評価が実施できなかった。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った。)

(研究総括)

筋肉など人の体の部位の硬さや柔らかさは、人体の生体レオロジー特性と呼ばれ、その測定は医療やヘルスケア、スポーツ科学など幅広い応用が期待される。本研究は、レオロジー特性測定のコア技術として、数理モデルの構築、測定データからの知的情報処理技術の研究、さらにそれらを組み合わせたセンシングシステムの開発を基礎研究から応用技術まで一貫して行ったものである。その成果や手法は、独創性および応用可能性の両面から高く評価される。モデルと理論の構築、知的情報処理技術の開発、センシングデバイスのプロトタイプ構築を同時に進めて、企業や関連分野の研究者へ大きな影響を与えた。成果は、物理学のトップジャーナルや工学の国際会議などで高い評価を得ており、文部科学大臣表彰を始め受賞や招待講演を行っており、この分野を立ち上げるリーダー的存在となっている。この技術は、医療分野やヘルスケア分野、スポーツ科学以外にも、食品の非破壊の品質検査など農林水産関連の分野への応用も想定され、大きな技術分野として成長する可能性がある。多くの異分野の研究者を巻き込んで、日本初の新しい研究分野を確立してほしい。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表, および, 査読付きフルペーパー

1. Yo Kobayashi, Mariko Tsukune, Tomoyuki Miyashita, and Masakatsu G. Fujie, "Simple empirical model for identifying rheological properties of soft biological tissues", PHYSICAL REVIEW E, 95, 022418, 2017
2. Yuma Tetsu, Kento Yamagishi, Akira Kato, Yuya Matsumoto, Mariko Tsukune, Yo Kobayashi, Masakatsu G. Fujie, Shinji Takeoka, Toshinori Fujie, "An ultrathin epidermal strain sensor based on an elastomer nanosheet with an inkjet-printed conductive polymer", Applied Physics Express 10, 087201, 2017
3. Akira Kato, Yuya Matsumoto, Yo Kobayashi, Masakatsu G Fujie, Shigeki Sugano, "Joint angle estimation using the distribution of the muscle bulge on the forearm skin surface of an upper limb amputee", IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics, pp.001490-001495, 2016
4. Naomi Okamura, Yo Kobayashi, Shigeki Sugano, Masakatsu G Fujie, "Change detection technique for muscle tone during static stretching by continuous muscle viscoelasticity monitoring using wearable indentation tester", International Conference on Rehabilitation Robotics, pp.320-325, 2017
5. Akira Kato, Yuya Matsumoto, Yo Kobayashi, Shigeki Sugano, Masakatsu G Fujie, "Wrist joint angle estimation by means of muscle bulge based on deformation of the forearm skin surface", World Automation Congress, pp.1-6, 2016

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 3件

1.

発 明 者: 小林 洋, 築根 まり子, 藤江 正克

発明の名称: 生体軟組織のレオロジー特性の物性値検出システム、物性値演算装置及びそのプログラム

出 願 人: 早稲田大学

出 願 日: 2015/5/18

出 願 番 号: 特願 2015-101195

2.

発 明 者: 小林 洋, 築根 まり子, 岡村 尚美, 藤江 正克

発明の名称: 組織内脂肪検出システム、組織内脂肪測定装置、及びプログラム

出 願 人: 早稲田大学

出 願 日: 2016/7/5

出 願 番 号: 特願 2016-120395

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. 日本コンピュータ外科学会 2017 年度 論文賞(医学賞)(2017 年 10 月)
2. ROBIO2016 Finalist of T.J. Tarn Best Paper in Robotic Award(2016 年 11 月)
3. 平成 27 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞 (2015 年 4 月)
4. 2014 年度 日本機械学会 奨励賞(研究) (2015 年 3 月)