

# Development of a reagent-less optical system for analyzing urinary components

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/00059722">http://hdl.handle.net/2297/00059722</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



# 学位論文要旨

光学式試薬レス尿成分分析システムの開発研究

Development of a reagent-less optical system for  
analyzing urinary components

金沢大学大学院自然科学研究科

機械科学専攻

鈴木郁斗

Daily monitoring of urine components is effective for prevention of life-style related diseases. Many researchers reported analyses of urine components using near-infrared spectroscopy, however these have not been implemented. In this study, aiming for realizing a practical measurement system of urine multiple components, *i.e.*, glucose, urea, sodium (Na), and creatinine, reduction of number of wavelengths for analysis was attempted. Also attempted estimation of urea-to-creatinine ratio (UCR) and Na-to-creatinine ratio (NCR) which are well known as useful indices for daily protein and salt intakes.

Glucose added urine samples were prepared by adding appropriate amount of glucose powder to urine obtained from 10 healthy adults. Multi-linear regression analyses were carried out using less than ten wavelengths which were selected from commercially available NIR LEDs (1400-2300 nm) in wavelength range of FT-IR spectrometer. As a result, using only 4 to 5 wavelengths, high accuracies were obtained in concentration estimation of urea, Na, and creatinine (correlation coefficient:  $\gamma > 0.98$ ), and in UCR and NCR prediction ( $\gamma = 0.90$ ).

The same experiments were carried out using urine samples obtained from approximately 40 diabetic patients. From the results obtained, it was confirmed that the accuracies in estimating UCR and NCR were decreased, however, high accuracies were still kept in urea and Na concentration estimation ( $\gamma > 0.97$ ), indicating a possibility of realization of LED-based simple optical system for urine component monitoring.

生活習慣病予防には日常的な健康管理が重要で、非侵襲的かつ繰り返し生体情報を取得する必要がある。生活習慣病等の診断は一般的に血液検査により行われるが、尿成分もまた腎や尿路系疾患や摂食状態に関する有用な情報を与え得る。また、近赤外分光法を用いた尿成分計測に関する報告は多数あるが、使用する波長数が数百程度である等、実用化を目指した例はない。そこでトイレ空間における尿成分計測に着目し、使用に伴う煩わしさがなく簡便なシステムとして、一桁程度の波長数の LED 光源を使用した尿成分分析システムの開発を最終目標とした。なお、対象の尿中成分は糖尿病早期発見に有用なグルコース、たんぱく摂取量の指標である尿素、塩分摂取量の指標であるナトリウム、尿中成分の総排出量推定に有用なクレアチニンの 4 成分とした。また、従来、1 日のたんぱく摂取量や塩分摂取量は 24 時間畜尿を用いて推定されていたが、随時尿中の尿素クレアチニン比 (UCR) およびナトリウムクレアチニン比によってそれを推定可能という報告があるため、UCR と NCR の算出も行なう。計測サンプルとして、①各成分の単一成分水溶液、②複数の健常成人から採取した尿にグルコースを添加したグルコース添加尿、③糖尿病患者尿を対象に濃度予測実験および解析を行なった。

第 1 章では、本論文の背景について述べた後、尿成分計測の意義や尿成分の従来計測法との差異を述べることで、本研究の目的を明確にした。

第 2 章では主に近赤外分光法の原理や定量分析、統計手法について述べ、食品や宇宙、医学など幅広い分野で報告されている赤外光を用いた成分分析に関する既往研究とその課題について述べた。

第 3 章では、グルコース、尿素、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、クレアチニンの単一成分水溶液を作成し感度・ピーク波長の確認を行なった。それぞれの単一成分水溶液を作成し、FT-IR 分光器によりスペクトルを得ることにより、溶質の吸収波長やその量を示す差分吸光度を算出した。なお、ナトリウムに関しては、塩化ナトリウムと水酸化ナトリウムのスペクトルを比較することで、その感度・ピーク波長を確認した。結果としてグルコース、尿素、クレアチニンに関しては官能基に応じた吸光波長を確認した。また可視光領域では生じえない水の吸光現象の影響により、差分吸光度が負の値を示す、陰性吸光度をすべてのスペクトル波形において確認した。一方、イオンは分子を持たず、本来近赤外光を吸収しない。しかし塩化ナトリウムおよび水酸化ナトリウムのスペクトル波形において、確認された感度・ピーク波長はイオンと水分子との相互作用による OH 基の変化に基づくものと考えられた。

第 4 章では、実用的な計測システム構築のため解析に使用する波長数の削減を行なった。糖尿病患者尿を想定した 10 名分のグルコース添加尿を実験サンプルとし、サンプル中の各成分の実測濃度は外部の臨床検査機関にて測定し、予測濃度は PLS 分析および重回帰分析により求めた。使用波長は FT-IR 分光器の測定範囲である 750-2500 nm を全て使用した全波長および、また全波長の中から購入可能な LED の 10 波長分のデータ

を抽出し、総当たりによる 1023 通りの組み合わせを用いた。総当たり解析においては、誤差の大きさを表す予測標準誤差 SEP を基準に最適な波長組み合わせを選定した。全波長解析との比較により総当たり解析では、特に尿素、ナトリウム、クレアチニンにおいて一桁台の波長を用いて非常に高い精度（相関係数  $\gamma > 0.98$ ）で予測可能であることが示された。また、たんぱく摂取量の指標である尿素クレアチニン比（UCR）およびナトリウムクレアチニン比（NCR）においても高い予測精度（ $\gamma > 0.90$ ）を確認した。

第 5 章では、約 40 名の糖尿病患者尿を被検サンプルとして、尿中成分の濃度推定を行なった。結果として、クレアチニンの予測精度低下等の影響により UCR や NCR の予測精度については改善が必要であった。しかし尿素やナトリウムの濃度予測精度は、わずか 5-6 波長程度を用いることで  $\gamma > 0.97$  と高い予測精度を示し、市販 LED を光源とした簡易システムの構築可能性が示された。

第 6 章では、実用的な LED システム構築ための予備実験を行なった。糖尿病患者尿をサンプルとして分光器で得られた透過光強度データにガウス関数を乗じることで、LED の発光特性である「ピーク波長を中心としたブロード状の発光強度」を模擬した透過光強度データを得た。模擬データを用いた解析によって、今後、入射光強度や光路長の検討などによる予測精度の向上は必要であるが、LED 光源使用時における予測可能性が示され、LED システム構築の足掛かりとなる結果を得た。

第 7 章では、近赤外マルチチップ LED の試作を行い、光源、受光器、それらの駆動用のドライバなどについて述べた。

本研究において、近赤外光領域の一桁程度の波長数を用いれば、随時尿中の尿素やナトリウムといった成分を高精度予測可能であることが明らかになった。これは厚生労働省が推進する生活習慣病の一次予防だけでなく、食事の摂取制限のある有病者などの栄養管理に大きく貢献する可能性がある。また、LED を使用したシステムの構築の可能性も示唆された。

## 学位論文審査報告書（甲）

### 1. 学位論文題目

光学式試薬レス尿成分分析システムの開発研究

2. 論文提出者 (1) 所属 機械科学専攻

(2) 氏名 鈴木郁斗

### 3. 審査結果の要旨 (600～650字)

令和2年2月5日に第1回学位論文審査委員会を開催し、提出された学位論文及び関係資料について詳細に検討した。同日行われた口頭発表後、第2回学位論文審査委員会を開催し、慎重に協議した結果、以下の通り判定した。

本論文は生活習慣病の予防、延いては国民医療費の削減を念頭に実施された「簡易光学式尿成分分析システム開発」に関するもので、以下のような新たな知見を得ている。すなわち、従来研究では学術的な「原理確認レベル」であった近赤外分光法による尿成分分析に対して、実用化の最大の課題であった「使用波長数の削減」に取り組んだ。その結果、尿中のグルコース、尿素、クレアチニン、NaClの濃度を高精度（実測濃度と予測濃度との相関係数： $\gamma > 0.9$ ）で予測可能な一桁台の波長組合せを見出している。その際、溶質濃度の増加に伴い透過光強度が増加する「陰性吸光度」を示す波長を用いることで、予測精度が向上するという新知見を得ている。

また得られた予測濃度から1日の塩分及びタンパク質の摂取量の指標となるNaCl・クレアチニン比及び尿素・クレアチニン比をそれぞれ算出したところ、実測濃度を用いて得た値との相関係数がそれぞれ0.9以上であり、近年臨床現場で普及している「臨床現場即時検査」への適用の可能性を示している。

以上のように本研究は、簡易光学式尿成分分析システムを具現化するための使用波長数に関する学術的・技術的課題を解決しており、今後のヘルスケア研究分野に多大な寄与が期待できる。よって、本論文は博士（工学）に値するものと判定する。

4. 審査結果 (1) 判定 (いずれかに○印) 合格 ・ 不合格

(2) 授与学位 博士(工学)