

平成27年度 技術交流助成成果報告 (海外研修)

京都大学大学院 医学研究科 感覚運動系外科学

助教 宇治 彰人



研修先名称 Doheny Eye Institute

University of California - Los Angeles

研修地 ロサンゼルス (アメリカ合衆国)

期間 平成28年4月18日～平成29年3月13日

1) 研修中に実施した研究テーマ

① 光干渉断層計を用いた高解像度3次元網膜血流イメージング法の開発

光干渉断層計は深さ方向の分解能は $6\mu\text{m}$ と高いが、横方向分解能は $10-20\mu\text{m}$ と低い。これは角膜や水晶体を含めた眼球光学系全体の収差の影響によるものである。網膜血管像を非侵襲的に得る OCT angiography (OCTA) もまたこの収差の影響を受けるために高い面分解能での網膜血管の3次元画像化は、補償光学 (Adaptive Optics; AO) を搭載しない限り困難である。また、AO を搭載しても光走査によるノイズの問題は解決されない。一方で、AO を搭載しなくともノイズと血管像の不連続性の改善だけでも理論的には、網膜血管の高解像度化は可能である。そこで、研究代表者は同一被検者の同一個所において撮影された複数の OCTA 画像が、互いに異なる decorrelation signal loss を有し、また異なる背景ノイズを持つことに着目し、複数の3次元データセットを一つのデータに加算平均することで血管の連続性を改善し、背景ノイズの抑制に成功した。検討には健常ボランティア 21 人 21 眼と網膜硝子体疾患患者 21 人 21 眼を市販 OCTA (Cirrus5000 AnigoPlex; カールツァイス社) を用いて撮影し、線形および非線形レジストレーションを行うことで正確な加算平均を実現した。OCTA データに対するレジストレーション方法の調整に関する検討では、OCTA 画像に含まれるアーチファクトとしての画像のひずみが、主にラスタスキャンに由来するもの

であることから、画像データを 9 つの区間に分けて行うことで成功率と精度の向上を達成することができた。加算平均前後における画質の評価を定性、定量的に行い、処理後に優位に画質が向上することを示した。また、加算平均後は、加算平均前と比較して有意に血管密度やフラクタル次元が変化することを示した。

②脈絡膜毛細血管板の描出

網膜は網膜血流と脈絡膜血流の 2 種類の血管系を持ち、光情報を神経信号に変換する視細胞は網膜外層に位置するため、網膜にありながらその栄養は脈絡膜血管より受ける。そのため、視細胞を栄養する血管系の評価には脈絡膜血管、特に視細胞を直接裏打ちする脈絡膜毛細血管板の評価が必須であるが、従来の検査機器では光深達度が悪いことと、毛細血管板を描出するだけの面分解能がないことが問題となり、蛍光眼底造影を用いてマクロなイメージングをする以外には網膜疾患やその治療後の視細胞の循環評価は従来不可能であった。しかしながら、眼球内の血管系を制御する抗 VEGF (vascular endothelial growth factor) 製剤の眼球内注射といった分子標的治療が一般的になり、iPS 細胞を用いた網膜 (部分) 移植が新しい治療方法として有望視される現状を鑑みれば、詳細な脈絡膜毛細血管板像の描出は有用であると期待される。研究代表者は、脈絡膜毛細血管板に対しても①で用いた加算平均を適用することで、従来不可能であった生体眼における脈絡膜毛細血管板のメッシュワーク構造の可視化に成功した。脈絡膜毛細血管板はメッシュワーク構造を有するため、網膜血管のようなレジストレーションに必要な適当なランドマークの検出が不可能であるが、表層網膜血管のレジストレーション情報を移植することで達成した。

③OCTA を用いた血流動態の評価

OCTA の連続撮影とレジストレーションにより“微小循環”動態”についても評価が可能である。速度の計測は不可能であるが、連続するフレームから、血流の変動を画像化、定量化する。具体的には、血管領域における輝度を、平均値、標準偏差、変動係数で投影することで網膜血管上にカラー表示あるいは定量化することが可能である。

④OCT におけるピクセルアスペクト比が網膜厚測定に与える影響に関する検討

網膜厚、脈絡膜厚測定は眼底疾患の重症度の判定や診断、治療効果判定に重要なパラメータである。従来の測定方法が OCT の表示方法によっては大きな誤差を生じることをシミュレーションおよび患者の OCT データを用いて証明した。

⑤地図状萎縮に対する幹細胞治療における病変進行速度の定量

黄斑部に広がる地図状萎縮 (geographic atrophy; GA) は進行性の難治性疾患で

ある。黄斑部から遠心性に広がるため、従来の面積を用いた評価は、病変が大きいほど、また、同一 GA でも中心から遠い部位ほど数学的に大きく見積もられるため、正確な進行速度の評価が困難である。GA に対する幹細胞治療の治験において、幹細胞を網膜下注射した部位がその他の部位と比較して進行が有意に抑制されているか否かを評価するために、面積以外に中心窩からの距離を用いた評価方法を提案し、肝細胞治療の有効性を証明した。

研修期間中の研究成果

①光干渉断層計を用いた高解像度 3 次元網膜血流イメージング法の開発

論文投稿（査読）中である。

②脈絡膜毛細血管板の描出

論文投稿（査読）中である。画像処理法の一部は Doheny Eye Institute より特許申請中である。

③OCTA を用いた血流動態の評価

論文作成中である。

④OCT におけるピクセルアスペクト比が網膜厚測定に与える影響に関する検討

下記論文として発表済みである。

Uji A, Abdelfattah NS, Boyer DS, Balasubramanian S, Lei J, Sadda SR. Variability of Retinal Thickness Measurements in Tilted or Stretched Optical Coherence Tomography Images. Transl Vis Sci Technol. 2017 in Press.

⑤地図状萎縮に対する幹細胞治療における病変進行速度の定量

論文作成中である。2017 年度 The association for research in vision and ophthalmology にて共著として学会発表。

その他（今後も継続した研究計画等がありましたらお書き下さい。）

①、②の研究については、ハードウェアの大きな変更なしで、OCTA の画質を飛躍的に向上させるため、今後、市販 OCTA 機器への導入が見込まれる。すでに国内 OCT メーカーと共同で開発を行い、プロトタイプ機での撮影を京都大学病院において開始している。正常被験者に加えて、生活習慣病、緑内障、網膜静脈閉塞症、黄斑変性症などの眼底疾患における撮影、解析を行う予定である。また、AO の OCT への搭載を行い (AO-OCT)、開発した高画質 OCTA 技術の導入を予定している。



最後のミーティング終了時に Dr.Sadda とともに撮影。修了証書をいただいた。



Dr. Sadda 宅にて research fellow のためのパーティを開催。世界中から眼底イメージングに関する研究を学びに来ている。