

令和元年6月17日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01347

研究課題名（和文）深部卵巣の機能評価のための2光束ドップラー光干渉断層画像化法の開発

研究課題名（英文）Development of dual beam Doppler optical coherence tomography for analysis of deep ovary function

研究代表者

渡部 裕輝（watanabe, yuuki）

山形大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号：00333328

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：微小穴にロッドレンズを挿入し深部にある卵巣組織測定を行うためのドップラー光干渉断層画像化法(OCT)について検討した。卵巣内の卵母細胞におけるOCT信号の僅かな時間変化をコントラストよく可視化するには、スプリットスペクトル法が有効であった。この方法は干渉信号を複数個に分割し、その後の全てのデータにフーリエ変換を実行するため計算に時間がかかるが、GPUを用いたソフトウェアを開発することで、リアルタイム表示を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細長いロッドレンズをプローブとするOCTシステムにおいても生体計測が可能であることから、微小穴にロッドレンズを挿入し深部にある組織の計測が十分可能であるといえる。卵巣内の卵母細胞におけるOCT信号の僅かな時間変化は、卵母細胞を識別するのに有効な指標であることから、この変化を抽出するには、これまで使用していた方法に比べスプリットスペクトル法が有効であった。計算量が多くなってしまうので、GPUとの組み合わせが不可欠な手法であるといえる。

研究成果の概要（英文）：We examined the Doppler optical coherence tomography (OCT) method for measuring the deep ovary tissue by inserting a rod lens into the minute hole. The split spectrum method was effective to visualize small temporal changes of OCT signal in oocytes in the ovary with good contrast. In this method, the interference signal is divided into a plurality of parts, and it takes time to calculate to execute Fourier transform on all the data after that, but real-time display is realized by developing software using GPU.

研究分野：光工学

キーワード：OCT GPU 卵巣機能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

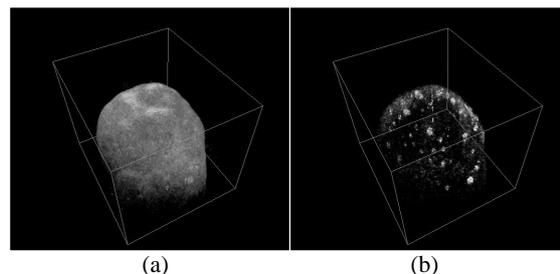
1. 研究開始当初の背景

光干渉断層画像化法(Optical Coherence Tomography: OCT)は、生体組織をよく透過する近赤外線の利用し、光干渉計の原理に基づいて、非侵襲下に組織の精密断層像を得ることができる最先端の医療撮影技術である。1990年に山形大学丹野教授らが特許を出願し、翌年に米国MITから初の論文発表後、わずか5年で眼科領域にて実用化され、その後世界中の眼科領域に急速に普及した。現在、眼科以外の新たな領域として血流の血管内イメージング、歯科応用などの研究開発が盛んになってきている。OCTは、超音波エコー装置の“光版”と見なすことができる。生体において比較的吸収や散乱が少ない近赤外光を照射すると、生体の内部構造に対応した3次元屈折率分布により、深さ方向にいたるところで反射・散乱光が発生する。光軸方向に参照ミラーの機械的走査により、表面から深さ1~2mmの範囲を10 μ m程度の精度で深さ方向強度分布として計測し、横方向にプローブ光を走査をすることによって2次元断層画像が得られる。

近年、参照ミラーの走査を必要としないフーリエドメイン(FD) OCTは、従来のOCT(タイムドメインOCT)に比べ、高速かつ高感度であることから、研究開発が活発になり、国内外の企業で製品化されている。計測技術の進歩により、短時間でのデータ取得が可能となり、画像のブレや被験者の負担は、大きく軽減された。しかし断層画像を得るには、取得データにフーリエ変換といった負荷の多い信号処理を行う必要があり、これらに多くの時間を要する。診断技術として、断層画像をリアルタイムに表示することは重要であり、今後は、より高速な計測技術の開発と共にその速度に見合ったソフトウェアの開発も必要である。

申請者らは、安価で並列処理が実現できるGPU(Graphics Processing Unit)によるOCT用のソフトウェア開発し、世界で初めて論文として発表した(JBO 14, 6(2009))。さらに現在は、新たなOCT応用として卵巣機能評価システムの開発(挑戦的萌芽研究・H23-24)を進めている。哺乳動物の卵巣には発達段階の異なる卵胞および卵母細胞が多数存在している。卵巣内の卵胞数は胎児期に最も多く個体の成長に伴って減少することから、卵胞の数は卵巣機能評価の重要な指標となる。現在、卵胞の解析は超音波画像診断により行われているが、超音波での空間分解能では100 μ m以下の前胞状卵胞の観察は不可能である。これまで、卵巣に存在する卵胞を全て観察することは、組織学的に連続切片を観察する以外に方法は無かった。

その後、基盤研究 C(H25-27)の助成のもとに開発した波長 840nm 帯 OCT で測定した 20.5 日のマウス卵巣の 3 次元画像を示す(図 1(a))。画像化領域は 2.2 mm(x) × 2.2 mm(y) × 1.0 mm(z) である。これらの測定を通して周辺組織に比べ卵胞近辺では OCT 信号強度が時間的に変化していることを新たに発見し、ドップラー-OCT 技術により卵母細胞のみが明瞭に画像化でき、大きさ約 50 μ m の一次卵胞の存在を確認することができた(図 1(b))。



(a) (b)
図1 マウス卵巣の3D-OCT
(a)構造画像 (b)卵母細胞抽出画像

これらの結果は、卵巣を摘出後、測定したもので、通常の OCT プローブでは生体深部にある卵巣への適応はできない。そのため、深部測定用の新たなプローブの開発が必要であった。

2. 研究の目的

そこで本研究では、微小穴からの深部組織測定を可能とするロッドレンズ(直径 0.5mm, 長さ 122mm)を用いた光干渉計を構築し、これまでの方式による測定画像と比較し、評価を行う。さらに卵母細胞の僅かな動きを定量的に評価するため、2 光束プローブのハードウェアや信号処理のソフトウェアの両面から開発し、最終的には、卵巣や卵母細胞といった領域をリアルタイム表示を実現する GPU を用いたソフトウェアを開発する。

3. 研究の方法

細長いロッドレンズを用いた OCT システムを構築し、基礎特性を評価後、生体計測が可能かどうか評価する。卵母細胞の僅かな動きによる OCT 信号を抽出する方法を検討し、その後 GPU プログラムに実装し、リアルタイム表示システムを開発する。

4. 研究成果

(1) OCT システムの開発

両アームに GRIN レンズ(直径 0.5mm, レンズ長 120.8mm)を配置した実験系の概略を図 2 に示す. 使用した光源は SLD(Super Luminescent Diode)で, ラインカメラは 1024 画素, ラインレート 90kHz である. GRIN レンズは直径 0.75mm のステンレスパイプの中に固定されている.

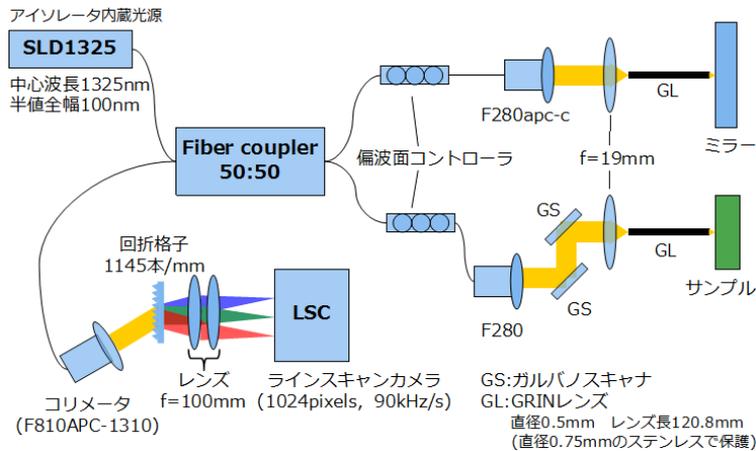


図 2 GRIN レンズ OCT の実験系

(2) システムの評価

サンプルに設置したテストターゲットを撮像し, 取得した画像のラインプロファイルから走査範囲を算出した. 次にサンプルミラーを設置し画像を取得した(図 3). 取得した画像からレンズの視野 FAST 方向 $357\mu\text{m}$, SLOW 方向 $354\mu\text{m}$ が得られた. これはレンズ実寸の約 70% に相当する. また撮像したテストターゲットのラインプロファイルから横方向分解能を算出した. GRIN レンズ実装前後で Fast 方向の横方向分解能は $11.05\mu\text{m}$, Slow 方向は $11.05\mu\text{m}$ と同じ値となり, 理論値 $9.41\mu\text{m}$ と近い値が得られた

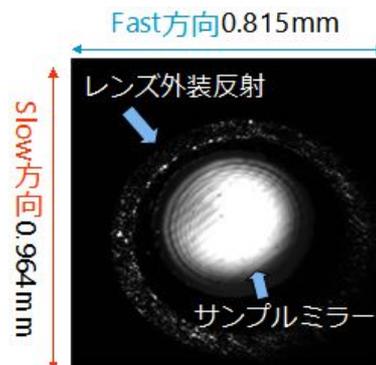


図 3 GRIN レンズの視野

(3) GRIN レンズ OCT を用いた生体計測

GRIN レンズ OCT を用いてヒト指の OCT 画像を取得し, 得られた画像の評価を行った. 光軸方向 1024pixel, Fast 方向 256 ライン, Slow 方向 256 フレームの干渉画像を取得した. 取得した干渉画像から OCT 画像を生成し評価を行った.

汗腺の螺旋構造が確認できた. しかし, 生体組織以外の信号も確認できる. 画像上端に見える白線はレンズ端面手前で反射した光同士の干渉信号である. また右端付近に確認できる白線はステンレスパイプからの反射光だと考えられる.

ヒト指の OCT 画像において生体組織がはっきりと確認できたが, 同様にサンプル以外の信号も映り込んでいる. これらの映り込みは GRIN レンズ OCT の構造に起因するものである. これらの映り込み信号は存在するが, 今回使用した GRIN レンズ OCT で OCT 画像を取得することは可能である.

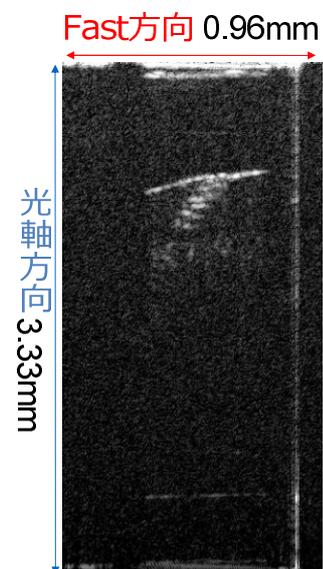


図 4 OCT 画像

(4) スプリットスペクトル法の適応

卵母細胞の僅かな動きによる OCT 信号の変化を抽出するため、OCT アンギオグラフィに用いられているスプリットスペクトル法の適応を検討した。この方法では、フーリエ変前野換の干渉信号にガウスフィルタをかけて、特定の範囲の信号を抽出する。ガウス関数を式(1)に示す。

$$G(n) = \exp\left[-\frac{(n-m)^2}{2s^2}\right] \quad (1)$$

ここで n は分光素子の数(1~1024) , m はスペクトルピーク位置 , s はガウスフィルタの分散を表す。10 個のガウスフィルタの場合は、 s^2 を 45 , m を 90 , 180 , 270 , 360 , 450 , 540 , 630 , 720 , 810 , 900 の 10 個の値とした。使用したガウスフィルタを図 5 に示す。

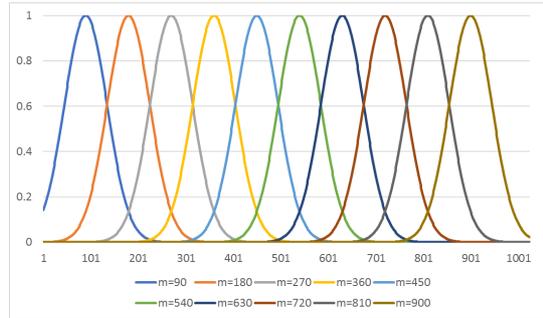


図 5 ガウスフィルタ

干渉信号に 10 個のガウスフィルタをかけた後、逆フーリエ変換と強度算出を行い、10 枚の OCT 画像を生成する。ここまでの処理を同じ場所で撮像した 2 枚の干渉画像で行い、式(2)を使ってアンギオグラフィの値を算出する。

$$\bar{D}(x, z) = 1 - \frac{\sum_{m=1}^{10} A_1(x, z)A_2(x, z)}{\sum_{m=1}^{10} \left[\frac{1}{2}A_1(x, z)^2 + \frac{1}{2}A_2(x, z)^2\right]} \quad (2)$$

ここで、 A は OCT 画像の画素値、 x は fast 方向の指標(1~1024)、 z は光軸方向の指標(1~512)を表す。

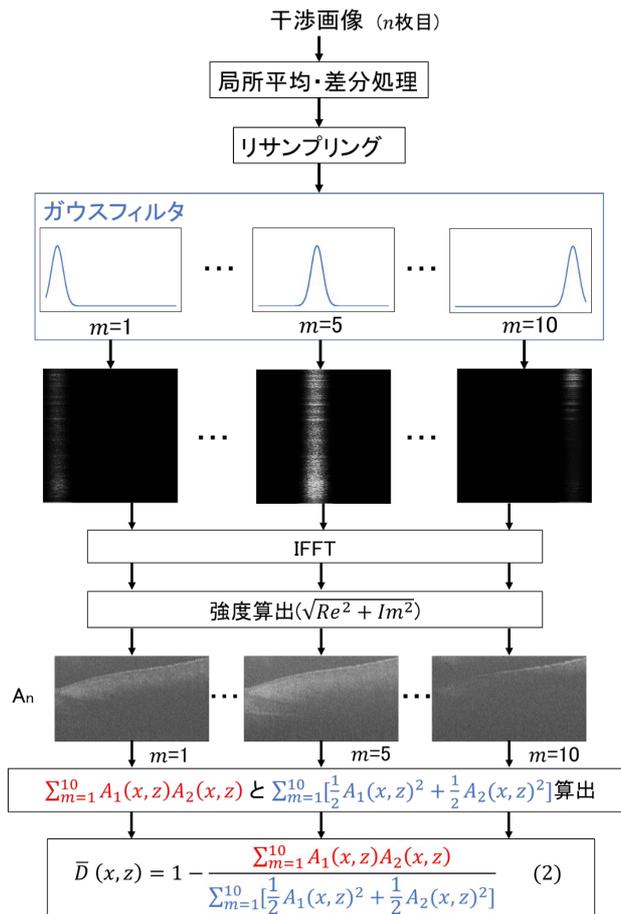


図 6 スプリットスペクトル法の処理の流れ

GPU を用いた処理を開発し、フィルタをかけて逆フーリエ変換しアンギオグラフィを生成する過程を、10 回繰り返すループ処理した場合と一括して処理した場合の処理時間を比較した。GPU は nVIDIA 社の GeForce GTX 1050 を使い、計測は Visual Profiler で行った。干渉画像 (1024×1024 pixels)の結果を図 7 に示す。ループなしの方が、メモリアクセスが少なくなったカーネルの処理時間を大幅に改善できた。GPU による処理時間は、干渉画像計測時間より短く、リアルタイム表示が可能であった。

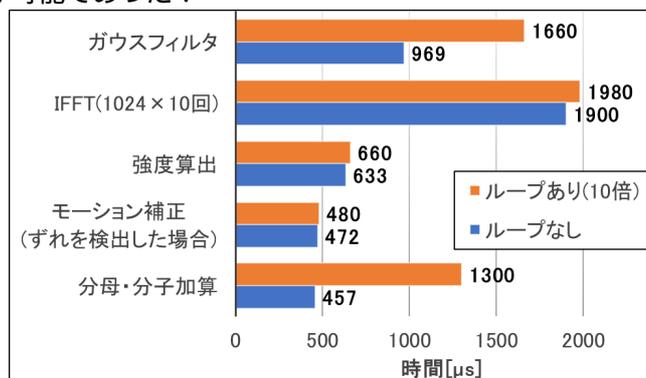


図 7 各処理時間の違い

(5) 生体計測における評価

まず、ヒト指先における OCT 計測を行い、スプリットスペクトル法による血管領域の抽出を行った。血管領域では周辺組織に比べ、血流の影響により OCT 信号が大きく変化することから、その部分がコントラストよく抽出できた(図 8)。

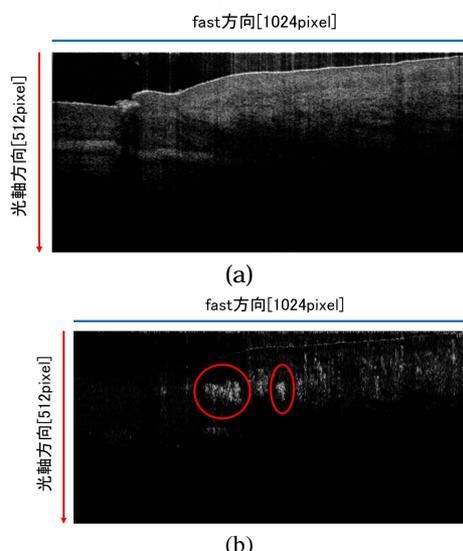


図 8 (a)ヒト指先の OCT 画像 (b) スプリットスペクトル法による OCT アンギオグラフィ画像 赤丸は血管領域。

次にマウス卵巣を用いて、卵母細胞の抽出を検討した。これまで使用してきた 3x3 近傍平均差分処理による画像を図 9(a)にスプリットスペクトル法による結果を図 9(b) 4 分割 図 9(c) 8 分割に示す。ここで SN 比改善のため、100 枚の平均を行った。赤丸で示した部分が卵母細胞の抽出領域である。スプリットスペクトル法は差分処理比べ良好な結果が得られた。卵母細胞における OCT 信号の変化がわずかであるため、8 分割では、周辺領域との違いが少なくなってしまう。4 分割のスプリットスペクトル法が最も良好な結果であった。

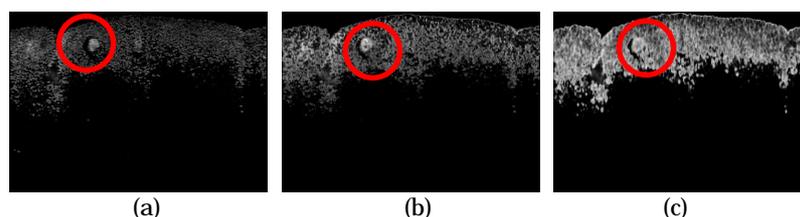


図 9 卵母細胞抽出画像 (a) 3x3 近傍平均差分処理画像 (b) 4 分割スプリットスペクトル法 (c) 8 分割スプリットスペクトル法

(6) 今後の展望

今後は *in vivo* 計測による評価が必要であり，それに向けた技術の開発が必要である．

5．主な発表論文等

なし

6．研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし