

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 2 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390320

研究課題名（和文） 次世代偏光光干渉断層計による高機能光三次元バイオプシ
一の臨床実用化に関する研究研究課題名（英文） Investigation on three-dimensional optical biopsy using next
generation polarization sensitive optical coherence tomography

研究代表者

大鹿 哲郎（OSHIKA TETSURO）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：90194133

研究成果の概要（和文）：臨床の場での利用が可能な前眼部三次元偏光光干渉断層計（optical coherence tomography, OCT）装置を開発し、動物眼にて基礎データを採取すると共に、眼科外来に設置して種々の臨床データ集積を行った。動物眼においては強膜の複屈折と組織の弾性の関連を検討した。ヒト眼では各種眼疾患および術後眼において複屈折を測定、とくに円錐角膜において従来の角膜形状異常因子に加え、角膜複屈折の対称性、distribution、信号強度などをパラメータに含めた極早期検出プロトコールを作成した。

研究成果の概要（英文）：We developed a new polarization sensitive three-dimensional anterior segment optical coherence tomography which can be used in practice, with which basic data were obtained in animal eyes and clinical data were collected in human eyes at the outpatient clinic. In animal eyes, the relationship between scleral birefringence and tissue elasticity was investigated. In human eyes, birefringence was measured in eyes with various ocular conditions and after surgery. Especially in eyes with keratoconus, a new protocol for early detection of keratoconus was developed employing parameters such as asymmetry, distribution and intensity of birefringence in addition to conventional parameters related to corneal topographic abnormality.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	9,600,000	2,880,000	12,480,000
2011年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2012年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
年度			
総計	15,100,000	4,530,000	19,630,000

研究分野：眼科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：光干渉断層計，optical coherence tomography，三次元 OCT，偏光，円錐角膜

1. 研究開始当初の背景

従来の光干渉断層計（optical coherence tomography, OCT）は組織の光散乱のみを測定して組織内の構造を弁別するもので、十分な構造間コントラストが得られたとはいえなかった。人体の組織における結合繊維の

構造は、コラーゲン繊維の幾何学的な配列によって規定されている。一般に散乱は偏光依存性を持っている。従来、生体を無侵襲に測定するための光散乱計測では、測定を簡便化するため偏光依存性を無視する場合が多かった。しかし近年、生体細胞による散乱の偏

光依存性にはその生体に関するより多くの情報が含まれていることが報告されており、偏光依存性の医学的応用を目指した研究が行われるようになってきている。

2. 研究の目的

組織で生じるのは散乱だけではなく、複屈折や光の減衰などが生じる。これらの要素を同時に測定解析することにより、組織形態だけではなく、構成成分の違い（瘢痕や線維化、物質の沈着・混濁、密度・偏光、強度・弾性等）も検出することができ、組織弁別可視化能が大幅に向上することが考えられる。この技術を確認して次世代コヒーレンストモグラフィ装置を開発し、ヒト眼に最適化した上で、非侵襲で行う擬似バイオプシープロトコルを確立することを目的とした。

3. 研究の方法

1) 偏光 OCT 装置の基礎技術の開発とトモグラフィ装置

偏光計測エンジンの測定精度を上げて完成させ、臨床の場での利用が可能な偏光ドップラー-OCT 装置を作成する。これまでのバルク光学系を必要とする実験室サイズのを小型化し、眼外来に設置できる程度のサイズとする。

2) 動物眼での組織対応確認

in vitro 実験および動物眼にて、組織とイメージの対応を確認する。とくに正常と異なる組織形態を示したときに光散乱、吸収係数（減衰）、複屈折がどのような変化を示すかは不明な点が多い。人工的に組織内に瘢痕形成を作製した場合、その修復過程において複屈折が複雑な変化を示す可能性がある。動物眼の強膜組織に置いて、複屈折強度と組織弾性の関連を検討する。

3) ヒト眼前眼部疾患の偏光特性測定

ヒト眼に対する波長走査型および偏光感受型光干渉断層計計測を行い、線維化の程度と臨床所見の相関性を検討する。

まず、角膜においては、我々は既に角膜変性症の混濁部位のみを抽出し描画する方法を確立している。これをさらに発展させ、偏光感受型光干渉計で観察される異常な複屈折領域と散乱の増加している角膜実質混濁部位、さらには強膜炎などの炎症性疾患とその瘢痕期の関連性を検討する。

線維柱帯切除術後の濾過胞については、すでに三次元的な内部構造の詳細な観察を行っている。本研究ではこれをさらに進め、偏光情報を加味した解析を行う。観血的に濾過胞再建し、組織の切除が必要な症例において術前に偏光感受型光干渉断層計測定を行う。

4) 円錐角膜早期検出プロトコルの作成

角膜や強膜の変形や構造変化を伴う疾患は、変形の前に組織内の機械特性変化が先行

している可能性が強い。例えば円錐角膜では、実際に角膜の形態変化が生じる前に、コラーゲン繊維配列の異常、クロスリンキングの変化が生じていると考えられる。我々は既に角膜形状を前後面・厚み・光学特性を含めて非常に詳細に評価する方法を確立している。本研究ではそれらに複屈折特性の変化を加えて、円錐角膜やその他の角膜疾患における形状変化の前駆状態あるいは極初期変化を捉える方法を確立する。

4. 研究成果

1) 臨床の場での利用が可能な偏光前眼部三次元光干渉断層計装置の開発を行った。従来の偏光 OCT 装置はバルク光学系を必要とする光学装置であり、臨床の場に設置することは不可能であった。そこで以下のようなアプローチにより小型化を行った。①使用しているデバイスの見直しにより全体の省電力化、および、その結果としての小型化を行った。

②OCT 装置そのものの計測プロトコルを見直すことにより計測原理を簡略化し、不要なデバイスを削除することで装置の低価格化・小型化を行った。この装置を研究室で測定精度向上、深達度向上、ノイズ低減、解像度上昇、速度向上などを図った後、*engineering model* (EM 機) を作製した。

2) これを用いて *in vitro* 実験および動物眼にて、組織とイメージの対応を確認した。動物眼では強膜の複屈折と組織の弾性の関連を検討した。豚眼の強膜の複屈折を偏光 OCT で測定した後、輪部に平行に短冊状に切り出して、1.8mm/秒で伸展させつつ、組織の変形とその際の応力を測定した。その結果から種々の弾性係数を計算した。その結果、測定された複屈折と組織の弾性係数の間に統計的に有意な相関を認めた。とくに、視神経乳頭周囲の強膜でその相関が強くみられた。

3) 円錐角膜7眼において偏光 OCT による撮影を行い、15 眼中 5 眼において角膜に強い位相遅延 (*phase retardation*) を認めた。全例において、位相遅延の位置は角膜形状異常の位置と直接関連していなかった。円錐角膜眼における複屈折の増強は角膜のラメラ構造変化によって生じているものと考えられた。緑内障に対する線維柱帯切除術を受けた眼では、濾過胞中の水隙上方に強い複屈折を示す部分を認め、とくに *bleb failure* によって高眼圧になっている眼で強い複屈折がみられた。これは、組織修復過程におけるコラーゲンの *fibrosis* 形成を反映しているものと考えられた。角膜移植後眼では、複屈折が増強している部分が炎症あるいはコラーゲンの異常なクロスリンキングが生じている部位に相当していた。強膜炎眼では、強膜の菲薄化と組織の脆弱化部分が示された。

4) 極早期円錐角膜の検出プロトコール:従来の角膜形状異常因子(角膜前面形状, 後面形状, 角膜厚分布, 波面収差解析)に加え, 偏光ドップラー・前眼部三次元光干渉断層計計測による角膜の複屈折の対称性, **distribution**, 信号強度などをパラメータに含めて, ニューラルネットワークおよびマハラノビス距離計算による円錐角膜極早期検出プロトコールを作成した. 偏光ドップラー・前眼部三次元光干渉断層計と Placido topography system (Scheimpflug camera with topography)による測定結果を基にした.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- (1) Fukuda S, Yamanari M, Lim Y, Hoshi S, Beheregaray S, Oshika T, Yasuno Y: Keratoconus diagnosis using anterior segment polarization-sensitive optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:1384-1391. 査読有
- (2) Ishii K, Yamanari M, Iwata H, Yasuno Y, Oshika T: Relationship between changes in crystalline lens shape and axial elongation in young children. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:771-777. 査読有
- (3) Yamanari M, Ishii K, Fukuda S, Lim Y, Duan L, Makita S, Miura M, Oshika T, Yasuno Y: Optical rheology of porcine sclera by birefringence imaging. PLoS One 2012;7:e44026. 査読有
- (4) Lim Y, Yamanari M, Fukuda S, Kaji Y, Kiuchi T, Miura M, Oshika T, Yasuno Y: Birefringence measurement of cornea and anterior segment by office-based polarization-sensitive optical coherence tomography. Biomed Opt Express 2011;2:2392-2402. 査読有
- (5) Fukuda S, Kawana K, Yasuno Y, Oshika T: Wound architecture of clear corneal incision with or without stromal hydration observed with 3-dimensional optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2011;151:413-419. 査読有
- (6) Fukuda S, Kawana K, Yasuno Y, Oshika T: Repeatability and reproducibility of anterior chamber volume measurement using 3-dimensional anterior segment optical coherence tomography. J Cataract Refract Surg 2011;37:461-468. 査読有
- (7) Yasuno Y, Yamanari M, Kawana K, Miura M, Fukuda S, Makita S, Sakai S, Oshika T: Visibility of trabecular meshwork by standard and polarization-sensitive optical coherence tomography. J Biomed Opt 2010;15:061705. 査読有
- (8) Fukuda S, Kawana K, Yasuno Y, Oshika T: Repeatability and reproducibility of anterior ocular biometric measurements with 2-dimensional and 3-dimensional optical coherence tomography. J Cataract Refract Surg 2010;36:1867-1873. 査読有

[学会発表] (計 15 件)

- (1) Yasuno Y, Yamanari M, Fukuda S, Beheregaray S, Hoshi S, Lim Y, Oshika T: High-sensitive detection of keratoconus and keratoconus suspect by corneal birefringence measured by Jones Matrix tomography. BIOS 2013, San Francisco, USA 2013/2/2-7.
- (2) Hoshi S, Fukuda S, Yamanari M, Lim Y, Oshika T, Yasuno Y: Evaluation of birefringence in eyes with keratoconus measured by polarization-sensitive optical coherence tomography. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA 2012/5/6-10
- (3) Yasuno T, Nagase S, Yamanari M, Ishii K, Fukuda S, Oshika T, Miura M: Impact of dynamically applied mechanical force on scleral birefringence. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA 2012/5/6-10
- (4) Yamanari M, Nagase S, Fukuda S, Ishii K, Oshika T, Miura M, Yasuno Y: Relationship between scleral birefringence and ocular biometric parameters of healthy human eyes in vivo. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA 2012/5/6-10
- (5) Ishii K, Ishikawa Y, Iwasaki H, Kameda T, Oshika T: Vibrational analysis of the ocular surface using continuous wavelet transform. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA 2012/5/6-10
- (6) Yamanari M, Nagase S, Fukuda S, Ishii K, Lim Y, Miura M, Oshika T, Yasuno Y: Ocular biometric factors affecting to scleral birefringence. BIOS2012, San Francisco, USA 2012/1/21-26
- (7) Yamanari M, Ishii K, Fukuda S, Miura M, Lim Y, Oshika T, Yasuno Y: Optical rheology of porcine sclera using

- noninvasive, noncontact polarization-sensitive optical coherence tomography. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA 2011/5/1-5
- (8) Lim Y, Yamanari M, Fukuda S, Oshika T, Yasuno Y: Abnormal birefringence of keratoconus measured by polarization-sensitive optical coherence tomography. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA 2011/5/1-5
- (9) Yasuno Y, Lim Y, Fukuda S, Ishii K, Okamoto F, Yamanari M, Oshika T: Clinical case series of anterior polarization sensitive optical coherence tomography. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA 2011/5/1-5
- (10) Yamanari M, Ishii K, Fukuda S, Miura M, Lim Y, Oshika T, Yasuno Y: Optical rheology of sclera based on birefringence measurement with polarization-sensitive optical coherence tomography. ARVO/ISIE Imaging Conference, Fort Lauderdale, Florida, USA 2011/4/30.
- (11) Oshika T: Structural and polarization sensitive OCT. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA 2011/5/1-5
- (12) Lim Y, Yamanari M, Fukuda S, Kaji Y, Kiuchi T, Miura M, Oshika T, Yasuno Y: In vivo investigation of cornea and anterior segment using office based polarization sensitive swept-source optical coherence tomography. BiOS - SPIE Photonics West 2011, San Francisco, USA 2011/1/12
- (13) Yamanari M, Ishii K, Miura M, Oshika T, Yasuno Y: Optical rheology of porcine sclera by polarization-sensitive optical coherence tomography. BiOS - SPIE Photonics West 2011, San Francisco, USA 2011/1/12
- (14) Lim Y, Yamanari M, Miura M, Oshika T, Yasuno Y: Office based polarization sensitive anterior eye segment optical coherence tomography. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA 2010/5/4
- (15) Miyazawa A, Yamanari M, Makita S, Miura M, Kawana K, Iwaya K, Goto H, Oshika T, Yasuno Y: Tissue contrast

imaging of anterior eye based on optical properties measured by polarization sensitive optical coherence tomography. Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, Florida, USA 2010/5/4

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大鹿 哲郎 (OSHIKA TETSURO)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：90194133

(2) 研究分担者

安野 嘉晃 (YASUNO YOSHIAKI)
筑波大学・数理物質系・講師
研究者番号：10344871

岡本 史樹 (OKAMOTO FUMIKI)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：30334064

加治 優一 (KAJI YUICHI)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：50361332