

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 29 日現在

機関番号：32409

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870678

研究課題名(和文) 白色レーザー光源を用いた次世代光干渉断層計の開発と新しい緑内障病態概念の確立

研究課題名(英文) New concept of pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy using novel optical coherence tomography with white laser lightsource

研究代表者

庄司 拓平 (SHOJI, TAKUHEI)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号：70637058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではモードロックチタンサファイアレーザーを用いた光干渉断層計(Optical Coherent Tomography: OCT)を開発し、臨床応用を試みた。解像度は市販機のOCTが6-8ミクロンに対し、1.3-2.0ミクロンの解像力を示すことができた。このOCTでは重ね合わせを行うことなく、シングルスキャンで鮮明な画像を得ることに成功した。また、ラスタースキャンを行うことにより、撮像時間約3秒で視神経乳頭の立体画像の取得が可能となった。さらにこの立体画像を多変量解析すると、篩状板の傾きと屈折度数や緑内障が関連することが判明した。これらの成果を査読付き海外雑誌に投稿し、受理された。

研究成果の概要(英文)：We generated novel Optical Coherent Tomography (OCT) device using mode-locked Ti:sapphire laser as lightsource. The depth resolution was measured to be less than 2.0  $\mu\text{m}$  into the tissue. A raster scanning protocol with 300 B-scans covering a 3.0  $\times$  3.0 mm square region centered at the optic nerve head was used for volumetric scans.

研究分野：緑内障

キーワード：光干渉断層計 緑内障 篩状板

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 緑内障は現在、日本人における失明原因第1位の疾患である。視覚障害者は国内に164万人いるとされ、社会コストは年間8.8兆円、2030年には年間11兆円規模まで増加すると試算されている。国民の健康維持および莫大な社会的コスト増大の抑制を行う上で、緑内障の疾患進行抑制および予防は大変重要な課題である。緑内障発生の原因は、視神経乳頭内の篩状板が変形し、その中を通過する神経線維が物理的に圧迫されることで軸索輸送による神経栄養因子の輸送が阻害されて神経節細胞が死滅すると考えられている。従来緑内障は眼圧の上昇に伴う物理的なストレスが主原因と考えられていたが、近年の疫学調査では、本邦の緑内障患者の8割は正常領域の眼圧でも緑内障を発生すると報告されており、その発生のメカニズムは未だ不明な部分が多い

(2) 近年眼科領域では光コヒーレントトモグラフィ(Optical Coherent Tomography: OCT)が著しい発展を遂げ、眼底疾患や早期緑内障診断に大きく貢献している。初期は参照ミラーを物理的に可動させて像を得る Time domain OCT(TD-OCT)が主流であったが、その後生体細胞における光源の波長深達度を利用した Spectral domain OCT(SD-OCT)が開発され、スキャンスピードが飛躍的に増加した。さらに同じ部位を数十回撮影し、像を重ね合わせることで、スペckルノイズを除去し網膜の分層構造が識別できるようになった。

(3) 我々は更なる高分解能を目指して光源のスペクトルの広帯域が実現できるモードロック(Mode-Locked: ML)チタンサファイアレーザーを用いたOCT研究開発中であり、市販のチタンサファイアフェムト秒レーザー光源を用いて今までは詳細に観察することが難しかった生体視神経乳頭篩状板の可視化をめざすこととした。

### 2. 研究の目的

(1) 白色レーザー光を用いた新しい光干渉断層計(Optical Coherent Tomography: OCT)システムを開発し、市販のOCTと比べより高解像の画像・動画を得ることによって、従来確認できなかった眼底および視神経乳頭深部の微細な変化を捉えること、

(2) 緑内障の病態解明の鍵となる網膜内層及び視神経乳頭篩状板部の変化を生体下で可視化すること、

(3) 得られた情報から篩状板における早期緑内障の特徴的な構造変化を観察すること、とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 広帯域レーザー光源最適化

従来のSD-OCTで光源として用いられているSLDは各社ほぼ共通で中心波長840-860nm、波長幅数十 $\mu\text{m}$ 程度となっている。光源スペクトルの広帯域化はモードロック(Mode-Lock:ML)フェムト秒レーザーを非線形光学ファイバーに入射させることにより行う。ファイバー内の自己位相変調効果を利用して広帯域化する。広帯域

化したレーザー(白色レーザー)光から波長幅を取り出すには光学フィルタまたは音響音調光学素子を用いた。

本レーザー光の波長幅は最大350nm程度まで広げることに成功しているが、生体の網膜各部の観察に最も適した波長幅・中心波長・エネルギー分布を解明する。具体的には生体の分光的窓といわれる700nm~1500nm帯が対象であり、その中でも現在市販されているカメラで解析可能な600-1000nm帯を対象とした。

(2) 光源の最適化を行った後に回折格子および露光時間を調節し、より強い信号を得ることができ、かつ最も固視微動の影響を受けにくくするように最適化を行った。

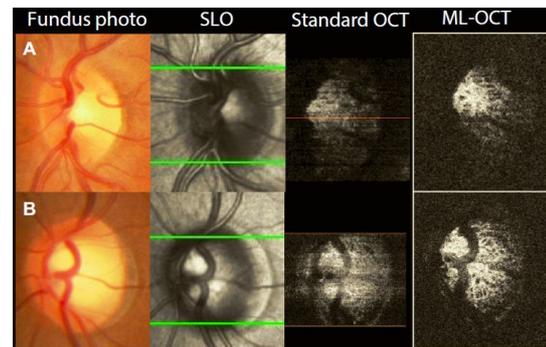
#### (3) クリニカル study

埼玉医科大学倫理委員会承認の下、文書にて同意を得られた正常ボランティアおよび緑内障の方を対象に、最適化した条件下で網膜および篩状板部位の眼底像を取得した。

### 4. 研究成果

#### (1) 生体視神経乳頭篩状板の高解像度化

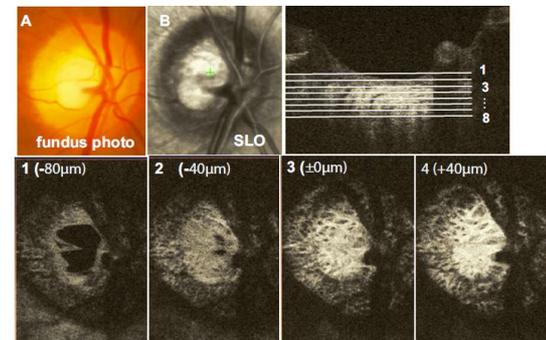
図1のように、本機器で得られた画像を市販機と比較してみたところ、本機器での解像度は優れており、より多くの症例で篩状板孔を明瞭に確認することができた。(論文)



**図1. 乳頭篩状板の高解像度化**  
従来の機器以上に鮮明に可視化できることが確認できる。

#### (2) 任意の深達部位における生体篩状板の可視化

本OCTは深さ方向 $2\mu\text{m}$ ごとの深さ情報を持っているため、図2のような任意の深さにおける



**図2. 任意の深さにおける篩状板の可視化**

生体篩状板の明瞭な可視化に成功した。篩状板内部の変化は、まだまだ未知のものが多い。特に生体眼における変化は緑内障の発症に大きく関与していると考えられているが、詳細な観察は難しかった。

(3)緑内障、近視眼における篩状板の構造学的変化

緑内障と近視が関連することは、世界中の疫学的調査で示されている。特に日本を含むアジア諸国の近視の有病率は西欧諸国等と比較しても高く、今後高齢者人口が増加するアジアにおいて、この関連の解明は失明人口減少に重要である。我々は図3のように、近視と緑内障が生体篩状板と網膜面に対して傾斜をもたらすこと、そしてその傾斜が篩状板の水平方向、垂直方向で異なることを発見し報告した。(論文)

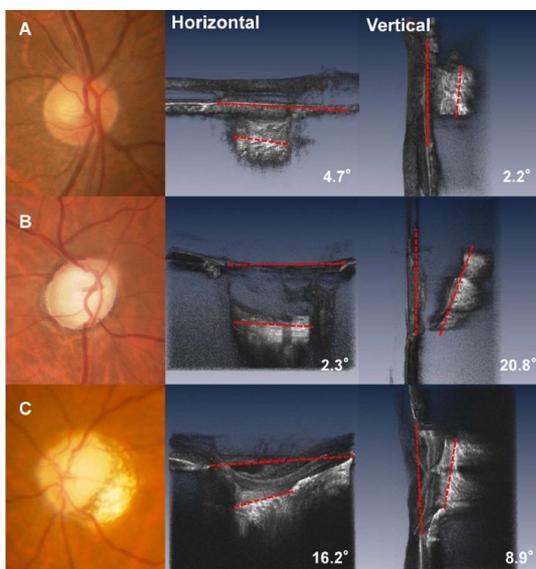


図3. 水平方向、垂直方向における篩状板の網膜面に対する構造学的変化

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2件)

Shoji T, Kuroda H, Suzuki M, Baba M, Hangai M, Araie M, Yoneya S.

Correlation between Lamina Cribrosa Tilt Angles, Myopia and Glaucoma Using OCT with a Wide Bandwidth Femtosecond Mode-Locked Laser. PLoS One. 2014;9:e116305

Shoji T, Kuroda H, Suzuki M, Baba M, Araie M, Yoneya S.

Three-dimensional optic nerve head images using optical coherence tomography with a broad bandwidth, femtosecond, and mode-locked laser.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253:313-21

(学会発表)(計13件)

高速・高解像度光干渉計による光干渉計による視神経乳頭の解剖と病理検索の試み

庄司拓平, 米谷新, 馬場基芳, 鈴木将之, 新家真, 黒田寛人

第117回日本眼科学会総会(東京)

インドシアニングリーンによるOCTの重畳高感度化

黒田寛人, 馬場基芳, 鈴木将之, 庄司拓平, 米谷新

第117回日本眼科学会総会(東京)

高速・高解像度光干渉計によるBruch膜病変描出の可能性

米谷新, 庄司拓平, 土橋尊志, 鈴木将之, 馬場基芳, 黒田寛人

第117回日本眼科学会総会(東京)

フェムト秒レーザーと広帯域分光器による空中で1.8μm解像力を有する高速OCT

馬場基芳, 米谷新, 鈴木将之, 庄司拓平, 黒田寛人

第117回日本眼科学会総会(東京)

高感度・高分解能OCTのための新光源としての超広帯域白色レーザー

鈴木将之, 馬場基芳, 庄司拓平, 米谷新, 黒田寛人

第117回日本眼科学会総会(東京)

Observation of human lamina cribrosa in vivo using a novel high sensitive, high resolution optical coherence tomography

Takuhei Shoji, Shin Yoneya, Masayuki Suzuki, Motoyoshi Baba, Hiroto Kuroda.

The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2013 Annual Meeting, Seattle

モードロックレーザー光源を用いた高解像度光干渉断層計による生体視神経乳頭篩状板の形態観察

庄司拓平, 米谷新, 鈴木将之, 馬場基芳, 新家真, 黒田寛人

第24回日本緑内障学会(東京)

先端緑内障眼底イメージングの現状 OCT-光源特性と生体情報の相互作用-の原理の再理解 レーザー物性物理学の視点から

黒田寛人, 鈴木将之, 馬場基芳, 庄司拓平, 新家真, 米谷新

第24回日本緑内障学会(東京)

In vivo imaging of Lamina Cribrosa Sheet by novel high resolution, broad wavelength laser optical coherence tomography

Takuhei Shoji, Shin Yoneya, Masayuki Suzuki, Motoyoshi Baba, Hiroto Kuroda.

American Academy of Ophthalmology annual meeting New Orleans, LA, USA 2013.11/14-18

篩状板のブルッフ膜面に対する傾斜角度と緑内障および近視との関連

庄司拓平, 黒田寛人, 鈴木将之, 伊吹寿

土, 馬場 基芳, 板谷 正紀, 新家 眞, 米谷 新  
第 118 回日本眼科学会総会 (東京)

広帯域レーザー光干渉断層計による視神経  
乳頭における動脈拍動計測

鈴木 将之, 黒田 寛人, 庄司 拓平, 馬場 基  
芳, 板谷 正紀, 米谷 新

第 118 回日本眼科学会総会 (東京)

Correlation between Myopia, Glaucoma and  
Lamina Cribrosa Tilt Angle Using Broad  
Wavelength Laser Optical Coherence  
Tomography

Takuhei Shoji, Hiroto Kuroda, Masayuki Suzuki,  
Motoyoshi Baba, Masanori Hangai, Makoto Araie,  
Shin Yoneya

Orland, FA, USA 2014 5/4-8

The Association for Research in Vision and  
Ophthalmology (ARVO) 2013 Annual Meeting,  
Orland (2014.5)

高解像度 OCT による篩状板構造

庄司拓平第 25 回日本緑内障学会(大阪)

(図書) (計 3 件)

庄司拓平, 板谷正紀 緑内障における OCT  
のトピックス Retina Medicine 2; 112-117, 2014

庄司拓平, 板谷正紀 緑内障検査機器に関  
する新たな話題 日本医事新報 4729:18-23,  
2014

庄司拓平, 板谷正紀 緑内障画像診断の進  
歩 脳 21 17; 429-435, 2014

(産業財産権)

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

(その他)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

庄司拓平(SHOJI TAKUHEI)

埼玉医科大学・医学部眼科学教室 講師

研究者番号: 70637058