

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2018～2020  
 課題番号：18K12030  
 研究課題名(和文)世界最高速の光偏向方式OCTによる3次元組織構造計測と関節軟骨組織評価への応用

研究課題名(英文) Three-dimensional imaging of biological tissue by the world's fastest speed en face OCT using optical beam deflector and application for the knee osteoarthritis tissue

## 研究代表者

近江 雅人(OHMI, MASATO)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：60273645

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、KTN光偏向器による高速タイムドメイン方式のEn face OCTを開発した。本イメージング装置では、200kHzの三角波でKTN光偏向器を駆動して入射光をy軸方向に走査し、ガルバノミラーを用いて光を800Hzでx軸方向に走査させx-y平面をビームスキャンする。このEn face 2次元OCT画像を世界最高速の800フレーム/秒の速さで取得できた。ヒト指先の指紋部の3D-OCTイメージングを取得し、皮膚組織のOCTイメージングの有用性を確認できた。整形外科分野への応用として、マウスを用いて骨・軟骨病変のOCT取得を行い、正常部と異常部位の差異をOCT値として定量的に評価した。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、電気光学結晶(KTN)による光偏向器を用いた高速のEn face OCTシステムを開発した。本イメージング装置では、KTN光偏向器で入射光をy軸方向に高速に走査し、ガルバノミラーにより低速でx軸方向に走査させx-y平面をスキャンする。このEn face OCT画像を世界最高速の800フレーム/秒の速さで取得できた。本装置を用いてヒト皮膚組織の超高速En face OCT、及び3次元OCTイメージを取得することができた。さらに、整形外科分野への応用として、マウスを用いて骨・軟骨病変のOCT取得を行い、正常部と異常部位の差異を定量的に評価することができた。

研究成果の概要(英文)：In this research, we developed the high-speed time-domain en face OCT system using a KTN optical beam deflector. In the imaging system, y direction scanning was performed at 200 kHz by the KTN beam deflector, while x direction scanning was performed at 800 Hz by the galvanometer mirror. We have succeeded in obtaining en face OCT image with a frame rate of 800 frames / s which is the world's fastest speed in the time-domain en face OCT imaging method. The 3D-OCT image of human finger was also obtained by our imaging system. We studied OCT imaging of the osteochondral lesion using the mouse model for orthopedics field. We evaluated the difference between a normal part and an inflammation part quantitatively as an OCT value from the OCT image.

研究分野：生体医工学

キーワード：OCT KTN光偏向器 En face OCT 整形外科応用

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

光コヒーレンストモグラフィー (OCT) は、深さ数ミリ程度までの生体組織表層の断層像を約 10 ミクロンの分解能で極めて高精細に観察できる技術である。OCT は現在、大学などの研究機関や基幹病院から一般の病院にまで幅広く導入されている。近年、OCT の 3 次元化が進んでおり、立体的な構造や形状変化を伴う疾患の診断やメカニズム解明に役立てられている。3 次元画像はデータ量が膨大であり、動きブレの抑制や広範囲なイメージングによる診断能向上のために高速な OCT データ取得が必要となる。OCT では光干渉信号の取得方法により、タイムドメイン OCT (TD-OCT)、フーリエドメイン OCT (FD-OCT) の大きく 2 つの方式に分けられる。現在ではこの FD-OCT が主流となっており、一般には数 100kHz の A ライン走査を有するシステムが市販されている。しかし、これらフーリエ変換処理を行う OCT においては高速化に伴って AD 変換などのデータ処理に多大な負担が生じるなどの問題がある。一方で TD-OCT は主流ではなくなったが、検出器や信号処理の負担が軽いなど、一部の分野で鉛直断面 OCT (En face OCT) として利用されている。En face OCT は OCT の一般的な撮像断面 (x-z 断面) とは異なり、光軸と垂直な断面 (x-y 断面) を得る方式である。この方式では 3 次元データ取得に際して、1 回のリファレンスミラーの動作で取得でき、その取得速度は x-y 断面の取得速度によって制限される。一般的な x-y 断面のスキャンはガルバノミラーなどによる機械的動作が行われており、スキャン速度の高速化は困難であった。

これに対して、タンタル酸ニオブ酸カリウム (KTN) 結晶は高い電気光学 (EO) 効果を有し、光偏向特性を有する。これを用いた KTN 光偏向器は 2006 年に我が国で開発された光デバイスである (K. Nakamura K et al., *Appl. Phys. Lett.* 2006; 89: 131115-1-3)。この光偏向器は MEMS ミラーや音響光学デバイス、電気光学デバイスに比べて、10 度以上の広い偏向角と数 MHz までの高速動作が可能である。本研究では、この KTN 光偏向器をサンプルアームに導入した新規の超高速タイムドメイン方式の En face OCT を提案する。

一方、変形性関節症は関節軟骨の変性、摩耗とその後の軟骨、骨の新生増殖により、疼痛、関節機能の著しい低下を引き起こす慢性疾患で、遺伝的、生物学的、生体力学的要因などを含む非常に複雑で多因子な要因を基盤とする疾患であることが知られている。世界中で最も一般的な関節疾患であり、日本における患者数は 2,500 万人を超え、実際に治療が必要な患者は 800 万人を超える。そのため、進行予防を目的とした初期変形性関節症の早期診断に注目が集まっている。初期変形性関節症の変化の一つに軟骨組織の最表層の変性が挙げられる。画像解析技術の進歩、撮像条件の改善により、高速かつ高解像度の画像取得が可能となっているが、関節軟骨は非常に薄く (1~2 ミリ)、最新の MRI 画像でも未だ軟骨組織の評価は困難である。一方、関節鏡は関節軟骨表面を直接観察でき、触診も可能であるが、初期変形性関節症における表層の微細構造の変化、軟骨組織実質部の変化を画面から判断することは困難で、評価が主観的という問題がある。よって、軟骨表層を高解像度でより定量的に評価できる検査技術が必要となる。

### 2. 研究の目的

本研究では KTN 光偏向方式を OCT イメージングに適用することで、世界最高速のイメージ取得を達成し、3 次元組織構造計測を実現する。本手法を用いて、初期変形性関節症の診断を可能とする診断技術として OCT 光診断の開発を目指す。具体的な研究目的を以下に示す。

#### 1) KTN 光偏向器を用いた高速 En face OCT の開発

KTN 光偏向器を用いた En face OCT 方式は我々独自の発想であり、OCT データ取得のフレームレートは ~1000fps が実現できる。これはタイムドメイン方式の OCT として世界最高速のスピードである。

#### 2) OCT による 3 次元組織構造計測と応用

OCT による 3 次元組織構造計測により、ミクロな立体構造や形状変化を伴う疾患の診断やメカ

ニズム解明や新たな3次元病理診断への応用が期待できる。

### 3) KTN光走査ユニットの試作ならびに実用装置への展開

KTN光偏向器とリレーレンズなどの光学部品を一体化した光走査ユニットを開発し、装置の小型化・実用化への展開を図る。本実用装置はTD-OCT測定機器として新規の測定器となる。

### 4) OCTによる整形外科学分野への応用

整形外科領域における研究において、特に初期変形性関節の診断に繋がる軟骨組織の表層に対するOCT画像の取得・解析は世界初の試みであり、本研究により新たな知見が得られる。

## 3. 研究の方法

### 1) 世界最高速の光偏向方式OCTの開発と3次元組織構造計測

図1にKTN光偏向器を用いたEn face OCTシステムの構成図を示す。干渉光学系は光源にSLDを用いたマツハツエンダー型干渉計である。参照光アームはステップモータを取り付けた可動ミラーで構成する。SLD光はカップラーで参照光アームとサンプルアームに1対99の比率で分けられる。各々で反射した光がサーキュレーターを通りカップラーで合流し、干渉した光信号がバランス光検出器で検出され、信号処理される。KTNの駆動に関してはKTNコントローラーによりKTN光偏向器に200~400kHzの三角波電圧を印加することでKTN光偏向器が動作し、入射光をy軸方向に走査させる。これと同期させてガルバノミラーに三角波電圧を印加して駆動させ、光をx軸方向に走査させx-y平面をビームスキャンする。この2次元En face OCT画像を世界最高速の速さで取得する。

また、このOCTシステムでは異なる深さの光軸方向と垂直なEn face平面をスキャンし、それを積算することによって3次元OCT画像を取得する。図2に示すようにx軸方向をガルバノミラー、y軸方向をKTN光偏向器、z方向を参照ミラーを載せたステップモータでスキャンする。

本装置を用いて生体組織の超高速En face OCT、及び3次元OCTイメージを構築し、本手法の有用性を明らかにする。

### 2) KTN光走査ユニットの試作と実用装置展開

リレーレンズなどの光学部品を一体化したKTN光走査ユニットを開発する。KTN結晶は、紫外線に影響を受けやすいためにフードを備える。KTN光偏向器はフードの中にレンズ効果補償用のシリンダカルレンズと共に一体化する。連携企業と合同で、光走査ユニットをサンプルアームに配置したOCT測定機器を試作展開する。

### 3) 初期変形性関節症のOCT画像診断への応用

OCTで骨軟骨組織の観察における有用性を確認するためマウス変形性膝関節症モデルを用いてOCTイメージを取得し、正常部と異常部位の差異の定量的解析を行う。OCT画像の解析ソフトを開発し、これにより関心領域(ROI)を設けてOCT画像におけるBitmap形式からCVS形式に変換し、OCT値として定量的に評価する。さらに、関節鏡手術で切除したヒト半月板のOCTを取得し、OCTの有用性を確認する。

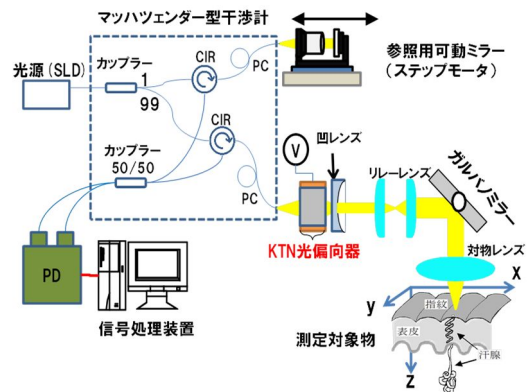


図1 KTN光偏向方式OCTシステムの構成

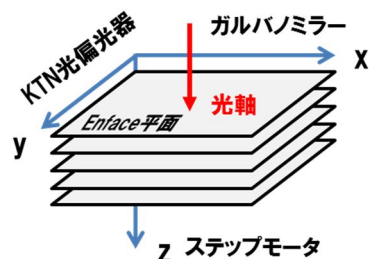


図2 3次元データ取得の概念図

#### 4. 研究成果

##### 1) 世界最高速の光偏向方式 OCT の開発

本研究では、KTN 光偏向器による超高速タイムドメイン方式の En face OCT を構築した。OCT 干渉光学系は光源に SLD 光を用いたマツハツェンダー型干渉計である。参照光アームはステップモータを取り付けた可動ミラーで構成した。サンプル光には KTN 光偏向器を用い、200kHz の三角波電圧を印加することで KTN 光偏向器が動作し、入射光を y 軸方向に走査した。これと同期させてガルバノミラーに三角波電圧を印加して駆動させ、光を x 軸方向に走査させ x-y 平面をビームスキャンした。

本装置を用いてヒト指先における 2 次元 En face OCT 画像と 3 次元ボリュームレンダリング像を構築した。撮像条件はガルバノミラーに 800 Hz、KTN 光偏向器に振幅 ±300 V の 200 kHz の三角波電圧をそれぞれ印加し、サンプリングレート 200 MS/秒でサンプリングした。取得した 250(x) × 500(y) ピクセルの En face OCT 画像を図 3 に示す。この画像は x 方向に 1.95 mm、y 方向に 1.95 mm である。この En face 2 次元 OCT 画像を 800 フレーム/秒 (fps) の速さで取得できた。この取得速度は En face 方式の OCT で世界最高速である。さらに、2 次元 OCT 画像の撮像条件にステップモータを 2.5 Hz で動かし、3 次元データ取得した。図 4 にヒト指先の 3 次元ボリュームレンダリング像を示す。1.95(x) × 1.95(y) × 1.50(z) mm の測定範囲を 250(x) × 500(y) × 160(z) ボクセルで構成し、このボリュームデータを 0.2 秒で取得することが出来た。

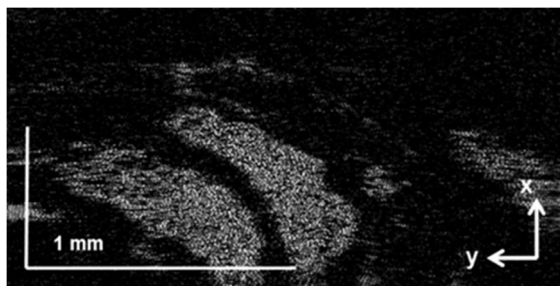


図 3 ヒト指先の En face OCT 画像

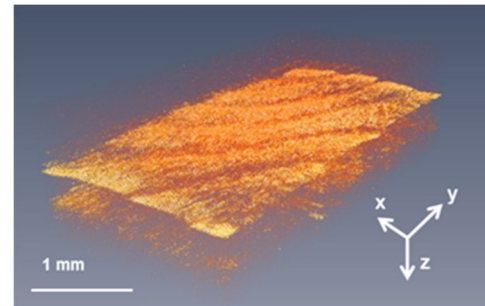


図 4 3次元ボリュームレンダリング像

##### 2) KTN 光走査ユニットの試作と実用装置展開

OCT システムのサンプル照射用のため、リレーレンズなどの光学部品を一体化した KTN 光走査ユニットを開発した(図 5)。KTN 結晶は、紫外線に影響を受けやすいためにフードを備える構造とした。KTN 光偏向器はフードの中に熱レンズ効果補償用のシリンドリカルレンズと共に一体化した。連携企業と協力して、光走査ユニットを装備した OCT 測定器を可搬型システムとして構成し、OCT 装置の実用化を検討している。

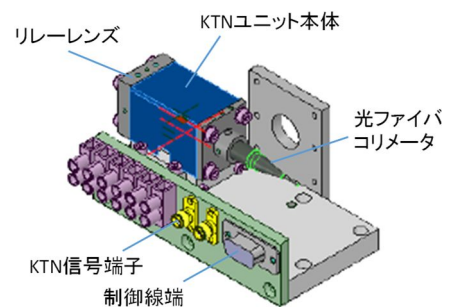


図 5 KTN 光走査ユニットの概観

##### 3) 初期変形性関節症の OCT 画像診断への応用

動物実験モデルを用いて骨・軟骨病変の断層像取得を検討した。マウス変形性膝関節症モデルを用いて OCT を取得し、イメージから正常部と異常部位の差異の定量的解析を行った。OCT 画像の解析ソフトを開発し、これにより関心領域 (ROI) を設けて OCT 画像における Bitmap 形式から CVS 形式に変換し、定量的に評価した。この結果、変形性膝関節症の OCT 値は優位に低値を示すことが明らかとなった。

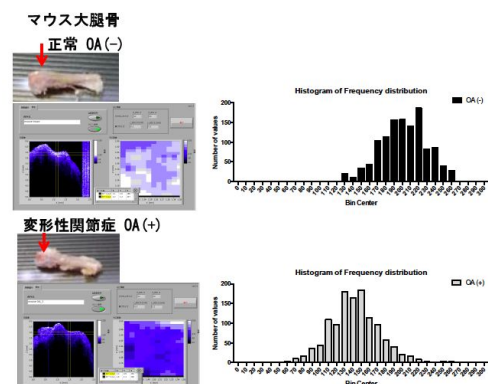


図 6 マウス変形性関節症の OCT 解析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Masato Ohmi, Yusuke Shinya, Jun Miyazu, Seiji Toyoda, Tadashi Sakamoto	4. 巻 9
2. 論文標題 High-speed time-domain en face optical coherence tomography system using KTN optical beam deflector	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Optics & Photonics Journal	6. 最初と最後の頁 53-59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4236/opj.2019.95006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 近江雅人	4. 巻 48
2. 論文標題 超高速OCTの新展開	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 光学	6. 最初と最後の頁 145-1450
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Masato Ohmi, Rena Kanagawa, Shogo Yagi
2. 発表標題 Rigid-endoscope optical coherence tomography system using KTN optical scanner
3. 学会等名 The 9th Advanced Lasers and Photon Sources (ALPS2020)（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近江雅人
2. 発表標題 KTN光偏向器を用いたOCT装置開発への応用
3. 学会等名 レーザー学会学術講演会第41回年次大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masato Ohmi, Rena Kanagawa, Shogo Yagi
2. 発表標題 Improvement of image quality of rigid-endoscope OCT system using two-dimensional KTN optical scanner
3. 学会等名 Optics & Photonics International Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Ohmi, Enjoo Choi
2. 発表標題 Rigid-endoscope optical coherence tomography system using two-dimensional KTN optical beam scanner
3. 学会等名 41th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 二村 唯、近江雅人
2. 発表標題 KTN光偏向器を用いた1軸走査型En face OCTシステム
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会OPJ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金川鈴奈、八木生剛、近江雅人
2. 発表標題 KTN光スキャナーを用いた硬性内視鏡型OCTシステム
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会OPJ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近江雅人
2. 発表標題 KTN光プローブを用いた硬性内視鏡型OCTの開発
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近江雅人
2. 発表標題 OCTの高速化技術の進展
3. 学会等名 電子情報通信学会第27回シリコンフォトンクス研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 二村 唯、近江雅人
2. 発表標題 KTN光偏向器を用いた1軸走査型En face OCTの開発
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会OPJ2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近江雅人
2. 発表標題 光断層イメージング（OCT）とその応用
3. 学会等名 電気三学会関西支部講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 二村 唯、近江雅人
2. 発表標題 KTN光偏向器を用いた1軸走査型En face OCT
3. 学会等名 レーザー学会学術講演会第39回年次大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石川 正和  (ISHIKAWA MASAKAZU)  (60372158)	広島大学・医系科学研究科(医)・寄附講座准教授   (15401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------