

# 精神神経疾患医療への応用に向けた眼底ハイパースペクトルイメージング

中村 大輔<sup>A</sup>, 上田 瑛美<sup>B</sup>, 渡邊 充<sup>C</sup>, 松瀬 大<sup>C</sup>, 磯部 紀子<sup>C</sup>, 園田 康平<sup>B</sup>

## Fundus hyperspectral imaging for diagnostics of neurological diseases

D. Nakamura<sup>A</sup>, E. Ueda<sup>B</sup>, M. Watanabe<sup>C</sup>, D. Matsuse<sup>C</sup>, N. Isobe<sup>C</sup> and K. Sonoda<sup>B</sup>

In this study, we prepared a hyperspectral imaging fundus camera for diagnostics of neurological diseases. By attaching a hyperspectral camera to a conventional fundus camera and synchronizing the hyperspectral camera's shutter trigger with a flash of the fundus camera, we achieved the acquisition of multi-spectral fundus images with 16 spectral bands in one capture. Additionally, the individuals with neurological diseases were imaged using the fundus camera.

Keywords: Hyperspectral imaging, neurological diseases, non-invasive, protein

### 1 はじめに

スペクトルイメージングは、物質の成分、大きさ、量の違いから検出されるそれぞれのスペクトル情報を分析することで、物質の識別を可能にする。その技術は、画像から直接観測できない事象を検出、可視化することができ、医療、農業、工業、リモートセンシングなど幅広い分野で活用されている[1]。我々は、医療分野の中でも、眼底スペクトルイメージング技術に着目し、全身の機能および疾患の情報を取得することを目指した研究を遂行している。これまで2波長の分光イメージングにより、網膜血管内の酸素化ヘモグロビンの波長特異性を利用した酸素飽和度計測を実証してきた[2]。さらに、今回、眼底スペクトルイメージング技術の優位性を生かした精神神経疾患医療への新たな検査法を提案する。

精神神経疾患の病態は、中枢および末梢神経の神経変性異常蛋白の沈着であり[3-7]、それらを評価する検査として、一般的に脳MRI検査や

髄液検査などが使用されている。しかし、費用、定量の困難さ、撮像時間などの問題があり、精神神経疾患の指標となる簡便で非侵襲的な検査法が求められている。精神神経疾患患者の剖検脳を用いた病理学的研究において、網膜内に様々な神経変性異常蛋白が沈着することが示されている[8,9]。したがって、網膜内のそれぞれの異常蛋白がもつ波長ごとの網膜反射輝度を分析することで、その層内に沈着している神経変性異常蛋白を検出、識別できる可能性がある[10-12]。

ハイパースペクトルカメラの進歩は目覚ましく、多数の分光バンドの画像を一回のフラッシュ撮影のみで一括に取得することができるようになった。これにより、多波長のスペクトル情報を解析に用いるため、大きさ、沈着部位および形態が多様である神経変性異常蛋白の正確な識別を可能とさせる。また、イメージセンサに分光フィルタが組み込まれているタイプを採用することで、既存の眼底カメラの撮像部を取り換えるのみで安全性が担保された眼

中村 大輔 dnakamura@ees.kyushu-u.ac.jp

A 九州大学大学院システム情報科学研究院 (〒819-0395 福岡市西区元岡 744)

Graduate School of Information Science and Electrical Engineering, Kyushu University  
(744 Motoooka, Nishi-ku, Fukuoka 819-0395)

B 九州大学大学院医学研究院眼科学分野 (〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1)

Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University (3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582)

C 九州大学大学院医学研究院神経内科学分野 (〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1)

Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University (3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582)

底機器を構築することができる。

本研究の目的は、眼底ハイパースペクトルイメージング装置を構築し、多波長の分光眼底画像を取得することである。網膜内神経変性異常蛋白の検出に特化した眼底機器装置は、精神神経疾患医療へ簡便で非侵襲的な検査法を提供できる可能性を秘めている。本稿では、ハイパースペクトル装置構築および撮影された分光画像について紹介する。

## 2 実験

### 2.1 眼底ハイパースペクトルイメージング装置の構築

ハイパースペクトルイメージングとは波長ごとの分光画像（データキューブ）を取得するものであり、大きく3つの方式がある[13]。一つは **spatial scan** 方式であり、グレーティング等の分光素子を用いて観察したい領域を1点もしくは1ラインごとに分光し、それを観察領域全体にわたってスキャンすることでデータキューブを得る。二つ目は **wavelength scan** 方式であり、特定波長のみを透過するフィルタを用いて分光画像を取得し、透過波長をスキャンすることでデータキューブを得る。波長スキャンには機械的に分光フィルタを切り替えるタイプやチューナブルフィルタ等を用いた電気的制御で切り替えるタイプ、もしくは照明波長を切り替えるタイプが挙げられる。三つ目は **snapshot** 方式であり、イメージセンサの各ピクセルに異なる分光フィルタ（モザイクフィルタ）を設ける、あるいはレンズアレイと分光フィルタを用いることで1回の撮影でデータキューブを得る。それぞれの方式で特徴があるが、スキャン方式はスキャンに時間を要するため撮影対象が時間的に変化する場合には一般的に不向きである。本研究の対象である眼底撮影においては、眼球の固視微動（一点を注視しても起こる眼球運動）の問題により計測に時間を要すると精度の低下を招く。したがって、本研究では **snapshot** 方式を採用することとした。その中でもモザイクフィルタタイプを採用した。

実験では眼底カメラ（Topcon Corp., TRC NW6SF）にハイパースペクトルカメラ（Ximea, SNm4x4 VIS）を取り付けることで構築した。図1に構築した装置の外観写真を示す。眼底カメラの撮影ボタンを押す際に生じるXeフラッシュ用のトリガ信号をパルスジェネレーターを介して **delay** を制御してハイパースペクトル

カメラ撮影用の外部トリガ信号とすることで眼底カメラとハイパースペクトルカメラを同期させた。本装置は、眼に対して入射側となる照明光学系を変えずに受光側であるイメージセンサのみを取り換える（図1の丸点線部）ことで構築されており、安全性に全く問題なく人眼撮影できる。実際に被験者を撮影している様子を図2に示す。



図1 眼底ハイパースペクトルイメージング装置の外観写真。（丸点線部がハイパースペクトルカメラ）

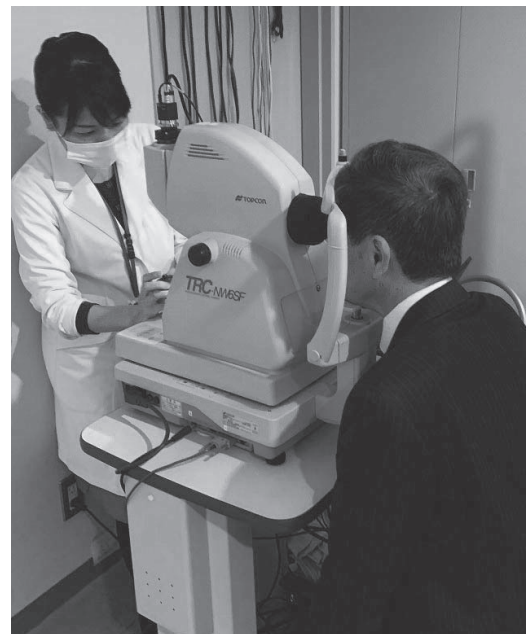


図2 眼底ハイパースペクトルイメージング装置による眼底撮影の様子

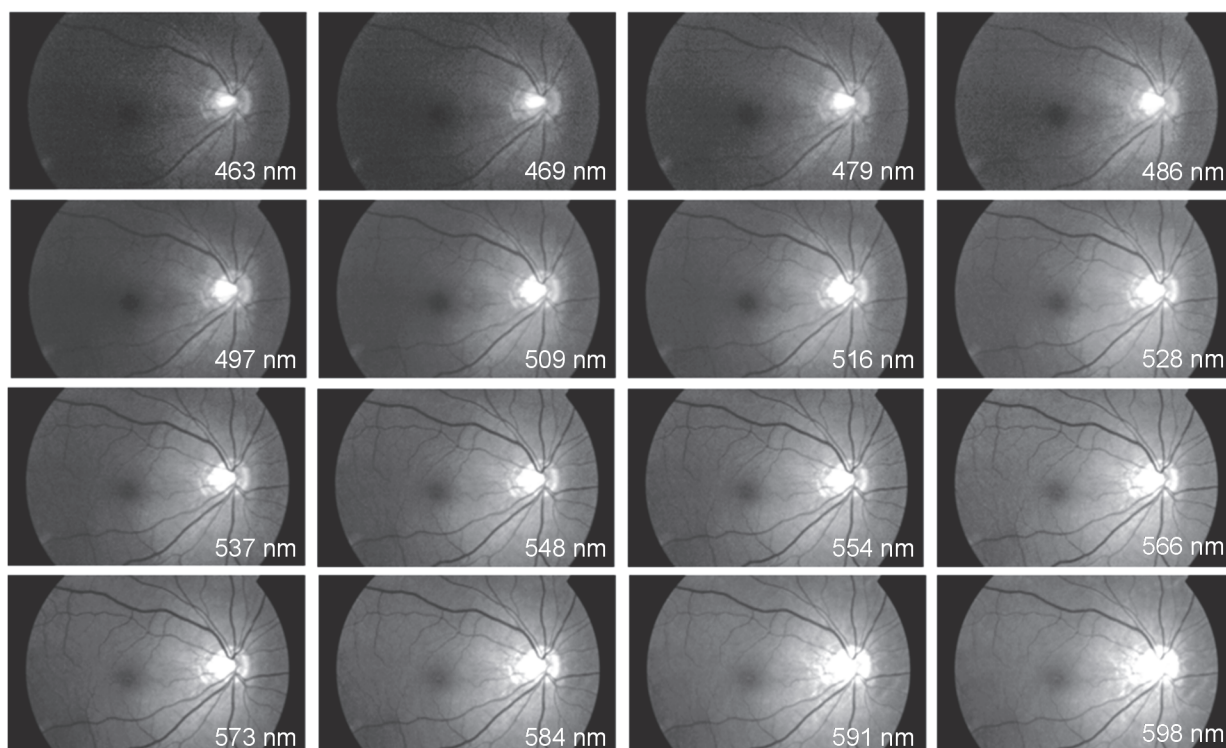


図3 被験者（右眼）の分光画像。（各行ごとに明るさを調整している）

## 2. 2 眼底ハイパースペクトルイメージングと反射光スペクトル

一般に **snap shot** 方式は他方式に比べて波長分解能と空間分解能が低いとされているが、本実験に使用したハイパースペクトルカメラにはファブリペロー干渉フィルタが用いられており、波長 460~600 nm の波長域にて 16 バンド（半値全幅 10~20 nm）の取得が可能で、各バンドの画素数は 510×270 pixels であった。構築した装置を用いて撮影した眼底分光画像を図 3 に示す。取得画像の分光精度を確認するために網膜血管部の吸収特性の評価を試みた。網膜血管部の反射輝度値を  $I_{in}$ 、血管部近傍の血管外からの反射輝度値を  $I_{out}$  とすると、2 つの輝度値の違いは血管部における吸収および散乱のみと見なすことができるため光学密度（OD: Optical density）は次式で表される。

$$OD = \log_{10} \left( \frac{I_{out}}{I_{in}} \right) \quad (1)$$

取得画像において動脈血管部の  $I_{in}$  と  $I_{out}$  をプロットしたグラフを図 4 に示す。眼底カメラの Xe フラッシュは取得波長領域において単調増加のスペクトルであり、その影響を受けた反射輝度値を確認した。これらの値から各波長の OD

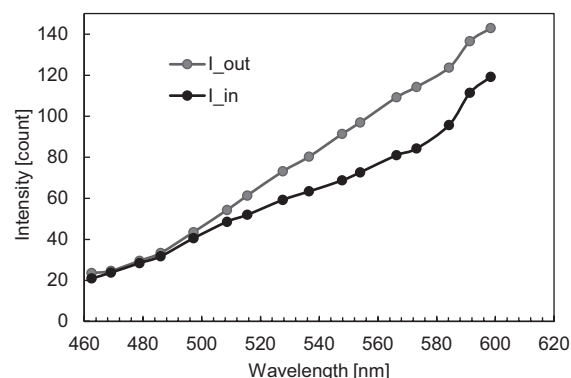


図4 各分光画像から得られた網膜動脈部の  $I_{in}$  と血管部近傍の  $I_{out}$ 。

を求めた結果を図 5 に示す。また、酸素化ヘモグロビン ( $HbO_2$ ) と脱酸素化ヘモグロビン ( $Hb$ ) の消衰係数スペクトル[14]も合わせて示す。動脈血管部において 520~580 nm の波長域で高い吸収をもつことが示され、さらに、図 5(b) に示す  $HbO_2$  スペクトルに類似した 2 つのピークを示す結果も得られた。しかしながら、各バンドの波長分解能が 10~20 nm 程度であるために明瞭とはいえず、短波長ほど入射輝度が低いためにノイズの影響を受けやすいことも示唆された。

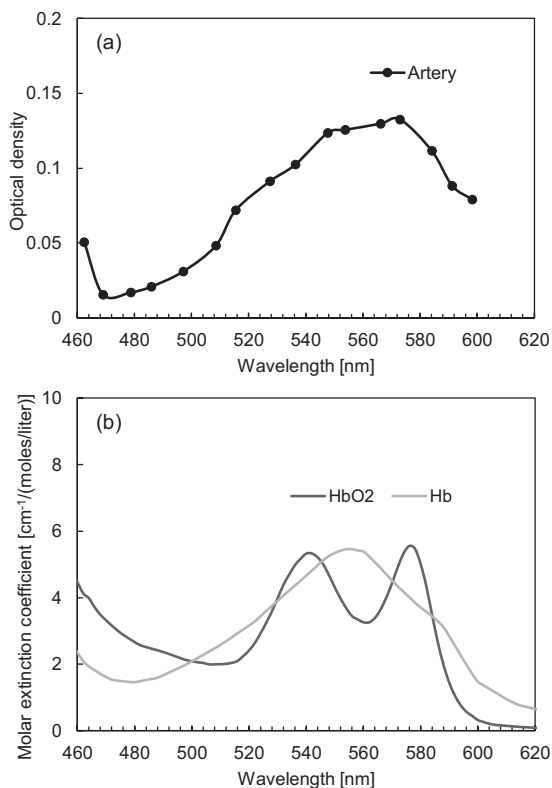


図5 (a)各波長の動脈血管部のODプロットと(b) HbO<sub>2</sub>, Hbの消衰係数スペクトル[14].

### 3 まとめ

本研究では簡便かつ非侵襲な精神神経疾患の検査法の提案を目指し、眼底ハイパースペクトルイメージング装置を構築した。1回のフラッシュ撮影で16バンドの網膜分光画像の取得を実証した。神経変性異常蛋白は網膜組織において神経線維層や神経節細胞層に蓄積するといわれており、ナノサイズの蛋白が網膜に蓄積することで波長依存の光散乱が生じると考えられる。現在は、神経内科と眼科の協力体制のもとで精神神経疾患患者の眼底分光画像計測を実施しており、今後、画像解析を進める予定である。

### 4 謝辞

本研究は、JST 創発的研究支援事業 JPMJFR2153 および公益財団法人柿原科学技術研究財団科学技術研究助成事業の支援を受けたものである。

### 参考文献

[1] S. Lemmens, et al., *Transl. Vis. Sci. Technol.*

9(9), 1–17 (2020).  
 [2] S. Ishikawa, Y. Yoshinaga, D. Kantake, D. Nakamura, N. Yoshida, T. Hisatomi, Y. Ikeda, T. Ishibashi, and H. Enaida, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 257, 557–565 (2019).  
 [3] J. Parkinson, *An Essay on the Shaking Palsy*, Whittingham and Rowland, London, (1817).  
 [4] 織茂 智之, *日老医誌* 53, 195–209 (2016).  
 [5] 赫 寛雄, *東医大誌* 81(2), 95–101 (2023).  
 [6] 坪井 義夫, *認知神経科学* 24(1), 27 (2022).  
 [7] 武田 篤, 第96回日本薬理学会年会 3-B-S24-2 (2022).  
 [8] T. G. Beach, J. Carew, G. Serrano, C. H. Adler, H. A. Shill, L. I. Sue, M. N. Sabbagh, H. Akiyama, N. Cuenca, *Neurosci. Lett.* 571, 34–38 (2014).  
 [9] I. Bodis-Wollner, P. B. Kozlowski, S. Glazman, and S. Miri, *Ann. Neurol.* 75(6), 964–946 (2014).  
 [10] X. Hadoux, et al., *Nat. Commun.* 10:4227, 1–12 (2019).  
 [11] S. Lemmens, et al., *Alzheimer's Research & Therapy* 12:144, 1–13 (2020).  
 [12] S. S. More, J. M. Beach, C. McClelland, A. Mokhtarzadeh, and R. Vince, *ACS Chem. Neurosci.* 10, 4492–4501 (2019).  
 [13] M. Halicek, H. Fabelo, S. Ortega, G. M. Callico, and B. Fei, *Cancers* 11, 756, 1–20 (2019).  
 [14] S. Prahl, Oregon Medical Laser Center, 4 (1998).<https://omlc.org/spectra/hemoglobin/summary.html>