

博士論文（要約）

圧縮センシングを用いた心筋組織
3次元膜電位分布の高速光学計測手法

原田 匠

心臓の拍動が変化する心疾患である不整脈は心室で発生すれば突然死につながり、また心房で発生した場合には脳梗塞といった心臓だけでなく身体周辺の症状へとつながる危険性のある疾患である。この不整脈の原因は心臓に流れる電気信号の乱れによるものであることが知られている。ただその詳細なメカニズムは不明なため、臨床での治療においてカテーテルアブレーションによる病変部位の焼却を行うが再発や回復しない場合もある。この現象解明のため動物の心臓を用いて電気刺激反応等を見ることで詳細な現象解明を試みている基礎医学的な研究が行われてきている。近年では電極計測ではなく、高解像度で計測可能な蛍光を用いた光学計測手法、オプティカルマッピングが主に用いられている。これは心筋組織の膜電位の変化に応じて蛍光の波長が変化する膜電位感受性色素と高速度カメラを用いて行う蛍光観察である。これによって多くの現象を考察することができ、医学的貢献に寄与してきている。しかしながらこの手法は組織表面上しか計測できない。一方で心筋組織は層状に電氣的活動様態のことなる組織で構成され、それぞれの層の電氣的活動に大きな差異が発生した時に電氣的興奮容態が乱されやすいと考えられているが、組織の深さ方向の様態に関しては不明な部分が多い。この様態を計測するために計測手法として表面と深さ方向を同時に計測する手法の研究が多く行われてきた。オプティカルマッピングにより組織の裏と表を内視鏡を用いて観察し、深さ方向の様態を推定する手法や、表面の電氣的興奮波面の様態から推定するもの等がある。これらの方法は主にオプティカルマッピングをベースに行っているものであり深さ方向の推定という手法に留まっており、複雑な興奮様態の計測や心臓を切開しなければ計測できないといった問題点が課題として残っていた。

一方で深さ方向の医学的計測手法としてはMR I、超音波、共焦点顕微鏡といったモダリティがある。MR Iや超音波は組織の深部まで計測可能だが心筋組織に流れる電氣的興奮を観察するのに十分な計測速度および現象解明のための視野範囲の広さ等を考慮すると妥当な手法ではないと言える。顕微鏡については深さ方向の限界が1ミリ以下が限度であり、動物心臓の心室筋の厚さが5ミリ程度であることを考えると十分な深さ計測とは言えない。そこで近年では顕微鏡より深い部位の計測を可能とするメゾスコピックな範囲での拡散光トモグラフィ手法Laminar Optical Tomography (LOT)が開発されている。この手法を用いた脳機能の計測、さらには心筋組織の興奮伝播を計測した研究も報告されている。しかしながら、こちらの手法は1本のレーザーを2枚のミラーで組織表面上を走査する計測手法なため興奮伝播を計測するのに十分な計測速度が得られていないという課題が残っていた。

以上の課題を考慮して、本研究では心筋組織の興奮伝播現象を計測可能とする高速計測システムの開発を目的とする。第二章において先行研究のLOT計測手法の高速化を目的とした並列計測システムの検討を行い、第三章では更なる高速化を実現するために圧縮センシングを導入したLOT計測システムの提案を行う。第四章ではシミュレーション

による基本性能の評価を行い、第五章では膜電位分布を対象とした検討を行う。第六章では多波長計測への拡張を検討し、第七章で原理証明のファントム実験について述べる。

第二章では並列計測システムを検討した。従来のLOT計測手法は1本のレーザーを2枚のミラーを用いて組織表面上を一点一点計測する手法であった。これによりハードウェア的に計測速度の限界があった。そこでここではハードウェア的解決策として並列に計測可能とするシステムの提案・検討を行った。この提案システムは励起レーザーを並列に多点で計測できるようにDigital Micro-mirror Device (DMD)を使い、組織表面上に様々なパターンでレーザーを照射できる。そしてこの組織表面上に照射したレーザーによって励起された色素の蛍光画像を高速度カメラで計測することで多点同時並列計測を可能とするものである。この計測システムを実際に構築し、ファントムによる計測実験を行った。生体組織を模擬した散乱体の中に蛍光色素を封入したガラスのキャピラリーを留置し計測を行った。精度に関してはサブミリでの再構成が可能であることを示した。計測速度については従来に比べて10倍程度が実現可能であることも示した。しかしながら複雑な興奮様態を計測するには計測速度の面で十分とは言えないことが結論として挙げられた。

その課題を踏まえて第三章ではハードウェア的な改良のみではなく、ソフトウェア的な側面を考慮し、再構成に必要な計測画像枚数を減らして高速度化を狙う新たな手法を提案した。この手法は信号処理等の分野で用いられている圧縮センシングと呼ばれる、疎な情報を少数のサンプリングから精度よく再構成する理論の導入を行ったものである。従来の手法では計測画像から3次元情報を再構成するときの逆問題としてTikhonovの正則化を用いていた。このとき求めたい3次元情報は疎な情報ではないが3次元周波数変換を行うことで情報を圧縮することができ、元の情報が有している疎な構造として見ることができる。この考えによって求めたい膜電位情報を疎な情報に変換し、圧縮センシングの枠組みを用いて少ない計測回数から膜電位分布の疎情報を再構成する。そして再構成された疎情報を逆変換することで求めたい本来の3次元情報を得るという手法を提案した。これによって並列計測システムで必要な計測回数を大幅に削減し、更なる高速度化の実現が期待される。

第四章では蛍光体を対象としてシミュレーションによって提案手法の基本性能について検討した。再構成の精度評価によって提案手法の再構成の特性を明らかにし、精度改善で必要となる感度補正手法を新たに提案した。この感度補正手法は従来補正手法の深さ方向の重みづけに加えて、照明パターンの空間的不均一性を考慮した手法であり、従来補正手法に比べ位置誤差が小さくなることを明らかにした。次に励起光の照射点数を変化させた時の再構成精度評価を行い、照射点密度と再構成可能深さについて考察し、計測プロトコルの方針について検討した。最後に離れた蛍光体を分離して判別する解像度について検討し、深さに応じた解像度について検討・考察している。

第五章では膜電位分布を対象としたシミュレーション実験を行った。最初に膜電位構

造が疎な構造を有しているかの検討のため様々な3次元周波数変換による圧縮性の評価を行った。また、圧縮センシングで再構成されやすいと考えられる大きな係数をエネルギーを指標として評価した。結果として組織化された膜電位分布構造は疎な構造を有していることが明らかになり、特定の変換が最も疎な構造に圧縮できることも明らかにした。この結果を元に各変換における再構成結果について評価を行った。ここでは組織表面上に照射する励起レーザーの点数及び計測回数をそれぞれ変化させて評価を行った。結果として、計測回数については計測回数が増えることにより、深さ方向の情報が鮮明になることが分かり、5回の計測回数では限界深さ2.5ミリまでの構造を再構成できた。照射点数については、膜電位分布の構造によって再構成精度が最もよくなる照射点数は異なり空間的に低周波の物は低密度の照射点数で、高周波の物は高密度の照射点数で精度が高いことが分かった。各膜電位分布モデルを平均的に見れば照射点としては密度1 points/mm²で精度が高いことも分かり、計測時に用いるべき照射点を決定することができた。さらに、ノイズによる影響についても考察した。計測値の強度に応じたシステムノイズを印加した時の再構成結果を従来手法と比較検討した。結果として、従来手法ではノイズが増加することで再構成ができないが、一方で提案手法ではノイズが増加しても再構成ができ、膜電位の分布構造を把握することができることが示された。

第六章では提案手法の多波長への拡張可能性について議論している。ここではこれまで検討してきた提案手法の核であるパターン照明と圧縮センシングの組み合わせによって多波長計測への拡張可能性を議論し、新たに多波長計測手法を提案した。2波長計測シミュレーションによって励起光照射点密度と各波長の画像のずれであるピクセルシフトとの関係性について考察し、必要となるピクセルシフトについて明らかにした。さらに3波長へと拡張し、2波長での議論が有効であることを示すことでさらなる波長増加の可能性について議論し、多波長計測の基礎的検討として有用性を示した。

第七章では原理証明のためファントム実験を行った。対象はイントラリピッド溶液中に留置したキャピラリー内の蛍光色素とし、静止した状態と移動させた様子についても計測を行った。結果として1000fpsの計測画像においてサブミリ精度で計測でき、シミュレーション実験で検討した提案手法の有用性について実証した。

第八章は結論となり、ハードウェア及びソフトウェアの両面から高速化を目指した計測システムを提案したが、シミュレーション実験で示された通り計測回数の削減がファントム実験においても実現できた。従来手法に比べ数百倍速い3次元高速度計測システムによって心筋組織の膜電位の計測が期待でき、さらには脳機能、血中成分の血流計測といった分野にも応用できる計測システムであると考えられる。