

京都大学	博士（医学）	氏名	千原 英夫
論文題目	<b>In vivo detection of atherosclerotic plaque using non-contact and label-free near-infrared hyperspectral imaging</b> (近赤外線ハイパースペクトルイメージングを用いた、非接触・無標識型プラーク同定法)		
(論文内容の要旨) 背景：不安定プラークは動脈硬化性病変の塞栓症の主要な危険因子とされている。また、頸動脈内膜剥離術においても術中塞栓の危険因子とされている。現在、臨床でのプラーク性状は術前の MRI や超音波検査、CT で評価されている。これらは非侵襲的な検査ではあるが、空間分解能が低く手術中の評価としては精度に欠ける。そのため、脳血管外科手術では ICG 蛍光法や血管造影といった侵襲を伴う検査が行われている。しかし、これらの検査法を駆使しても周術期に脳塞栓を来す症例があり、より詳細かつ侵襲の無い検査手法の開発が求められている。本研究では非接触かつ無標識手法による非侵襲的な血管外からの血管内プラーク診断法について検討した。方法：対象となるプラークモデルはヒト動脈硬化病変類似のプラークを形成する WHHL ウサギの大動脈モデルを選択した。7-8 月齢のオス WHHL ウサギ 5 例の腹部大動脈を対象とした。近赤外線測定装置は短時間に広範囲のハイパースペクトルデータを測定可能な Compovision(住友電工)を採用した。麻酔管理下に WHHL ウサギの腹部大動脈を露出させ、ハロゲンランプを光源とした励起光を対象血管へ照射し、反射光を波長 1000-2350nm のハイパースペクトルデータとして得た。対象血管は測定後、摘出し、軸方向への連続切片を作成し、脂肪染色(oil red O 染色)を行った。この組織切片でのプラーク分布から対象血管のプラーク map を作成した。解析には機械学習の手法である Leave-one-out cross-validation を使用した。評価対象の 1 例を除いた 4 例の病理組織切片から得られたプラーク map と近赤外線ハイパースペクトルイメージデータを教師情報として、学習させ評価対象症例ハイパースペクトルイメージデータを support vector machine でプラーク“あり”とプラーク“なし”に識別し、プラーク予測画像を作成し、実際の組織切片から得られたプラーク map と照合した。この手法で 5 例の WHHL ウサギ腹部大動脈を評価した。結果：本研究で得られたプラーク“あり”部位での近赤外線ハイパースペクトルイメージは脂質成分を反映して 1190nm 及び 1720nm 波長周辺に高い吸収域が確認された。また、水の吸収域の影響を受ける 1410nm から 1530nm ではプラーク“あり”部位とプラーク“なし”部位での差は認めなかった。これは近赤外線透過光を用いた報告と矛盾しない結果であり、本研究の反射系を用いた近赤外線測定が血管外から血管壁を越えて、プラークのハイパースペクトルデータを得られていることを示した。また、機会学習を用いたプラーク予測画像と組織切片から得られたプラーク map の照合では 5 例とも精度が高く(WHHL1:0.864±0.012 WHHL2:0.861±0.007 WHHL3:0.760±0.028 WHHL4:0.821±0.008 WHHL5:0.850±0.005)。また overall prediction performance は感度 0.814±0.017、特異度 0.836±0.020、精度 0.827±0.008 であり、ROC 曲線では AUC : 0.905(95%CI=0.904-0.906)と高いプラーク識別能を示された。考察：本研究は in vivo で標識を使用せず、血管外から近赤外線反射光のみを利用して、血管内のプラークを評価した初めての報告である。また、非接触型の測定装置であるため、極めて侵襲が少ない。本研究での近赤外線ハイパースペクトルデータの測定環境は実臨床における顕微鏡下血管手術環境と類似しており、臨床応用が可能な手法と考える。ただし、本研究の対象血管はウサギ腹部大動脈であり、血管径や血管壁の厚みがヒト血管とは異なるため、今後はより大径血管での検証が必要と考える。また、本研究で使用した機械学習による解析は教師情報を増やすことで精度が向上する。将来的に情報を蓄積することで識別能の向上が期待される。結論：近赤外線ハイパースペクトルイメージングは機械学習および support vector machine を利用することで非侵襲的に血管外より血管内プラークを同定することができる。			

(論文審査の結果の要旨)

頸動脈狭窄症のプラーク可視化には用途に応じて様々な手法が用いられている。本研究は、非接触かつ無標識手法による非侵襲的血管内プラーク同定法として、近赤外線の有用性について検討した。ヒト動脈硬化病変類似のプラークを形成する 7-8 月齢の WHHL ウサギ 5 例の腹部大動脈を対象とした。全身麻酔下に腹部大動脈を露出させ、ハロゲンランプを光源とした励起光を対象血管へ照射し、近赤外線カメラを用いて反射光から 1000-2350nm 波長の近赤外線ハイパースペクトルデータとして得た。得られたハイパースペクトルデータを Leave-one-out cross-validation で学習させた support vector machine で分類し、プラーク予測画像を作成した。このプラーク予測画像を摘出標本の連続切片から作成したプラーク分布と比較し検討した。得られた近赤外線ハイパースペクトルデータでは 1000-1380nm 波長、1580-1810nm 波長、1880nm-2320nm 波長において、プラーク形成部位ではプラーク非形成部位と比較し、有意な吸光度の上昇を認めた。機械学習を利用したプラーク予測画像の予測能は感度 0.814±0.017、特異度 0.836±0.020、精度 0.827±0.008 であり、ROC 曲線 AUC : 0.905(95%CI=0.904-0.906)であった。機械学習を利用した反射光近赤外線ハイパースペクトルイメージングは血管外から血管内プラークを同定することができた。反射光近赤外線ハイパースペクトルイメージングが非接触かつ無標識の非侵襲的プラーク同定法として利用できる可能性を示した。

以上の研究は、近赤外線を用いた動脈硬化性プラーク可視化の臨床応用に貢献し脳神経外科学に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 10 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降