

体内の空間データとスペクトルデータを取得するハイパースペクトル画像

スザン・ペトリ

医療用ハイパースペクトル画像(HSI)は、研究者や外科医、臨床医が体内の風景をより深く観察するために活用される。

赤・緑・青(RBG)の3色は、私たちが地球で日々生きるための知覚とナビゲーションの能力を支えている。数十年にわたるイメージングと人工衛星技術の進歩により、この惑星の風景はRGBだけでなくバンドやレイヤーによって、より深く、豊富で複雑に可視化できるようになった。同様の技術は、研究者や外科医、臨床医が人体の風景をより深く観察するためにも活用されている。

約50年前、米国宇宙航空局(NASA)と米国地質調査所(USGS)の共同プロジェクトの中で、ヴァージニア・ノーウッド氏(Virginia Norwood)が設計した、4バンドのマルチスペクトルスキ

ナーシステムであるランドサット1号が打ち上げられた。そのミッションは、宇宙から地球の可視光線と近赤外線(VIS-NIR)のデジタルデータを収集することだった。それ以降、人工衛星が継続的にスペクトルデータを収集している。マルチスペクトル画像(MSI)とハイパースペクトル画像(HSI)を含む成熟したリモートセンシング機能により、50年にわたる空間データとスペクトルデータが、膨大なパブリックドメインのアーカイブとして利用できる⁽¹⁾。

250～2500nmの範囲では、人体の空間データとスペクトルデータもHSIによって取得できる。反射、吸収、放出された放射光をとらえるセンサとソ

フトウエアを用いて、HSIが各ピクセルを4～6レイヤーではなく400～600レイヤーのデータに変換する。

残念ながら、人体向けのNASAのような組織は存在しない。人体の「可視光を超えた」解剖学と生理学の定量的解析やモデリングのためのリファレンス3Dデータを収集するミッションや予算を持つ単一の施設も存在しない。UV、IR、NIR、短波長赤外線(SWIR)で臓器、組織、体液、細胞を見たときに、正常なものと異常なものとの外観と挙動は患者によって異なる場合があり、カタログ化が困難だ。

そして、健康に関連する問題解決を画像に依存する人々は、さらに解決すべき課題を抱えている。他の高リスクの疾患に対する答えを求めるだけでなく、そのために独自のイメージングツールと高品質なスペクトルライブラリを作成する必要があるかもしれない。

さらに、チームは収集したデータをどう管理するかを決めなければならない。1つのスペクトルと2つの空間次元を含む未処理の3Dハイパーキューブファイルは、1ファイルで数百Gバイトを超えることがある。データ操作と保存のために、4テラバイト(TB)のコンピュータが基準となる。また、ハイパーキューブが生成する大量の情報から、ノイズ除去、分類、検出、パターンのクラスタリング、必要な情報

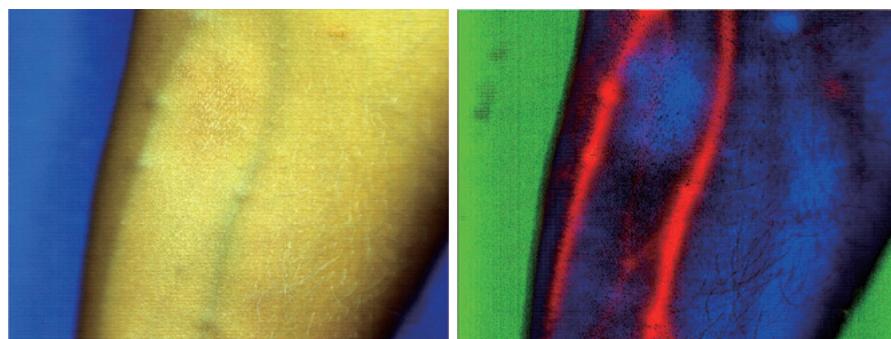


図1 ヒトの前腕血管を強調したもの。左に従来のRGBカメラによる画像を、右にIDCube処理後のSWIRによるハイパースペクトル画像を示す。データキューブは、米スティングレイ・オプティクス社(StingRay Optics)の色収差フリーのレンズを搭載したスペキム社製SWIRイメージング分光器に、SWIR感受性の2Dヒ化インジウムガリウム(InGaAs)カメラと英ラプターフォニクス社(raptor photonics)のNinoxを搭載して取得された。セントルイス・ワシントン大のベレジン氏の研究室のメンバーが作成した。

抽出の手法も学ばなければならない。そこには、複数のアルゴリズムや、最近ではディープラーニングやニューラルネットワークも必要とされている。

「ハイパースペクトル医療」の精巧さにおののく人がいるかもしれない。しかし、ソフトウェア企業や、大学と民間セクターの共同研究が、この課題に挑んでいる。

データ管理

2019年に米セントルイス・ワシントン大(Washington University in St. Louis)からスピンオフしたソフトウェア企業の1つである米HspeQ社は、コーディング経験が浅い人でも3Dデータセットを取得、分類、表示しやすくしている。

同大の放射線科准教授である同社CEO兼創業者のミハイル・ベレジン氏(Mikhail Berezin)は、当初は米国立科学財団(NSF)から資金援助を受けたソフトウェアを、大学からライセンス供与された。2020年、彼らのチームはデータキューブを処理するための入門用ソフトウェア「IDCUbe Lite」の無償ダウンロード提供を開始した(図1)。これまでに400回ダウンロードされた。

ベレジン氏によると、このソフトウェアは基本的なイメージング原理に馴染みのある人なら誰でも利用でき、使いやすく直感的なインターフェースを持っている。ユーザーは、がんの光学的シグネチャを開発して、前がん組織の自動検出、腫瘍のステージ分類、治療効果のモニタリングに活用できる。さらに、機械学習やAIを含む多くのHSIアルゴリズムが特徴であり、病変や組織異常、異常細胞を迅速に検出して同定することを支援する(図2)。

このソフトウェアは、UVから

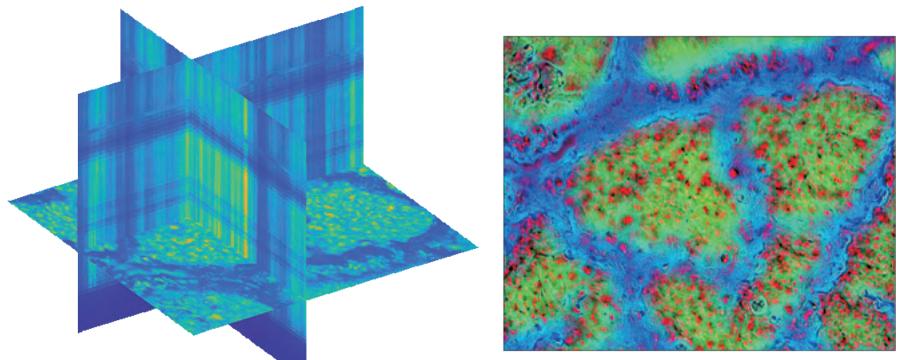


図2 脂肪肝生検の50倍顕微鏡下のハイパースペクトルデータキューブ。左はデータキューブ内のさまざまなスライスを示す組織生検の3Dビューを、右は端成分アルゴリズムを用いたハイパースペクトルデータキューブ分析を示す。セントルイス・ワシントン大のベレジン氏の研究室のメンバーが作成した。

SWIRさらにその先の波長にわたって使用でき、さまざまなフォーマットの画像ライブラリを保存、サポートできる。最大10枚の画像セットを同時に分析できる。

HspeQ社のソフトウェアをサポートするHSI装置を製造する企業には、米ミドルトン・スペクトルビジョン社(Middleton Spectral Vision)、フィンランドのコニカミノルタ傘下のスペキム社(Specim)、カナダのアリオンオプティクス社(Arion Optics)、米サイトビバ社(CytoViva)などがある。

皮膚表面の研究

皮膚の反射率、透過率、吸光率の研究は、少なくとも前世紀にさかのぼる⁽²⁾。近年は、スペインのラス・パルマス・デ・グララン・カナリア大(University of Las Palmas de Gran Canaria)の研究者が、VIS-NIR(400~1000nm)領域のスナップショットHSカメラを用いて色素製皮膚病変の検出と分類を容易にし、「日常診療内でin situ(その場での)臨床支援のための非侵襲的イメージングモダリティとしての可能性を示した」という⁽³⁾。

だが、HSIを効果的に、非侵襲的かつ非接触のベッドサイド機器にうまく組み込むには、まだやるべきことが残っている。

ある使用例では、米メリーランド大医学部(University of Maryland School of Medicine)の臨床准教授であるラージャゴーパール・スリニバサン氏(Rajagopal Srinivasan)が、COVID-19による皮疹(COVIDつま先とも呼ばれる)を研究しようと、独自開発したポータブルデバイスを用いた。小型で軽量だったが、撮影すべき面に優しくだが触れる必要があり、使用前後の消毒の問題や、患者と操作者の物理的接触によるリスクの増大が懸念された。

デバイスは400~1000nmまで2nm間隔でスキャンし、波長分解能(半値全幅)は約4nmだった。1回のスキャンにかかる時間は約30秒だった。しかし、生きている人間は呼吸をしており、皮膚のように組織表面が柔らかいと、スキャン中にz軸方向にわずかに動いてしまう。すると、ハイパーキューブ内のスライス間の画像にブレ、焦点ズレ、位置ズレが生じてしまう。そこで同氏は、3Dプリントでスタビラ

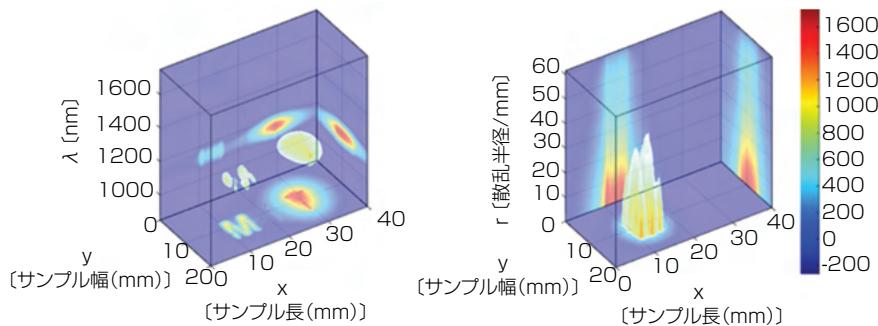


図3 左は「MIT」をモチーフにしたDOLPHINハイパースペクトルイメージング、右は同じモチーフで超拡散イメージングから取得した散乱半径を示す。

イザーを製作する必要があった。

スリニバサン氏は医療応用におけるHSIに熱心に取り組んでいるが、データの解釈や一般化には、キャリブレーションの欠如、再現性の欠如、健常と疾患におけるスペクトルデータの精選例からなるリファレンス品質のデータベースの欠如が課題となっている。

皮下を非侵襲的に

画像診断を利用して末期がん、特に

卵巣がんの検出に関する課題を解決しようとしているのがアンジェラ・ベルチャー氏(Angela Belcher)だ。自身は、マンモグラムに類似しながらもより侵襲性の低いシステムで、ステージ1または2、あるいはさらに早期に腫瘍を見つけることを想像している。

米マサチューセッツ工科大(Massachusetts Institute of Technology)の生物工学・材料科学工学教授で生物工学科長であるジェームズ・メイソン・

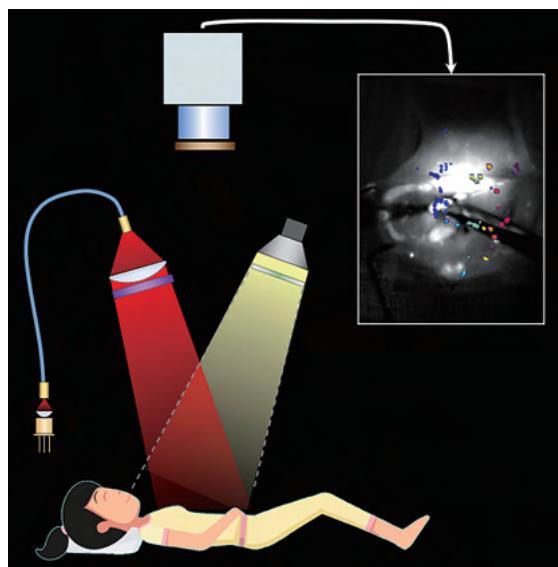


図4 卵巣がん患者の腫瘍をデバルギングするため、近赤外(NIR)蛍光画像で手術をリアルタイムに誘導するSWIFTIシステムの概略図。

クラフツ氏(James Mason Crafts)とともに、ベルチャー氏は進化生物学、エレクトロニクス、バッテリー、太陽電池、先端材料に関するバックグラウンドを画像研究に活用している。ベルチャー氏はMITのチーム(ベルチャー研究室)を率いるほか、米コッホ総合がん研究所(Koch Institute for Integrative Cancer Research)のメンバーとしても活動している。

数年前、ベルチャー氏は、自分が見たいものを見るためには独自のイメージング技術を構築する必要があるという考えに至った。そこで同氏は、システム設計に2つの道を切り開いた。

1つは、DOLPHIN(Detection of Optically Luminescent Probes using Hyperspectral and diffuse Imaging in Near-infrared)と呼ぶ新規システムだ。これは、HSIと超拡散NIR-II(NIR-IIは950~1650nm)を組み合わせてミリメートルサイズの腫瘍を見るので、これまでになかった皮下7~9cmのシグナルを検出できる⁽⁴⁾。CTや超音波、その他のイメージング技術で見つかる腫瘍のほとんどは1cm程度である(図3)。

もう1つは、SWIFTI(Short-Wave Infrared Fluorescence Tri-band Imager)である。これは、米マサチューセッツ総合病院(Massachusetts General Hospital)の外科医と腫瘍医、米MITリンカーン研究所(MIT Lincoln Lab)のエンジニアと共同開発した画像誘導型のリアルタイム手術支援システムである。このシステムは、外科医が0.2mmという非常に小さな腫瘍を見つけて切除する「デバルギング」という処置を支援する。卵巣がん細胞によって過剰発現しているタンパク質に結合するペプチドでコーティングされた単層カーボンナノチューブからなる蛍光発光ナノ粒子プローブ(図4)を利用する⁽⁵⁾。

今後数年間で、ベルチャー氏は病変と前兆を研究する予定である。卵巣がんの80%は卵管から発生するため、DOLPHIN技術を初期病変に適応する考えだ。

脳内へ

数十年間、脳腫瘍を発見するための主な方法は生検だった。針、MRIを使う定位固定、直視下いずれの方法も時間を要し、侵襲的で高額である。針生検は穴を開ける必要があり、直視下生検はリスクが高くて回復に時間がかかる。さらに、脳腫瘍組織は周辺の正常組織と酷似しているために、手術で脳組織が露出されてわずかなずれが生じると問題になり得る。

腫瘍組織と正常組織を見分ける唯一の方法は人間の目だが、外科医は意図せずとも正常組織を傷つけてしまうかもしれない。ハイパースペクトルシステムは通常VIS-NIR(400~1000nm)またはNIR(900~1700nm)で作動し、より精密で低侵襲ながん検出の可能性をもたらす。

非侵襲的な疾患検出は米ヘッドウォール・フォトニクス社(Headwall Photonics)の戦略的イニシアチブである。同社は、データ取得用の収差補正済みのセンサシステムと、特定の検出アルゴリズム用のソフトウェアを研究者や外科医に提供している。疾患状態の幅広さと多様性を考慮すれば、異なる疾患状態に対するスペクトルデータ活用で同社を支援できる研究者との共同開発が、スペクトル評価には必要だ。

例えば、ヘッドウォール社は、2014年から2016年まで実施された、7チームからなる欧州画像コンソーシアムHELIcoID(HypErspectraL Imaging Cancer Detection)プロジェクトと協働した。同社は、4つの大学、3つの

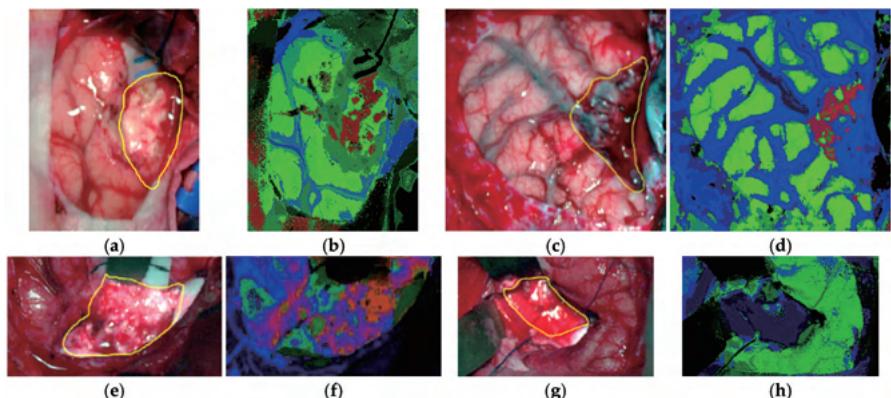


図5 HELICOIDのシステムを使用した検証データベースから得られた腫瘍組織の識別結果：脳腫瘍グレード1のハイパースペクトル画像の合成RGB画像とスペクトル分類マップ(a, b)。髓膜腫グレード1のハイパースペクトル画像の合成RGB画像とスペクトル分類マップ(c, d)。グレード2の乏突起腫瘍のハイパースペクトル画像の合成RGB画像とスペクトル分類マップ(e, f)。膠芽腫のハイパースペクトル画像の合成RGB画像とスペクトル分類マップ(g, h)。(画像提供：ラス・パレマス・デ・グラン・カナリア大のグスタボ・マレーロ・キャリコ准教授[Gustavo Marrero Callico])

産業パートナー、2つの病院を含むこのグループに、2種類のセンサシステムを提供した。同社社長兼CEOのデビッド・バノン氏(David Bannon)によると、脳腫瘍手術の際に神経外科室で使用する分光装置の開発と実装という第1の目標と、正常組織とがん組織を識別する性能を確立する第2の目標とともに達成できたという。

この共同研究から得られた知見は、非侵襲的な治療や精密医療におけるスペクトルイメージングの性能に対する

認知度を広げるものである(図5)。脳腫瘍だけでなく、HSIは細胞分光法、デジタル病理学、迅速診断法、内視鏡技術に影響を与えるかもしれない。

HSIは、今なお新興技術だと言われている。HSpeQ社のベレジン氏は、「世界のヘルスケアでは、特定の疾患の広がりを予測するために地理空間画像を活用する兆しがある」と述べる。

もしそうであれば、この惑星の風景と人体がHSIによってつながることを示唆する進歩である。

謝辞
ヘレン・ハーボン氏(Helena Hurbon)、ミハイル・ベレジン氏、ラージャゴーパール・スリニバサン氏、アンジェラ・ベルチャー氏、ピーター・ジェンソン氏(Peter Jenson)、ロス・ナカツジ氏(Ross Nakatsuji)、デビッド・バノン氏に感謝する。

参考文献

- (1) <https://go.nasa.gov/3ANxsiQ>.
- (2) C. Sheard and L. A. Brunsting, *J. Clin. Investig.*, 7, 559-574 (1929).
- (3) R. Leon et al., *J. Clin. Med.*, 9, 6, 1662 (2020).
- (4) <https://bit.ly/Petrie-Ref4>.
- (5) <https://bit.ly/Petrie-Ref5>.

著者紹介

スザン・ペトリは米ベニントン大(Bennington College)で詩学の修士号を取得したサイエンスライターである。