

2024年度（第49回）學術研究振興資金 學術研究報告

学 校 名	帝 京 大 学	研究所名等		
研 究 課 題	網膜の機能と構造を重畳したレチナマップの作成 ー近視進行機序の解明ー		研 究 分 野	医 学
キ ー ワ ー ド	①多局所網膜電図、②網膜走査、③MEMS、④視覚電気生理、⑤アイトラッキング、⑥眼科			

○研究代表者

氏 名	所 属	職 名	役 割 分 担
広 田 雅 和	帝京大学医療技術学部 視 能 矯 正 学 科	准 教 授	研究代表者・研究統括・機器開発・実験実施・ データ解析・論文執筆

○研究分担者

[illegible]

網膜の機能と構造を重畳したレチナマップの作成 —近視進行機序の解明—

1. 研究の目的

本研究の目的は、①100 度以上の広範囲における局所網膜の機能を評価できる網膜走査型多局所網膜電図 (mfERG) を開発し、②アイトラッキングシステムの実装により、網膜刺激の精緻な制御を実現する。そして、③網膜の機能と構造を重畳した、レチナマップを作成し、近視の進行機序の解明に挑戦することである。

近視の進行は不可逆的であり、強度近視は網膜疾患や緑内障などの失明リスクを増加させる (Flitcroft DI, Prog Retin Eye Res, 2012)。近視人口は世界的に増加しており (Dolgin E, Nature, 2015)、2050 年には世界人口の約 50% が近視、失明リスクが高い強度近視は世界人口の約 10% (9.7 億人) に達すると試算されている (Holden BA et al., Ophthalmology, 2016)。

近視の進行は、周辺網膜におけるピント位置が原因である軸外収差論 (Smith EL 3rd et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005) が支持されており、Atchison らのグループは、磁気共鳴画像 (MRI) を使用し、周辺網膜における視細胞の配列と近視度数の間に相関があることを明らかにした (Atchison DA et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005)。近視が進行すると周辺網膜の機能および構造に変化が起こることは確実である。しかし、近視の進行による周辺網膜の構造変化は、100 度以上の広範囲における網膜形状を撮影可能な広角 OCT の登場によって調査が進んでいるが (Breher K et al., Sci Rep, 2020)、近視の進行による周辺網膜の機能変化は、測定機器が存在せず、未知のまま放置されている。

局所網膜の機能を評価する手法として、mfERG がある (図 1)。周辺網膜の機能を評価するには、mfERG の測定範囲を拡大すれば良いが、周辺網膜では、眼内に入射した光が屈折・散乱することで網膜上に到達する光量が減少し、網膜機能を適切に評価できない、屈折異常に依存した課題を抱えている (図 2)。この課題を解決するため、我々のグループは、網膜走査型 RGB 半導体レーザ光 (RGB レーザ光) に注目して、RGB レーザ光は光線束が細く、屈折異常の影響を受けにくいことを証明し (図 3)、その結果を基に、網膜走査型 mfERG の試作機を世界で初めて開発した (図 4)。近視の進行機序の解明は、失明リスクを抱える世界人口の約 10% もの人々を救うことができるため、健康寿命延伸や医療費削減をはじめとした、絶大な社会経済的波及効果がある。

2. 研究の計画

本研究では、MEMS ミラーを用いた網膜走査型 RGB 半導体レーザ光 (RGB レーザ光) で網膜を直接光刺激する網膜走査型 mfERG の測定範囲を拡大する。我々のグループは網膜走査型 mfERG を開発しており (図 4)、網膜走査型 mfERG では従来機で問題だった、周辺網膜における mfERG 波形の振幅低減を大幅に抑制できることを確認している (図 5)。しかし、近視に伴う眼球形状の伸展により、周辺網膜の刺激強度は低下することが予想される。そこで、本研究では、網膜中心部の mfERG 波

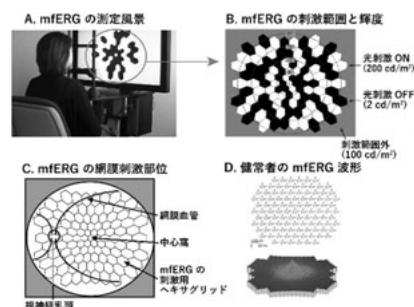


図 1. mfERG の概要

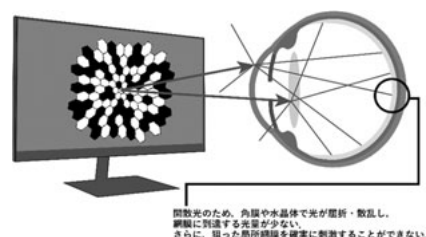


図 2. 従来の mfERG の問題点

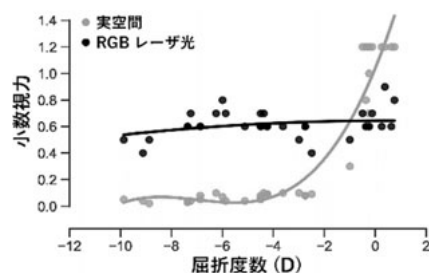


図 3. 屈折異常の影響評価

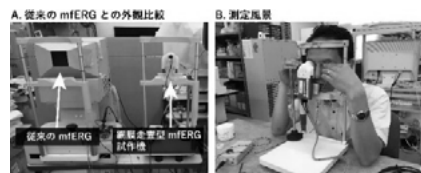


図 4. 従来機と網膜走査型 mfERG

形を基準として、周辺部の mfERG 波形が減衰していた場合、光刺激の強度を自動調整する人工知能（AI）センシングを開発することで屈折異常の影響を除外した、真の mfERG 波形を全ての被験者で測定可能とする。周辺網膜の機能を評価する際は、被験者の視線位置（眼位）を監視する必要がある。そこで、RGB レーザ光を出力するモジュール（RGB レーザモジュール）の光軸上に前眼部観察用の近赤外線カメラを増設し、角膜反射と瞳孔重心から眼位を計測するアイトラッキングシステムを開発する。網膜走査型 mfERG 測定中の被験者の眼位を監視し、広角 OCT で撮影した網膜の構造と網膜機能の位置合わせを実現させる。

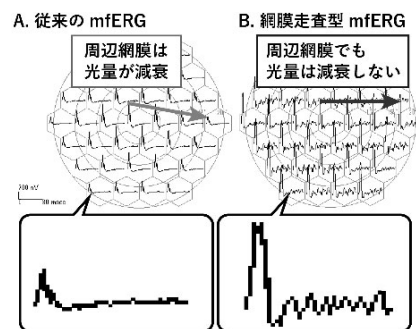


図 5. mfERG 波形の振幅比較

・RGB レーザ光の波長および刺激強度の最適化 [R6 年度、担当：広田、三橋、佐々木、加藤]

図 5 に示した通り、網膜走査型 mfERG は周辺網膜における光量の減衰が従来機よりも低いことが示されている。しかし、錐体視細胞（錐体）は、長波長の光感受性が高い L 錐体、中波長の光感受性が高い M 錐体、短波長の光感受性が高い S 錐体の 3 種類が存在し、全錐体の 90% を占める L 錐体と M 錐体の割合は、屈折異常との関係が予想されている (Hagen LA et al., Vis Res, 2019)。そこで、健常者 200 名を対象として、同一輝度（光刺激 ON: 200 cd/m²、OFF: 2 cd/m²）で RGB レーザ光の波長を短波長（500 nm）から長波長（600 nm）へ 5 nm 刻みで変更したときの網膜活動電位を記録する（設備関係支出 1、教育研究経費支出 1、人件費支出 1-2）。並行して、各被験者の他覚的屈折度をオートレフラクトメータ（TONOREFⅢ、ニデック）、眼軸長を光学式眼軸長測定機（OA-2000、トーメー）で測定する。取得したデータを基に、被験者の屈折異常によって RGB レーザ光の波長および刺激強度を自動変更するアルゴリズムを追加する。mfERG の刺激強度はグリッド毎に調整する必要があるため、代表者の広田が AI 技術の一つであるディープラーニングを用い、各グリッドで得られた mfERG の波形から、AI が自動で刺激強度を最適化するソフトウェア（AI センシング）を開発する（図 6）。

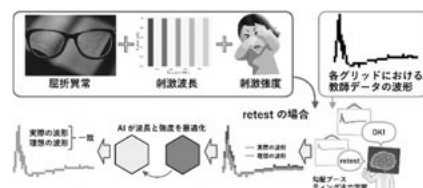


図 6. AI センシングの概要

・アイトラッキングシステムの実装 [R7 年度、担当：広田、三橋、佐々木、加藤]

網膜走査型 mfERG に被験者の固視監視用近赤外線カメラを増設し、前眼部画像から被験者の眼位を計測するアイトラッキングシステムを開発する。既に我々のグループはアイトラッキングシステムの基礎技術を開発している（図 7）。

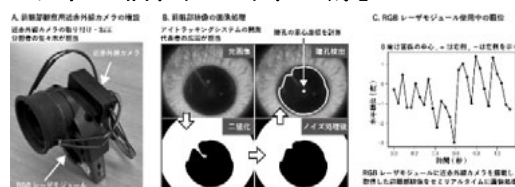


図 7. アイトラッキングシステムの試作

本研究では、アイトラッキングシステムを実用化するため、近赤外線カメラの視野角を広角化し、精度を向上させる。RGB レーザモジュールの光軸上に近赤外線カメラを増設するための光学シミュレーションは分担者の三橋が担当し（図 8）、カメラの増設に伴うカスタマイズの部品開発は分担者の佐々木が担当する。

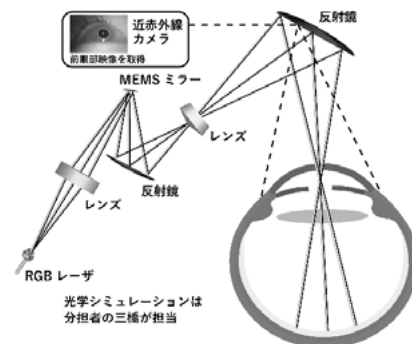


図 8. 視野角拡大のための光学調整

その後、健常者 50 名をリクルートし、アイトラッキングの精度を検証する。アイトラッキングの精度検証では、被験者に動く視標を 300 秒間追従させ、ゲイン（視標の位置と眼位の比）と瞳孔検出エラー率を主要評価項目とする。健常者のゲインは 0.7-1.1 が正常範囲とされている。瞳孔検出エラー率は市販されているアイトラッカーの水準が 10% を基準としている。従って、ゲインが 0.7-1.1 の範囲内かつ瞳孔検出エラー率 10% 以下を目標とする。アイトラッキングの精度を担保できたあと、アイトラッキングシステム ON 時と OFF 時における、網膜活動電位のばらつきを比較する。

3. 研究の成果

・RGB レーザ光の波長および刺激強度の最適化

本研究において、AI センシングの開発に成功した。本研究開発では、波長と光刺激の強度の二つをパラメータとしたが、AI モデルの寄与率を確認すると光刺激の強度のみでモデルを作成したほうが、精度が高いことが判明した。網膜中心部の mfERG 波形と比較して、網膜周辺部の mfERG 波形は振幅が小さくなる。網膜中心部に対する網膜周辺部の振幅減衰率は屈折異常の強さに依存する。従来機が約 80%減衰していたのに対し、AI センシングを活用した網膜走査型 mfERG の減衰率は約 68%と、従来機で課題だった網膜周辺部の振幅減衰を有意に改善できた。当初は、従来機が約 80%の振幅減衰率であったため、60%以下を目標としたが、視細胞（錐体細胞）密度からの概算値であったため、誤差の許容範囲であると考えている。

・アイトラッキングシステムの実装

近赤外線カメラの視野角拡大およびアイトラッキングシステムの開発に成功した。これにより、被検者の視線動揺を確実に捉えることができるようになった。中間目標では水平画角 25mm 以上を目標にしており、達成できたが、眼周囲が多く映り込んだ場合、後述するアイトラッキングの精度に影響を与えることから、視野角 80 度の範囲でトリミングし、解析からは除外した。アイトラッキングシステムは、瞳孔検出エラー率約 5%、サンプリングレート 30Hz でのリアルタイム解析を実現した。

4. 研究の反省・考察

本研究は、1 年目で 2 年目までに予定していた研究内容を完遂することができた。以上のことから、進捗状況は非常に良好だったと考えている。研究成果の一つである AI センシングは、AI の予想よりも振幅が低い/高いで網膜刺激の強度を変更するアルゴリズムを実装することに成功したが、患者を対象とした場合、AI の予測が疾患で悪くなっているのかを健常者データしか手元にない現段階では確定することができないことや、これまでに視覚電気生理の世界で AI センシングを実装した前例がないため、学会のコンセンサスを得る必要があり、今後の mfERG に AI センシングはデフォルト装備として搭載せず、医学的なエビデンスが確立した後に、実装する方向を考えている。

5. 研究発表

(1) 学会誌等

1. **Masakazu Hirota (corresponding author, CA)**, Kakeru Sasaki, Kanako Kato, Ryota Nakagomi, Ryusei Takigawa, Chinatsu Kageyama, Seiji Morino, Makoto Suzuki, Toshifumi Mihashi, Atsushi Mizota, Takao Hayashi. Ocular Accommodative and Pupillary Responses During Fixation on Augmented Reality With a Maxwellian Display. Investigative Ophthalmology & Visual Science 65(11) 30 2024年9月.
2. Megumi Fukushima, **Masakazu Hirota (CA)**, Takafumi Yukimori, Akio Hayashi, Yoko Hirohara, Makoto Saika, Kumiko Matsuoka. Evaluation of objective and subjective binocular ocular refraction with looking in type. BMC Ophthalmology 24 170 2024年4月.

(2) 口頭発表

1. 今 綾香、行森 隆史、境原 学、広原 陽子、雑賀 誠、**広田 雅和**、不二門 尚。Chronosを用いた眼優位性テスト3種の比較評価。第3回 日本老視学会 2025年1月。
2. 奥村 雄一、**広田 雅和**、猪俣 武範、柳野 健、藤尾 謙太、猪俣 明恵、黄 天翔、諸岡 裕城、中尾 新太郎。眼画像および質問紙票を用いた眼疲労予測機械学習モデルの検討。第3回 日本老視学会 2025年1月。
3. 橋爪 くれあ、渡辺 真生、新井 慎司、瀧川 流星、加藤 可奈子、池田 結佳、**広田 雅和**。COメジャーを用いた水平眼球偏位量の評価。第 65 回 日本視能矯正学会 2024年11月。
4. Shiho Kunimatsu-Sanuki, Takeo Fukuchi, Masayo Takahashi, Makoto Itoh, Junpei

- Kuwana, **Masakazu Hirota**, Kenji Inoue, Atsushi Mizota. Characteristics of Older Drivers With Glaucoma in Driving Assessment Clinic. American Academy of Ophthalmology 2024 2024年10月.
5. **広田 雅和**. 視覚障害のメカニズムと日常生活について。厚生労働省 令和 5 年度 自立支援機器イノベーション人材育成事業 2024年9月。
 6. 橋爪 くれあ、加藤 可奈子、瀧川 流星、渡辺 真生、行森 隆史、今 綾香、境原 学、広原 陽子、雑賀 誠、**広田 雅和**。Chronosを使用した立体視検査の評価。第 60 回 日本眼光学学会 2024年8月。
 7. 渡辺 真生、瀧川 流星、**広田 雅和**、新井 慎司、橋爪 くれあ、池田 結佳。imo Plus CSによるコントラスト感度測定の検討。第 60 回 日本眼光学学会 2024年8月。
 8. **広田 雅和**。Cheer up! Revisiting Eye Exams 眼科検査を見直す：他覚的屈折検査を見直そう。第 60 回 日本眼光学学会 2024年8月。
 9. **広田 雅和**、佐々木 翔、加藤 可奈子、中込 亮太、新井 慎司、瀧川 流星、渡辺 真生、橋爪 くれあ、森野 誠治、鈴木 誠、三橋 俊文、井上 裕治、林 孝雄。Maxwellian光学系によるAR映像注視時の眼球屈折度変化：明るさの影響。第 60 回 日本眼光学学会 2024年8月。
 10. **広田 雅和**、渡辺 真生、渡部 維、佐々木 翔、加藤 可奈子、臼井 千恵、林 孝雄、井上 裕治。アンサンブル学習を用いた 眼底写真の回旋偏位量推定。第 80 回 日本弱視斜視学会 2024年6月。
 11. 渡辺 真生、**広田 雅和**、新井 慎司、池田 結佳。ホットアイマスク着用による眼疲労緩和効果の検討。第 80 回 日本弱視斜視学会 2024年6月。
 12. **広田 雅和**。視野障害患者の運転時における視線の動き。第 13 回 日本視野画像学会 学術集会 2024年6月。
 13. **Masakazu Hirota**, Kakeru Sasaki, Kanako Kato, Ryota Nakagomi, Ryusei Takigawa, Chinatsu Kageyama, Morino Seiji, Makoto Suzuki, Toshifumi Mihashi, Atsushi Mizota, Yuji Inoue, Takao Hayashi. Accommodative response while viewing augmented reality images in real settings using Maxwellian display. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2024 2024年5月。
 14. Maki Watanabe, **Masakazu Hirota**, Ryusei Takigawa, Kanako Kato, Yuka Ikeda. The relationship between tear film stability and visual fatigue in smartphone use. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2024 2024年5月。
 15. Takafumi Yukimori, Ryoka Kon, Manabu Sakaiharu, Yoko Hirohara, Makoto Saika, **Masakazu Hirota**, Takashi Fujikado. Comparison of accommodative response between binocular and monocular visions and between open and closed Badal-lens viewings. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2024 2024年5月。
 16. Ryusei Takigawa, **Masakazu Hirota**, Kakeru Sasaki, Chinatsu Kageyama, Takao Hayashi. Effect of Aniseikonia on Visual Fatigue Using Head Mounted Display for Virtual Reality. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2024 2024年5月。
 17. Yuichi Okumura, **Masakazu Hirota**, Akie Midorikawa-Inomata, Ken Nagino, Takashi Negishi, Eiji Ogawa, Shintaro Nakao, Takenori Inomata. The visual fatigue and visually induced motion sickness of a Virtual Reality application for periatric amblyopia therapy. The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2024 2024年5月。

他 4 報

(3) 出版物

1. **広田 雅和**。臨床研究における人工知能の活用。眼科手術 37(3) 283-287 2024年7月。
2. **広田 雅和** (担当:分担執筆、 範囲:複視の検査)。眼科診療エクレー4: 最新 弱視・斜視診療エキスパートガイド。中山書店 2024年4月。