

## 2. 未病と抗老化 Vol.29 : 00-00 (博慈会 特別総説部門賞)

# 眼からみる老化脳 HSIカメラによる軽度認知障害(MCI)の 未病診断へ向けて

森 望<sup>1),2)</sup>, 中澤 崑<sup>3),4)</sup>

## 要旨

眼の網膜は非侵襲的にアプローチが可能な脳へ直結した神経組織である。網膜画像は一般の眼科クリニックにも備えられている光干渉断層計（いわゆる OCT）による眼底検査で簡単に取得することができる。それにより老年性神経変性疾患における微妙な変化を検知することが可能となってきた。人の眼の網膜には脳内に直結する視神経節細胞が百万個ほど存在するが、認知症、特にアルツハイマー病患者において網膜層の薄化や視神経束の萎縮があることが、この二十年ほどの OCT による計測結果から指摘されている。また、アルツハイマー病脳での典型的な病理像である老人斑（plaques）と神経原線維変化（tangles），その元となるアミロイド $\beta$ やリン酸化タウの沈着が、死後脳の患者の脳内だけでなく、網膜においても観察されてきている。先進的な改良型の OCT によるこれらの結果に加えて、最近、ハイパースペクトルイメージング（HSI）カメラと呼ばれる最新技術によって、アルツハイマー病の原因となるアミロイド $\beta$ 量を網膜上で測定する方法が開発されている。これを活用すれば、簡便な眼底検査で、高齢者の認知症発症リスクの診断ができる可能性がある。本稿では、従来の OCT に加えて、HSI カメラを用いた最近の研究動向を比較精査し、今後の認知症予防へ向けての活用の可能性と注意点について考察する。

**Key words:** アルツハイマー病 ハイパースペクトルカメラ 軽度認知障害 (MCI) 眼底検査  
網膜

## 緒言

アルツハイマー病（AD）をはじめとする認知症が欧米でもアジアでも急増している。その予備軍は軽度認知障害（MCI）と呼ばれる未病状態である。今の日本では65歳以上のうち数百万人がそれに該当すると推定されている。昨今の高齢化社会における認知症患者の増加は、患者個人だけの問題ではなく、その介護者、支援者も含めた大きな社会問題となる。簡便なしかし信頼にたる有効な認知症発症リスク評価法の開発が医療経済の視点からも急務である。しかし、AD であるか、MCI かどうかを判定する基準がはっきりしない。多くは認知症の検

査に汎用される簡易認知テストのスコアで評価されているのが実態だが、それは科学的信頼性の観点からは疑問が残る。研究面では老人斑（plaques）と神経原線維変化（tangles）という二種類の明確な AD の病理像があり、その生成背景として脳内でのアミロイド $\beta$ （A $\beta$ ）やリン酸化タウ（p-Tau）の蓄積といった分子マーカーの存在も明確になっている。しかし、これらの分子を生きた患者の状態で非侵襲的に検出するのは、簡単ではない。

眼の網膜は非侵襲的に観察可能な唯一の中核神経組織である。光を受容する視細胞からの情報を双極細胞を経て、網膜層でもっとも大きな視神経節細胞のすべての軸索束が太い束（視神經）となって網膜の唯一の光非応答部である視神経乳頭から脳の内部、視床後部の外側膝状体へとつながってゆく。視床は発生期の間脳に由来するれっきとした脳組織だが、眼の網膜もやはり間脳に由来

1) 福岡国際医療福祉大学・医学部・視能訓練学科・教授  
morinosm@takagigakuen.ac.jp

2) 長崎大学名誉教授

3) 東北大学・医学部・眼科・教授

4) 東北大学病院・臨床研究推進センター・副センター長

する。間脳の外側にできる小さなくぼみである眼胞がレンズ（水晶体）を含めて眼全体の原基なのである。したがって、眼と脳は発生の期間を通じて、幼若期からずっと脳と直接的なつながりを維持している。そのつながりは老年期になってもなんら変わることはない。

眼の網膜にある視神経節細胞は脳内の海馬ニューロンや皮質ニューロンと同様に高齢期には老年性の変性が生じやすく、ADと似た老年性の神経変性疾患もある。ただし、認知症ではなく視覚障害となる。しかしながら、もし、脳内での老年性変化が網膜にも同程度に反映されるとしたならば、脳内の状況を網膜を通じて推察することが可能となるだろう。眼から脳を覗く、その「窓」として網膜を利用するのである。網膜であれば、常に、簡便に、非侵襲的に観察することが可能である。痛みもなく、短時間で、網膜画像の取得が可能なのである。

したがって、以前から、老年性脳内変化が網膜にどの程度反映されるのか、あるいはADの場合、その死後脳で観察される典型的な病理像であるplaquesやtangles、その元になるA $\beta$ やp-Tauの蓄積を網膜で観察することはできないか、そんな研究がなされてきた<sup>1-3)</sup>。網膜でアミロイドやタウを検知できれば、それは認知症の検査にも応用できる可能性がある。「認知症」そのものの診断は、無論、脳の所見からなされるべきものだが、「認知症リスク」への診断については、網膜から可能かもしれない。その信憑性は脳と網膜の相関度に依存する。

本稿では、網膜におけるAD所見、特にA $\beta$ の蓄積について、従来のOCTを使った計測結果に加えて、最近新たに出現してきた新しいタイプの眼底検査装置であるハイパースペクトルイメージング（HSI）カメラによる論文データを比較精査し、今後の未病管理へ向けた簡便な認知症リスクスクリーニングへの活用の可能性について考察する。

## 方法

網膜の眼底検査による認知症リスク診断に関する論文を比較する。特に使用した撮像技術の特性と検出値の有意性に注意しつつ、2000年以降出現してきた改良型光干渉断層計（OCT）によるデータと2015年以降出現してきた新型のハイパースペクトルイメージング（HSI）カメラによる網膜データを比較し、アルツハイマー病リスク予測の検査能力の有意性を比較する。その上で、認知症のリスクスクリーニングへ利用可能な客観的評価指標として最適のモデルについて考察する。

## 結果

### 網膜でのアミロイド $\beta$ およびリン酸化タウの検出

AD脳での典型的な病理像であるA $\beta$ とp-Tauの凝集沈着のような現象が、脳だけでなく網膜でも観察できるかどうかについては、1980年代以降、欧米の複数の研究室で検出が試みられてきた。研究の流れとしてみると、初期の研究では多くが比較的ネガティブだったが、最近はポジティブと結論するもの、すなわち網膜上にもA $\beta$ が確かに認められるとする報告が多数出てきている。

AD患者の網膜でのA $\beta$ とp-Tauの沈着について詳細に調べた最近の研究としては、オランダのアムステルダム自由大学のAD研究センターからのデル・ハーンらの研究<sup>4)</sup>がある。彼らは6人のAD患者と6人の健常人対照群について、網膜での蛋白凝集の蓄積について組織学的に検討した。その結果、脳内でみられるようなplaquesは網膜では観察されなかつたが、APP（アミロイド前駆体蛋白質）とA $\beta$ は存在する。ただし、AD患者脳内でみられるような組織像ではなく、また高齢の対照群でも存在していてAD特異的というわけではない。一方、p-TauについてはAD患者脳内と同様に観察されたことから、網膜タウのほうが眼からのADリスク推定には適切なバイオマーカーになるだろうと結論している。

### 改良型光干渉断層計（OCT）による網膜の非侵襲的イメージング

眼科領域で汎用される光干渉断層計（OCT）を用いた眼底検査で認知症、特にAD患者での網膜画像の変化を調べようとした研究は2000年以降、欧米で数多くなされている。その動向を俯瞰するには3つの総説が参考になる<sup>5-7)</sup>。まず、ローマのギャンルーカ・コッポラらは2000年から2014年までの11報のAD患者でのOCT画像データについてメタ解析を行い、網膜の神経細胞層（RNFL）の厚みの薄化を統計的に導き出した<sup>5)</sup>。そこにはAD患者380人、MCIは68人、健常人293人のデータが含まれており、ADのみならずMCIでもRNFL層の厚みの変化の有意性を認めている。一方、ロサンゼルスのマヤ・コロニヨラは2017年までの60論文のデータを総合的に評価して、同様にRNFLの層厚の変化を有意と結論しているが、視神経節細胞層（GCL）と内網状層（IPL）の厚みの薄化もADで有意と結論している<sup>6)</sup>。また、香港大学のキャロル・チェンらも特に2013年から2017年までの論文を精査して同様のとりまとめを行ない、AD患者群におけるGCL-IPLの変化とRNFLの変化に加えて、視覚感度の高い黄斑

のボリュームの低下を指摘している<sup>7)</sup>。

以上の結果は、OCT を用いることで AD や MCI の予備検査が可能である事を示唆しているが、いずれも健常人の網膜と比べての神経細胞層の層厚やボリュームの微妙な変化を指摘しているもので、AD の病状にすべてが直結するエビデンスかどうかは検討の余地を残している。OCT による非侵襲的な検査の有意性を示した点は評価できるが、まだ AD の予備診断へ向けた実績として認証するには難しい点も多い。

この状況に対して、ロサンゼルスのシーダスサイナイ医学センターのマヤ・コロニヨのグループは、2010 年頃から、従来の OCT による網膜層の厚みの計測とは全く異なるアプローチを試みている。AD の病理に直結する A $\beta$  の蓄積を網膜内で観察しようとしたのである。上述のとおり、死後脳や網膜内で A $\beta$  蓄積の観察が可能だが、彼女らはそれを生きた状態でライブで観察する努力を続けた。そのライブでの観察を可能とする、すなわち生きた人の網膜で A $\beta$  を可視化するために、クルクミンを前投与するというトリックを使った。A $\beta$  に強い親和性をもつ香辛料のクルクミンで網膜 A $\beta$  を可視化して OCT 観察を可能とする方法を確立したのである。すでに十年ほど前から、従来の断片的な組織像では A $\beta$  検出に限界があると考えて、網膜全体を先に染色したのちに切片化して連続的に比較する方法をとった。その結果、2011 年の報告でも、またその後の 2017 年の報告でもともに確実に AD 患者の網膜で A $\beta$  陽性と結論としている<sup>8,9)</sup>。

彼女のグループはヒトのデータ以外に、AD モデルのトランスジェニックマウス (APP(SWE)/PS1(Δ E9)；スウェーデン型のアミロイド前駆体蛋白質の突然変異とプレセニリン遺伝子の変異を導入した AD モデルマウス) を使って、脳と網膜での A $\beta$  蓄積を比較し、網膜での A $\beta$  検出が可能であることを明確に示した<sup>8)</sup>。ウコンの主成分で A $\beta$  に親和性のあるクルクミンを前投与することによって投与から 2 日後、ライブでのイメージングが可能であることを明示している。2017 年の論文<sup>9)</sup>では、従来の光干渉断層撮影 (OCT) カメラの最新バージョンでもあるハイデルベルグスペクトラリスト (共焦点レーザー走査型眼底検査装置 (HRA) にスペクトルドメイン OCT を融合させた三次元画像解析システム) を用いている。

#### ハイペースペクトルイメージングカメラによる網膜の非侵襲的イメージング

このようにロサンゼルスのマヤ・コロニヨらのクルクミン前投与後の HRA-OCT による眼底画像診断は AD

への非侵襲的な予備診断への道を開いた点で画期的なものだったが、その一方で、従来の OCT とは全く異なる眼底撮像装置の開発も進んでいる。最近、可視光の全波長域を 5 nm ごとに連続撮像し、それを再構築することで網膜内部の微細な変化を捉えようとするハイペースペクトルイメージング (hyper-spectral imaging, HSI) カメラの活用が注目を集めている<sup>10,11)</sup>。これによるライブでの網膜観察で、A $\beta$  蓄積の定量比較が可能となる。現状では、二ヶ所、米国中部ミネアポリスのミネソタ大学のロバート・ヴィンス、それとオーストラリア、メルボルン大学のピーター・ファン・ワインガルデンの研究に注視すべきだろう。網膜 A $\beta$  のライブ観察を可能とするこの二ヶ所での HSI カメラを用いた研究の流れを、先のロサンゼルスのマヤ・コロニヨの HRA-OCT によるものと並べてとりまとめておく (表 1)。

ミネソタ大学のロバート・ヴィンスは 2014 年頃からアラバマの会社サイトビバ (CytoViva) の技術部門のヘッドのジム・ビーチと連携しながら独自開発した HSI 顕微鏡によってマウス網膜での A $\beta$  検出が可能であることを示した<sup>12)</sup>。A $\beta$  発現の培養細胞 (SY5Y) と AD モデルマウス (APP/PS1) を用いて脳と網膜の解析データを示している。このマウスでは 7 ヶ月齢で脳内に A $\beta$  凝集体がみられるが、それより一ヶ月早く、6 ヶ月齢で WT と AD モデルマウスの網膜で HS シグナルの違いを検出している。例数は少ないが、ヒトの脳と網膜での HSI スペクトルを比較して、両組織でほぼ同等の AD 患者と健常人とのシグナルの違いを検出している。その翌年には、ジム・ビーチと共同で小型のエンドスコープを開発し、それを用いて AD モデルマウスの網膜について分光学的な解析データを詳しく示している<sup>13)</sup>。この AD モデルマウスではおそらく A $\beta$  に起因すると思われる網膜血管の変化が特に 550 nm 付近でのヘモグロビンによる吸収の増加として 6 ヶ月齢以降検出されるが、480 nm 付近にピークをもつ光散乱がそれより早く、5 ヶ月齢でも 4 ヶ月齢でも検知できる。これが網膜中の A $\beta$  による「レイリー散乱」(光の波長よりも小さいサイズの粒子による散乱現象) による結果だとしている。例数は少ないが、ヒトでも同様に健常人と AD 患者の網膜での HSI シグナルの違いが検出できることも示している。

これを基礎として、2019 年の秋に、A $\beta$ -PET も併用した AD 患者のデータも含めて、ヒトへの応用が可能であること、すなわち、アルツハイマー病の予備診断への利用が可能であることを示した<sup>14)</sup>。年齢による影響は少なく、また白内障や緑内障などの眼疾患からも影響

表1 HRA-OCT および HSI カメラを用いた眼底検査による網膜 A $\beta$  検出研究の比較（2011-2019）

研究機関・（文献）	撮像カメラ・会社	研究対象	結果のまとめ
シーダスサイナイ医学センター・UCLA・USC Koronyo-Hamaoui et al. (2011) (8)	Carl Zeiss Axio Imager Z1-ApoTome-Leica SP5 WLL, Nikon E800 and TE2000 / ChromoDynamics	ADモデルマウス (APP/PS1) AD-Tg (n=18+24), non-Tg wt (n=10+11) ヒト (AD vs. HC) AD(n=8), early AD (n=5), non-AD (n=5)	網膜でのA $\beta$ のライフ観察を世界で初めて成功させた。ウコンの主成分クルクミンの前投与により網膜A $\beta$ を可視化している。AD患者を含むヒトサンプルとAD様のトランジジェニック (Tg) マウスで比較分析した。AD群、AD-Tg群で有意にA $\beta$ シグナルを認めた。
Koronyo et al. (2017) (9)	Heidelberg Spectralis HRA-OCT / Neuro Vision Imaging LLC	ヒト (AD and HC, total n=37), ライブ網膜イメージング (AD and HC, total n=16)	ヒトのAD患者と年齢層が一致した健常人の脳と網膜でのA $\beta$ 蓄積を、從来の組織学的観察と網膜のライフイメージングとの相関関係について比較分析した。十分なサンプル数をとり脳内A $\beta$ と網膜A $\beta$ との相関有意性を確認した。
ミネソタ大学 More et al. (2015) (12)	HSIC / CytoViva	ADモデルマウス (APP/PS1) ヒト (AD vs. HC)	HSIカメラ（顕微鏡）の装置を構築した。ヒトの脳と網膜でHSIシグナルの変化を認めた (400-1000 nm)。Tgマウスは7ヶ月齢で脳内にA $\beta$ 沈着を認めたが、網膜でのHSIイメージングでは6ヶ月齢でシグナルを認めた。また、このTgマウスに抗AD薬候補のGSHを投与すると2ヶ月以降その薬剤の効果が網膜HSIでその効果をシグナルとして捉えることができた。
More et al. (2016) (13)	HSIC / CytoViva	ADモデルマウス (APP/PS1)	マウス網膜でのHSIイメージングで波長域ごとにみえてくる血管像が違う (510-705 nm)。ADモデルマウスとAD患者を含むヒトの網膜でHSIシグナルの変化を認めた (480-700 nm)。3ヶ月齢から8ヶ月齢までのTgマウスで網膜のHSIシグナルを比較した。6ヶ月齢でアミロイドバナーを認めるより早く5ヶ月でもA $\beta$ 由来のレイリー散乱によるシグナル (480 nm) を検出できた。
More et al. (2019) (14)	HSIC / CytoViva	マウス、ヒト、AD患者 AD(n=19), non-AD(n=16)	眼科での使用が可能となる人に適した装置にHSIカメラ（顕微鏡）を改良した。AD患者とnon-AD健常人に対して認知度テストと網膜HSIイメージングとの比較を行った。認知症が進んだAD患者よりもむしろMCI群で網膜各所でHSIシグナルを高感度で検出した。意外にも75歳前後のADとnon-ADを比較してもHSIシグナルにはほとんど有意差がなかった。HSIイメージングでMCIを見極められる。
メルボルン大学 マギル大学 Hadoux et al. (2019) (15)	MHRC / Optina	ヒト (AD (n=15) vs. HC (n=20)) ADモデルマウス (5xFAD)	カナダのOptina社のHSIカメラ (MHRC) を用いてADとnon-ADでの網膜HSIイメージングについて比較検討した。450-900 nm でデータを取得。適切な補正により550 nm 近辺でADとnon-ADの有意差を検知できた。黄斑付近のシグナル感度がいいが、網膜全体で有意差がある。AD患者についてはA $\beta$ -PET検査と比較して、A $\beta$ -PET陽性率とHSスコアがほぼ比例関係にある。ADモデルマウス (5xFAD) で網膜内A $\beta$ の蓄積とHSスコアとが相関することを確認している。

されないとしている。データをみて特徴的なのは、ADの進行度（認知度）によってグループ分けしているが、ADと対照群のシグナルの違いが、認知度が低いグループほど大きくなるのではなく、軽度の認知障害のMCIのほうがより大きなシグナル（網膜でのハイパースペクトルイメージ；rHSI指標）となっている。その理由は、先の論文<sup>13)</sup>でも強調されていたとおり、このrHSIの原理がA $\beta$ の大きな凝集を捉えるのではなく、まだ低レベルのオリゴマーに起因する「レイリー散乱」を利用しているからだとしている。

これとほぼ同時期に、メルボルン大学のピーター・ファン・ワインガルデンのグループがカナダのマギル大学のグループとの共同研究として、AD患者に対してHSIカメラによる非侵襲的なA $\beta$ の測定が可能であることを報じた<sup>15)</sup>。こちらのグループが用いたのは、カナダのモントリオールのオプティナ社 (Optina) のHSIカメラで、代謝型ハイパースペクトル網膜カメラ (MHRC) と呼ばれている。900 nm から 450 nm まで 5 nm ごと 91 枚撮像するが、一枚の撮影に要する時間は 0.01 秒で、百枚ほどの連続撮影でも、全波長のスキャンに要する時間はたった 1 秒にすぎない。彼らも AD 患者を含めたヒトでのデータの他にトランジジェニックマウス (5xFAD モデル) でのデータを比較検討して、

脳と網膜でのA $\beta$ 検出の相関の有意性を示している。AD患者の選別には、脳内A $\beta$ のPET画像診断でのプラス群(AD)とマイナス群(対照群)への分別をしていて信憑性が高い。AD群の網膜でのA $\beta$ 検出は眼底の上域(S1)や黄斑周辺部(F1)が比較的高感度だが、全領域でADでのA $\beta$ シグナルを有意に検知している。

このように、HSIカメラの出現によって、A $\beta$ をなんら染色することなく、非侵襲的にライビームagingで可視化することが可能となった。先のロサンゼルスのマヤ・コロニヨのクルクミン投与後のHRA-OCT撮像でもA $\beta$ 検出は可能だが、ヒトでの2日前投与などの条件を考慮すると、やはりHSIカメラの優位性は高い。今後、さらに改良が進められて、p-Tauレベルの検出が可能になれば、ADリスク診断を中心に、認知症の予備診断への標準機器としての活用の可能性は広がることだろう。

しかし、現状でも、ミネソタ大学のヴィンスらの論文からすると、網膜でのHSIシグナルは進行したADよりもむしろMCIでより大きなシグナルとなることから、(これが本当にA $\beta$ オリゴマーのシグナルを検知しているのであれば) とても理想的な認知症リスクのスクリーニングへ利用できることになる。これに対して、メルボルンのワインガルデンらは、HSIシグナルの検出が

$A\beta$ の沈着の検出とほぼ比例関係にあるとしている。後者（メルボルン）は脳内  $A\beta$  の検出と比例して網膜での  $A\beta$  検出が可能だとしているのに対し、前者（ミネソタ）は  $A\beta$  の沈着時にシグナルは消え、むしろ初期の  $A\beta$  オリゴマー形成の時期を選択的に検出できる、だから早期検出が可能としている。ここに二つのグループのデータの違いとともにこの HSI 技術の解釈の決定的な違いがあるように思われる。

## ■■■ 考察

高齢者への認知症検査の予備的な検査、すなわち「認知症リスク検査」として簡便な眼底検査への期待は大きい。HSI カメラは、認知症そのものの診断には使えないとも、認知症リスクを簡便に評価する手段としてはとても有望なものと考えられる。これが認知症の予備軍である MCI の検査に利用できれば、早めの未病抑制、未病改善へ繋げることが期待できる。

ミネソタ大学のヴィンスらのグループの研究からすると、AD モデルマウスにおいて記憶障害、すなわち認知症症状が出る以前に網膜での  $A\beta$  検出が可能だという。AD 患者脳での研究でも認知症症状がでるより数年早く  $A\beta$  の蓄積が始まる。その後、数年してタングルの形成が確認できる。認知症状の発症はタングルの検出時期にはほぼ一致する。脳内では明らかに  $A\beta$  と p-Tau の知見に時間差がある。現状では網膜でのデータにこのような時間差があるかどうかはっきりしていない。AD 患者の脳内 PET 画像と組み合わせた網膜内の  $A\beta$  と p-Tau シグナルの検出の比較研究と、できればタウ凝集を促進した新たな AD モデルマウスでの経時的な比較研究が必要と思われる。

網膜上の  $A\beta$  の蓄積が視神経節細胞や双極細胞などのニューロン周辺で検出する例は多いが、一方で網膜内の血管周辺に検出される例もある。特に、ロサンゼルスのコロニヨラのクルクミン投与での  $A\beta$  検出データを見ると、血管性アミロイドを検出している可能性もある。AD はニューロンに起因する認知症だが、同じ認知症でも血管性認知症があるので、この網膜の血管周辺での  $A\beta$  検出も広く認知症との相関を比較検討する価値はあると思われる。

## ■■■ 結語

未病予防へ向けて、眼の網膜を「脳をみる窓」として活用することができる。その一端として、高齢者の認知症スクリーニングへ HSI カメラによる眼底検査の可能性がみえてきた。高齢者全員にアミロイド PET 診断を

課することはとても現実的ではないが、集団検診の場で、あるいは日常の眼科クリニックで、たった1秒の眼底検査、前後の処置を含めてもたった数分で終わる「認知症リスク検査」を課することは、被験者側からしても、また医療経済の視点からも、さして負担ではなかろう。AD への予備軍、すなわち MCI を的確に見出すためにも、このような眼底検査からの簡便な未病管理施策への対応が期待される。

## 参考文献

- London A, Benhar I, and Schwartz M, The retina as a window to the brain--- from eye research to CNS disorders, *Nat. Rev. Neurol.*, 9, 44–53 (2013)
- Lim, JKH; Li, Q-X; He, Z; Vingrys, AJ; Wong, VHY; Currier, N; Mullen, J; Bui, BV; Nguyen, CTO, The Eye As a Biomarker for Alzheimer's Disease, *Frontiers in Neuroscience*, 2016, 10
- Liao H, Zhu Z, and Peng Y, Potential utility of retinal imaging for Alzheimer's disease: A review, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, article 188 (2018)
- den Haan J, Morrema THJ, Verbraak FD, de Boer JF, Scheltens P, Rozemuller AJ, Bergen AAB, Bouwman FH, Hoozemans JJ. Amyloid-beta and phosphorylated tau in post-mortem Alzheimer's disease retinas, *Acta Neuropathol. Comm.* 6, 147 (2018)
- Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, Martelli F, Fadda A, Manni G, Barboni P, Pierelli F, Sadun AA, Parisi V., Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Aug 7; 10(8): e0134750.
- Doustar J, Torbati T, Black KL, Koronyo Y, Koronyo-Hamaoui M, Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol.* 2017 Dec 19; 8: 701.
- Chan VTT, Sun Z, Tang S, Chen LJ, Wong A, Tham CC, Wong TY, Chen C, Ikram MK, Whitson HE, Lad EM, Mok VCT, Cheung CY., Spectral-Domain OCT Measurements in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2019 Apr; 126(4): 497–510.
- Koronyo-Hamaoui M, Koronyo Y, Ljubimov AV, Miller CA, Ko MK, Black KL, Schwartz M, Farkas

- DL. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive *in vivo* optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage* 54 (Suppl. 1), S204-S217 (2011).
- 9) Koronyo Y et al., Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease, *JCI Insight* 2(16) e93621 (2017)
- 10) Gao L, Smith RT. Optical hyperspectral imaging in microscopy and spectroscopy - a review of data acquisition. *J Biophotonics*. 2015 Jun; 8(6): 441–56.
- 11) Kashani AH, Lopez Jaime GR, Saati S, Martin G, Varma R, Humayun MS. Noninvasive assessment of retinal vascular oxygen content among normal and diabetic human subjects: a study using hyperspectral computed tomographic imaging spectroscopy. *Retina*. 2014 Sep; 34(9): 1854–60.
- 12) More SS, Vince R. Hyperspectral imaging signatures detect amyloidopathy in Alzheimer's mouse retina well before onset of cognitive decline, *ACS Chem Neurosci* 6(2), 306–315 (2015)
- 13) More SS, Beach JM, Vince R. Early detection of Amyloidopathy in Alzheimer's mice by hyperspectral endoscopy, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57 (7), 3231–3238 (2016)
- 14) More SS, Beach JM, McClelland C, Mokhtarzadeh A, Vince R. In vivo assessment of retinal biomarkers by hyperspectral imaging: Early detection of Alzheimer's disease, *ACS Chem. Neurosci.*, 10(11) 4492–4501 (2019)
- 15) Hadoux X, Hui F, Lim JKH, Masters CL, Pébay A, Chevalier S, Ha J, Loi S, Fowler CJ, Rowe C, Villemagne VL, Taylor EN, Fluke C, Soucy JP, Lesage F, Sylvestre JP, Rosa-Neto P, Mathotaarachchi S, Gauthier S, Nasreddine ZS, Arbour JD, Rhéaume MA, Beaulieu S, Dirani M, Nguyen CTO, Bui BV, Williamson R, Crowston JG, van Wijngaarden P. Non-invasive *in vivo* hyperspectral imaging of the retina for potential biomarker use in Alzheimer's disease, *Nature Comm.*, 10: 4227 (2019)