

非観血無侵襲の超迅速センチネルリンパ節生検システムの開発

研究代表者

山口匡 千葉大学フロンティア医工学センター 教授

共同研究者

林秀樹 千葉大学フロンティア医工学センター 教授

丸山紀史 千葉大学大学院医学研究院 講師

吉田憲司 千葉大学フロンティア医工学センター 助教



1. 研究の背景と達成目標

本研究では、乳がんおよび肝臓疾患を対象とした診断・治療支援を目的とし、体外から超音波を照射し観察することで生体内部のリンパ節、肝臓および関連組織の音響的な性質を同定し、リアルタイムかつ細胞レベルの精度で「がん細胞転移」や「疾患進展度」を判定することが可能なシステムを開発する。

システム開発には、任意周波数帯域の超音波を観察対象に送受信可能なハードウェアシステムの構築、信号処理・解析アルゴリズムの開発および改良、各種生体組織の音響特性解析を含み、各々の精度を向上させるとともに相互リンクさせることによって、総合的な組織性状診断を可能とする。

期間内には主に動物を対象とした検討を進め、終了後早期に臨床データでの検討が可能な状態とする。

2. 主な研究成果と社会、学術へのインパクト

- ・ マルチスケールでの生体音響特性解析の具現化

細胞内の小器官サイズである数 μm から、リンパ節全体を包括可能な数 cm の大きさまで、任意の分解能での生体組織の音響特性解析が可能となった。これにより、現状ではブラックボックス的な状態にある各種生体組織における音波の散乱と生体内部の音波伝播の詳細を理解可能となり、新規定量診断法の創出につながる。

また、信号解析アルゴリズムと併せて使用することで、多種の疾患への適用や CT および MRI などを用いた画像診断の標準化指標としても応用可能となる。

3. 研究成果

- ・ 超音波生体計測システムおよび信号処理・解析アルゴリズムの総合開発

ハードウェアおよびソフトウェアの改良により、図 1 のように観察対象に応じて装置構成を組み替えることで、数 MHz 帯の超音波で体外からの生体内外の組織観察および摘出標本のライブ観察が、250 MHz を超える周波数帯では細胞小器官（細胞核、細胞質など）の音響物性解析が可能となった。また、早期の臨床応用を想定し、体表近傍の組織観察用プローブを専用設計で構築した。さらに、生体内の音波伝播時において生じる信号劣化の補償法を提案するなどし、高精度かつロバスト性の高い生体組織の性状評価法を構築した。

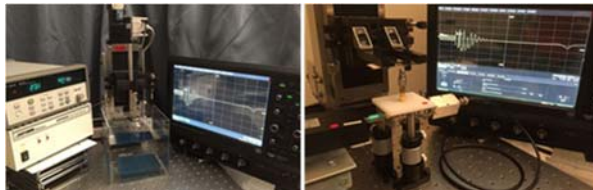


図 1 超音波生体計測システム

(左) 超音波診断装置モード

(右) 超音波顕微鏡モード

- ・ 動物・剖検モデルでの音響特性解析と組織性状評価

各種生体組織について、細胞小器官単位での固有物性評価、がん転移によるリンパ節の構造変化の解析などが可能となった。肝臓疾患を例示すると、図 2 のように正常肝、脂肪肝、線維症の肝臓のそれぞれ

れにおいて音波の伝搬速度や反射の強さが異なることを顕微レベルで確認した。また、現在の画像診断では脂肪肝と非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の弁別や、NASH内の線維の状態を確認することは極めて困難であるが、がん化しやすい傾向を有する肝臓には特定の脂肪酸が多く存在することを超音波で解明した。

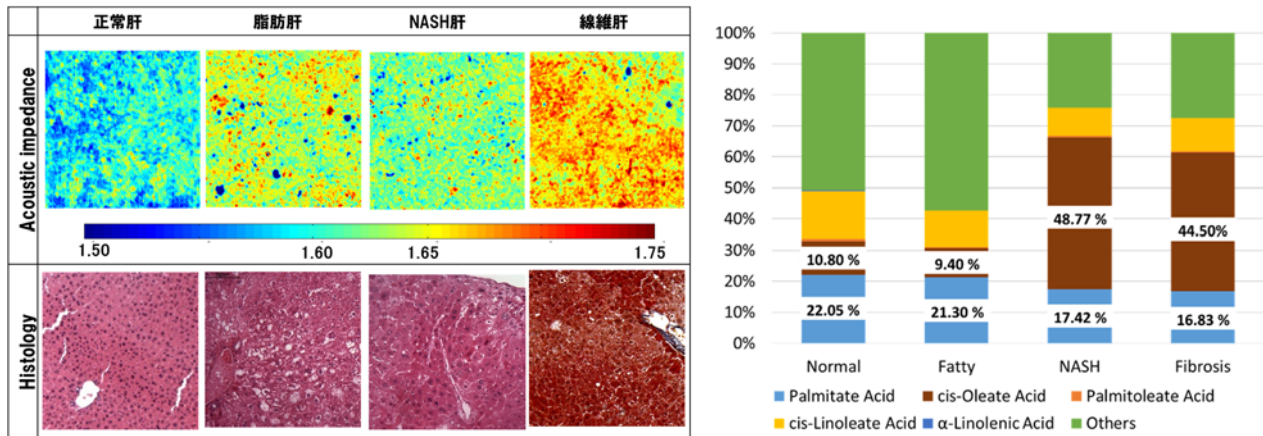


図 2 多様な状態にある肝臓の音響特性解析結果 (左)音響インピーダンス (右)肝臓内の脂肪酸種別

4. 今後の展開

動物や模擬生体組織を対象とした基礎検討において安定かつ高精度な組織性状診断が可能となったため、臨床検討に向けた装置の開発および臨床用既存装置を用いた検討などの準備を進めている。診断用装置の新規開発は重要な要素であるが、臨床現場や医療費負担を考慮すると、各診断装置メーカーが現有する装置を用いて本研究で提案する手法を実現することも望ましい方針の一つとなる。また、本成果を他疾患へ応用したいとの臨床側からの要請が複数あるため、それらを総合し、各種診断指標の標準化を含めた検討として展開する。

5. 発表実績

【学術論文】

- [1] Estimation of scatterer size and acoustic concentration in sound field produced by linear phased array transducer: Takuma Oguri, Kazuki Tamura, Kenji Yoshida, Jonathan Mamou, Hideyuki Hasegawa, Hitoshi Maruyama, Hiroyuki Hachiya, Tadashi Yamaguchi, Japanese Journal of Applied Physics, vol. 54, no. 7S1, 07HF14 (2015.7)
- [2] Local Transverse-Slice-Based Level-Set Method for Segmentation of 3D, High-Frequency Ultrasonic Backscatter from Dissected Human Lymph Nodes: Thanh M. Bui, Alain Coron, Jonathan Mamou, Emi Saegusa-Beecroft, Tadashi Yamaguchi, Eugene Yanagihara, Junji Machi, S. Lori Bridal, and Ernest J. Feleppa, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, doi:10.1109/TBME.2016.2614137(2016.9)
- [3] Microscopic Acoustic Properties Analysis of Excised Rat Livers using Ultra-high Frequency Ultrasound: Kazuyo Ito, ZhiHao Deng, Kenji Yoshida, Jonathan Mamou, Hitoshi Maruyama, Tadashi Yamaguchi, Medical Imaging Technology, Vol.35, no. 1, pp. 51-62 (2017.01)
- [4] Acoustic impedance analysis with high-frequency ultrasound for identification of fatty acid species in the liver: Kazuyo Ito, Kenji Yoshida, Hitoshi Maruyama, Jonathan Mamou, Tadashi Yamaguchi, Ultrasound in Medicine and Biology, Volume 43, Issue 3, pp.700-711 (2017.03)

【他 学会発表 40 件】