

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K12555

研究課題名(和文)非観血無侵襲の超迅速リンパ節生検システムの開発

研究課題名(英文)Development of non-invasive super rapid lymph node biopsy system

研究代表者

山口 匡 (Yamaguchi, Tadashi)

千葉大学・フロンティア医工学センター・教授

研究者番号：40334172

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、任意条件で生体内への超音波の送受信が可能なシステムを構築した。本システムでは生体内の超音波観察のみならず、摘出した生体試料を含む多様な物質の計測を可能としている。また、前記のシステムと併せて使用する超音波プローブを複数作成し、観察対象に適した超音波ビームを用いた生体計測が可能な状態とし、各々の条件にある生体組織について、申請者が開発してきたリンパ節内部の構造解析および細胞レベルでの変性評価アルゴリズムを適用し、各組織の固有音響特性を解析した。さらに、生体内の音波伝搬で生じるノイズの混入を考慮したロバスト性の高い信号補償および解析法を提案し、論文化した。

研究成果の概要(英文)：We constructed a system capable of transmitting and receiving ultrasonic waves to the living tissue under arbitrary conditions at first. In this system, not only ultrasonic observation in the living tissue but also measurement of various substances including the extracted biological specimen is also possible. For the living tissues under each condition, the structural analysis of the internal part of the lymph node developed by the applicant and the degeneration evaluation algorithm at the cell level were applied, and the characteristic acoustic characteristics of each organization were analyzed. Plurality of ultrasonic probes to be used in conjunction with the above-described system were prepared, and the living tissue measurement was made possible by using an ultrasonic beam suitable for the observation target. In addition, we proposed a robust signal compensation and analytical method considering mixing of noise caused by acoustic wave propagation in the living tissue.

研究分野：人間医工学

キーワード：超音波 乳がん センチネルリンパ節 術中迅速診断

1. 研究開始当初の背景

一般的なリンパ節の病理診断は、摘出したリンパ節をホルマリン固定の上で薄切標本を作成し、組織染色の過程を経て光学顕微鏡観察により行われる。悪性腫瘍に対する治療のオプションが多様化した現在は、手術中にリンパ節への転移の有無を判定し、その状況により手術法を決めるセンチネルナビゲーション手術などが普及しつつあるが、術中の迅速組織診断が不可欠となる。そのため、ホルマリン固定を省略し、標本の凍結により薄切切片を作成し、様々な組織染色やがん関連遺伝子の検索を行ったりする工夫がなされているが、検査に時間を要する上、リンパ節摘出に伴う術後障害が少なからず見られる。また、診断に極めて高度な熟練技術を必要とする。

一方で、申請者らは主に生体内外の肝臓や摘出されたリンパ節を対象として、数百 MHz 帯の超高周波超音波を用いて、臓器実質と病変組織における音響的性質の違いを細胞レベルで判定することを可能としてきた。併せて、一般的な超音波診断装置に近い数 MHz から数十 MHz の周波数帯を用いて、組織密度やサイズを含めた構造単位での性質の違いを高精度に検出可能な診断アルゴリズムを実用化している。これら技術を統合するとともに、解析に十分な信号強度を得られるように生体深部へ高周波超音波を送受信する機構があれば、リンパ節を体外から観察し細胞変性の診断を可能にするシステムを構築することが可能であると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、乳がんにおける革新的な診断・治療支援法の具現化を目的とし、体外から特定条件の超音波を照射して腋窩リンパ節群を観察し、その反射信号からリンパ節の音響的な性質を理解することで、リアルタイムで細胞レベルでのがん細胞転移を判定することが可能なシステムを開発する。

具体的には、十分な解析精度を得られる状態でリンパ節に音波を照射するための超音波プローブの作成を含み、申請者が摘出リンパ節を対象に開発してきたリンパ節内部の構造解析および細胞レベルでの変性評価アルゴリズムを生体深部のリンパ節に適用可能にすることで、生体内のリンパ節群からセンチネルリンパ節を同定し、その細胞変性が

らがん転移・良悪性について定量評価することを可能にする。期間内には「総合的診断システムの試作と検証」までを行う。

3. 研究の方法

はじめに、数百 Hz から数百 MHz 帯の任意の周波数の超音波を生体内または体外の標本に照射し、観察対象からのエコー信号を高精度に取得可能な超音波生体計測システムを構築する。同システムでは、送受信に用いる超音波センサの形状や走査条件を変えることにより、空間分解能を数 μm の顕微レベルにすることが可能であり、かつ、一般の臨床用超音波診断装置と同様に体表からの生体内部の対象組織観察も可能な状態とする。同システムを用いて、各種の生体組織が有する音響特性を解析するとともに、複数の超音波センサを新規開発することで解析の高精度化をはかる。

また、生体内のリンパ節を超音波観察する際において、観察対象および周辺組織を音波が伝搬する際に生じる減衰や多種の組織からのエコーの干渉などの影響によりノイズが混入することが想定されるため、受信信号の劣化や欠損を補償する信号処理法を提案し、申請者らが提案してきたエコー信号解析法に組み込むことで、ロバストな組織性状診断を可能にする。

4. 研究成果

超音波生体計測システムおよび複数の超音波センサを構築し、多様な状態にある生体組織を任意の周波数帯の超音波で観察可能とした。図 1 は、中心周波数 250 MHz の単一凹面振動子を超音波センサとして組み込み、空間分解能 6 μm で薄切標本を計測し、生体組織の音速を解析している様子である。この他、5 種のリング形状の超音波振動子を同心円状に配置したアニュアラレイ型のセンサなども作成しており、用途に応じてセンサを変更しての生体計測が可能となった。

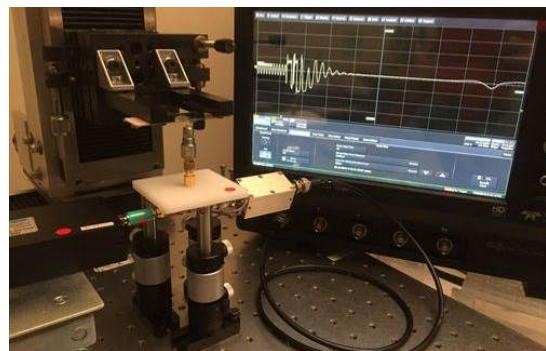
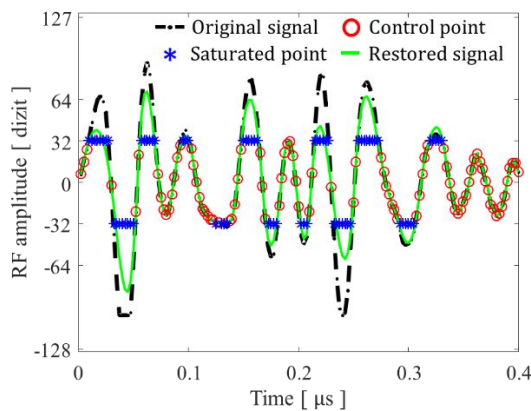
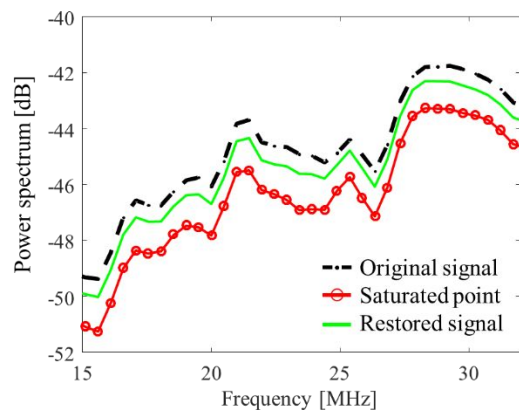


図 1 超音波生体計測システム



(a) 劣化信号の補償 (振幅)



(b) 劣化信号の補償 (周波数)

図2 エコー信号の劣化と補償結果

また、様々な要因により生体からのエコー信号が劣化する状態を計算機シミュレーションおよび実測により再現し、その劣化を補償することでエコー信号の振幅特性および周波数特性を基準とした生体組織の性状判定解析の精度が低下することを防ぐことが可能であることを検証した。図2は、実測した生体からのエコー信号について計算機内で劣化を生じさせ、そこに新規提案する補償アルゴリズムを適用した結果であり、振幅と周波数の両特性が原信号に近い状態となっていることが分かる。

これらに加えて、リンパ節からのエコー信号を解析する際の領域判定法などを提案している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Thanh M. Bui, Alain Coron, Jonathan Mamou, Emi Saegusa-Beecroft, Tadashi Yamaguchi, Eugene Yanagihara, Junji Machi, S. Lori Bridal, and Ernest J. Feleppa, Local Transverse-Slice-Based Level-Set Method for Segmentation of 3D, High-Frequency Ultrasonic Backscatter

from Dissected Human Lymph Nodes, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2016, doi:10.1109/TBME.2016.2614137

〔学会発表〕(計 6 件)

田村和輝、吉田憲司、蜂屋弘之、山口匡、振幅統計解析における計測系の送受信空間分解能の影響に関する評価、日本音響学会 2017 年春季研究発表会、明治大学、神奈川県川崎市、講演論文 pp.975-976、2017

Kazuki Tamura, Jonathan Mamou, Ernest J. Feleppa, Alain Coron, Kenji Yoshida, Tadashi Yamaguchi, Correction of Nakagami shape parameter estimated from saturated high-frequency ultrasound signals acquired from cancerous human lymph nodes, IEEE international Ultrasonics Symposium 2016, Tours, France, DOI: 10.1109/ULTSYM.2016.7728775, 2016

田村和輝、吉田憲司、Jonathan Mamou、山口匡、広帯域超音波を用いたマルチスケールな音響的性状解析システムの構築、第 35 回 日本医用画像工学会大会、千葉大学、千葉県千葉市、OP3-1、2016

田村和輝、吉田憲司、山口匡、散乱体径および音響濃度推定における信号飽和補正法の提案、日本音響学会 2016 年春季研究発表会、桐蔭横浜大学、神奈川県横浜市、講演論文集 pp. 1345-1346、2016

Kazuki Tamura, Jonathan Mamou, Alain Coron, Kenji Yoshida, Tadashi Yamaguchi, Ernest J. Feleppa, Correction of scatterer-diameter and acoustic-concentration estimates in saturated high-frequency ultrasound signals acquired from cancerous human lymph nodes, IEEE international Ultrasonics Symposium 2015, Taipei, Taiwan, DOI: 10.1109/ULTSYM.2015.0415, 2015

Kazuki Tamura, Jonathan Mamou, Alain Coron, Kenji Yoshida, Tadashi Yamaguchi, Ernest J. Feleppa, Effects of signal saturation on scatterer-diameter and acoustic-concentration estimates based on high-frequency-ultrasound signals acquired from isolated lymph nodes, Ultrasonic Imaging and Tissue Characterization (UITC 2015), Arlington, Virginia, USA, 2015

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

なし

取得状況（計 0 件）

なし

〔その他〕

ホームページ：

<http://www.chiba-u.ac.jp/research/fields/priority-research05.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

山口 匡 (YAMAGUCHI, Tadashi)
千葉大学・フロンティア医工学センター・
教授
研究者番号：40334172

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

林 秀樹 (HAYASHI, Hideki)
千葉大学・フロンティア医工学センター・
教授
研究者番号：20312960

吉田 憲司 (YOSHIDA, Kenji)
千葉大学・フロンティア医工学センター・
助教
研究者番号：10572985

(4)研究協力者

Jonathan Mamou (MAMOU, Jonathan)
Riverside Research, Lizzi Center for
Biomedical Engineering, USA,
Research Manager

Alain Coron (CORON, Alain)
CNRS, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale,
France, Researcher