

令和 2 年 5 月 11 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10754

研究課題名(和文)放射光位相差X線CT法と高周波超音波法による大動脈解離の発症前診断に関する研究

研究課題名(英文)Development of Forecasting Technology for Onset of Aortic Dissection using X-ray Phase-contrast Tomography and Vascular Ultrasonography

研究代表者

築部 卓郎 (TSUKUBE, Takuro)

神戸大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：50304100

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：大型放射光施設Spring8の大型加速器による位相差X線CT法(XPCT)を用い、手術中に採取された急性大動脈解離の成人大動脈壁の新鮮標本ならびホルマリン固定標本を撮像した。大動脈解離標本での非解離部分の血管構造異常に着目し、画像処理、3D構築・4D構築・可視化し、異常大動脈壁と正常大動脈壁の分子構造解析を行い、正常大動脈との構造差異を明らかにした。さらに大動脈壁中膜構造の解析目的に高周波(20MHz)超音波による大動脈壁検査(AWSUI)を同一標本に実施した。AWSUI法は解像度では劣るものの、大動脈のXPCT所見と比較分析では、密度変化に一致する超音波画像を得られることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大型放射光施設施設の位相差X線CT法を利用し、大動脈疾患の異常血管構造解析を非破壊で生体内環境に近い条件で行い、中膜の異常構造をCT像として可視化しえた。その主な学術的意義として2019年に国際ワークショップで成果を講演し、将来の国際共同研究に繋がった。さらに放射光位相差X線CT法で大動脈中膜疾患(大動脈解離など)の壁構造異常が明らかにされ、さらに得られた中膜構造の変化が高周波超音波大動脈検査法で再現しえた。社会的意義として、妥当性・有用性が証明された事で、今後の超音波プローベ開発に寄与し、致死的な大動脈疾患に特異的な血管構造異常の解析・検出が一気に進展し治療・予防に直結すると期待される。

研究成果の概要(英文)：We applied synchrotron-based X-ray phase tomography (XPCT) to 14 human aortic specimens of acute aortic dissection(AADA) and divided into two groups; formalin-fixed (Group-A: n=7) or fresh (Group-F: n=7) and densities of tunica media (DTM) were measured. To investigate the dynamic phenomena under stretching, dynamic X-ray phase tomography (dynamic-XPCT) were applied for Group-F. These XPCT findings were compared to high resolution aortic ultrasound imaging.

Synchrotron-based X-ray phase tomography had a capability to trace the detail of deformation process of the aortic wall, and these findings might be reflected in preclinical diagnosis of acute type A aortic dissection. These XPCT findings of aortic wall were compared to high resolution aortic ultrasound imaging.

研究分野：大血管外科学

キーワード：急性大動脈解離 放射光位相差X線CT法 高周波超音波法 発症前診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 急性 A 型大動脈解離例では未だ 60%以上の症例は院外心肺停止に陥り、手術まで到達しえる症例は全体の約 40%に過ぎない。救命率向上のためには、大動脈解離の発生機序を解明し、発症前に予知を可能とする研究の発展が急務である。

(2) 研究者らは大型放射光施設 SPring-8 (理化学研究所) の位相差 X 線 CT 法を用いた研究を行い、成人大動脈解離のホルマリン標本を使用し、SPring-8 での位相差 X 線 CT 法により非破壊で撮影し、3次元構造の解析が可能であることを明らかとしてきた。さらに生体内に近い状態での解析のため新鮮成人大動脈解離標本を用い、内圧を可変させる条件下にて、SPring-8 における位相差 X 線 CT 法を撮影することにより、従来技術では不可能であった疾患特異的な血管構造異常を非破壊検査で解析ができると発想した。

(3) 実地臨床で再現可能なモデルとして高周波超音波法を用いた大動脈壁超音波検査法の開発を発想した。

2. 研究の目的

(1) 本研究の最終目的は、突然死の主因の一つである急性大動脈解離をはじめとする大動脈中膜変性に関連する疾患群の発症メカニズムを解明し、発症を予知する事にある。大型加速器 (サイクロトロン) で得られる放射光を利用した位相差 X 線 CT 法による非破壊検査にて大動脈疾患の分子構造解析を行い、疾患特異的な血管分子構造異常を解析し、大動脈中膜変性の機序を明らかとする。その上で当該疾患群の大動脈を高周波超音波検査法にて解析し、放射光位相差 X 線 CT 法による解析結果と符合し大動脈解離の発症を予知する事を期間内の目的とする。

(2) 放射光位相差 X 線 CT 法で得られた画像は組織内密度差を反映しており、軟部組織内部の密度差の検出に優れる高周波超音波検査法は有用である。大動脈中膜変性疾患に特異的な大動脈壁構造の高周波超音波検査所見は、大動脈解離の発症前のスクリーニング検査へ応用可能であり、国内外を問わず今まで着想されていない大動脈壁のスクリーニング検査による大動脈中膜疾患・解離の発症の予防ならびに予知に有用である。

3. 研究の方法

(1) 大型放射光施設 (SPring8) で得られる放射光ビームラインを利用して位相差 X 線 CT 撮影を行う。測定機器および条件については、測定大動脈標本は生理食塩水に浸し、180 度回転する間に 900 投影の撮影を行う。各角度で位相板を回転して 5 枚の異なる位相での撮影を行う。使用する放射光 X 線エネルギー (波長) は 25keV とする。さらに輪状に切除された大動脈標本を同心円状に 5 段階に進展させて撮像し、壁の伸長による変化を撮像する。測定後、標本、測定データをポータブル HDD に保存し撮像データと、マイクロ標本作製したデータを照合する。大動脈標本は代表者施設において行われる大動脈手術時に採取された標本を用いる。

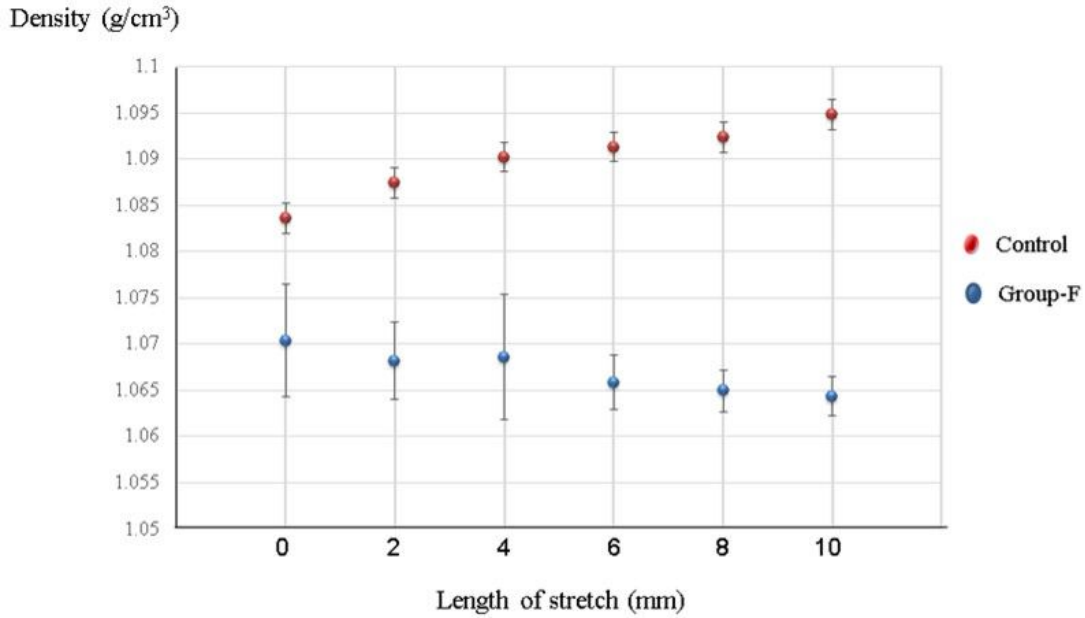
(2) 超音波の組織分解能並びに深度を考慮し 20MHz の高周波大動脈壁超音波検査プローベを試作し、大動脈壁の超音波画像を撮像し、超音波ビーム形成技術で画像構築し、空間分解能、時間分解能、組織の均一性の 3 点において高性能の撮像をえる。このデータを放射光位相差 X 線 CT 法での撮像データと比較し、符合性を確認する。

4. 研究成果

(1) 急性大動脈解離の新鮮標本を用いた壁内構造の研究

急性大動脈解離の手術中に上行大動脈を ST junction から 3cm で幅 20mm に環状切除し、冷生食に保存したうえで、24 時間以内に Spring-8 にて以下の研究を行った。資料数は 6。位相差 X 線 CT 画像をけん引ゼロの状態から上下に 1 cm ずつ 5 段階に牽引し、非解離部位で同一部位の大動脈壁密度を計測した。まず、牽引ゼロ状態では非解離部分の大動脈壁密度は $1.067 \pm 0.001 \text{ g/cm}^3$ ($1.052-1.076 \text{ g/cm}^3$), であり、内膜側と外膜側で有意に差がみられた ($1.067 \pm 0.006 \text{ vs } 1.060 \pm 0.005 \text{ g/cm}^3$; $P < 0.05$)。壁内度の密度差はホルマリン固定標本内でも観察された。次に牽引は最大で 10mm となった。その際の大動脈系の変化はゼロ時点では内径は $34.7 \pm 1.5 \text{ mm}$ で

図1；牽引長と組織密度の関係：大動脈解離（Group-F）と正常(Control)の比較



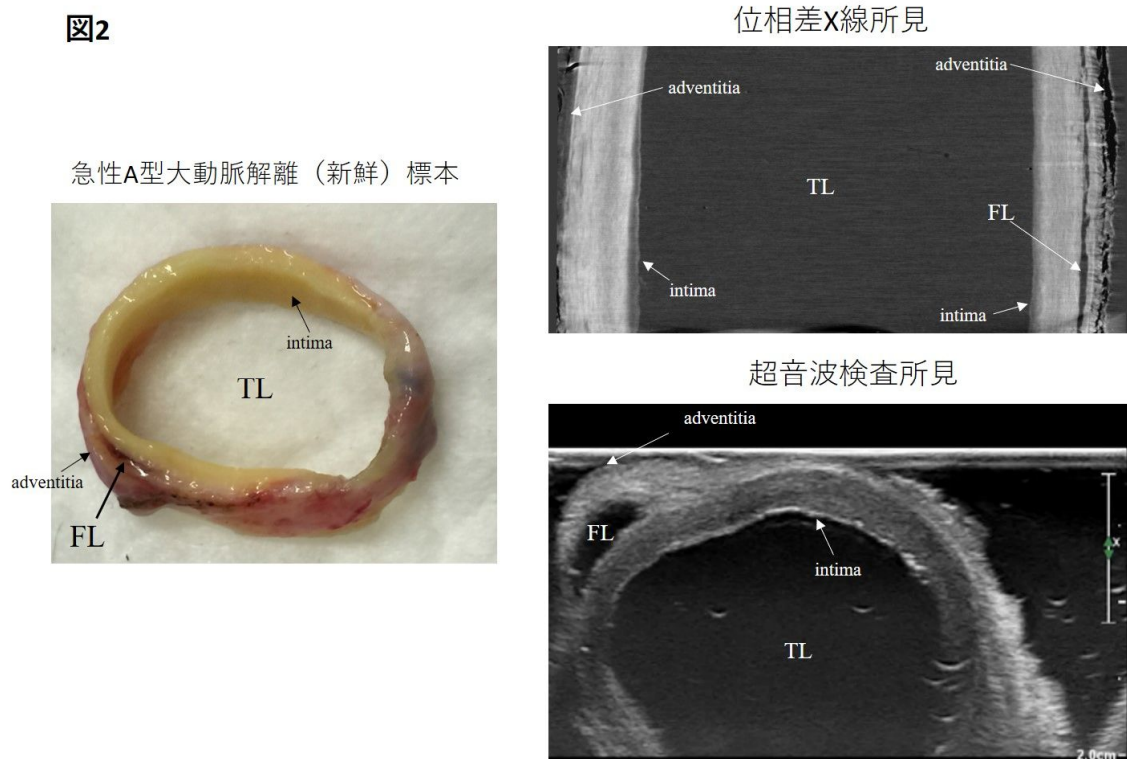
あり、 $29.1\% \pm 1.3\%$ の拡大がみられた。壁厚は、ゼロ時点では 2.54 ± 0.10 mm, であり、牽引により最終的には 2.14 ± 0.06 mm にまで減少した。壁厚の変化率は 15.7% であった。しかし、壁密度に著変は見られなかった。これらの結果は、ブタの新鮮大動脈を用いた研究結果と大きく異なっていた(図1)。正常大動脈壁では牽引により壁内密度は上昇したが、急性解離標本では変化がみられなかったことより、大動脈解離壁では組織構造変化が起こっていることが明らかとなった。

(2) Aortic ultrasound imaging: AUS

位相差 X 線で得られた壁内情報を臨床的に再現するために高周波超音波検査装置を研究に応用した。まず、20MHz のプローベの提供を受け、Philips EPIQ7 ultrasound system (Philips Co, Andover, MA, USA)を用いた。位相差 X 線 CT 像を撮像直後に大動脈壁超音波像を作蔵した。検体はホルマリン固定標本 6 検体、新鮮大動脈標本 1 検体である。

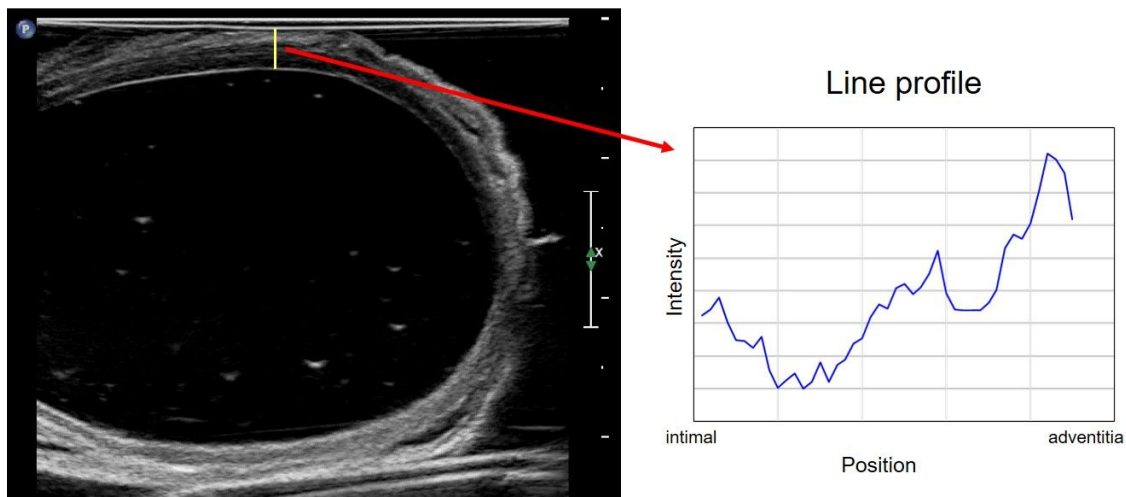
まず、本システムの空間分解能の計測を行い空間分解能は $42.5 \mu\text{m}$ であった。上述の位相差 X 線 CT 像の空間分解能は $25 \mu\text{m}$ であり、超音波検査法は約 50% の空間分解能である。図2には新鮮大動脈標本の位相差 X 線像、超音波像を示している。解像度に差がみられるが、超音波検査

図2



法でも壁内情報の観察が可能であった。さらに、図3ではホルマリン固定標本の超音波検査所見を検討したところ、内膜側から外膜側までの超音波像の line profile を観察したところ、位相差 X 線の密度分布と近似した結果が得られた。

図3：高周波超音波大動脈壁所見



以上より、高周波超音波検査の壁内構造の詳細な観察に有用な検査法であることが、明らかとなった。今後臨床応用できうる他のデバイスとしてMRIの可能性について検討する予定で。

(3) 期間中の研究発表

2017年にはEuropean Heart Journal Cardiovascular Imagingにおいて位相差エックス線像の心大血管への応用に関してEditorialを依頼され発行された; **Editorial** X-ray phase-contrast tomography opens new era for cardiovascular research. Tsukube T, Hoshino M, Yagi N. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017 18(7):742-3. また2019年バルセロナで開催された the 1st Workshop for Cardiovascular X-ray Phase-Contrast Imagingに招待され、これらの研究成果を講演した。今後の国際共同研究への発展に繋がった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hoshino M, Uesugi K, Yagi N, Tsukube T.	4. 巻 24
2. 論文標題 Improvement of Scanning Procedure for 4D-X-ray Phase Tomography.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microscopy and Microanalysis	6. 最初と最後の頁 32-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1017/S1431927618013041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tsukube T, Hoshino M, Yagi N.	4. 巻 18
2. 論文標題 X-ray phase-contrast tomography opens new era for cardiovascular research	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur Heart J Cardiovasc Imaging	6. 最初と最後の頁 742-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1093/ehjci/jew327	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Takuro Tsukube
2. 発表標題 Cardiovascular imaging at SPring-8
3. 学会等名 1st International Workshop Cardiovascular X-ray Phase-Contrast Imaging (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takateru Yamamoto, Kenji Okada, Naoto Yagi, Masato Hoshino, Yutaka Nakashima, Kazunori Nakagawa, Takuro Tsukube
2. 発表標題 Mechanism of Aneurysm Expansion After Endovascular Aortic Repair Analyzed With X-Ray Phase-Contrast Tomography
3. 学会等名 2018 Annual Meeting of American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koki Yokawa, Takuro Tsukube, Naoto Yagi, Masato Hoshino, Yutaka Nakashima, Kazunori Nakagawa, Yutaka Okita
2. 発表標題 Quantitative and Dynamic Measurements of Fresh Aortic Wall of Acute Type-A Aortic Dissection with X-ray Phase-contrast Tomography
3. 学会等名 31th Annual Meeting of the European Association for Cardiothoracic Surgeons (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Koki Yokawa, Takuro Tsukube, Naoto Yagi, Masato Hoshino, Yutaka Nakashima, Kazunori Nakagawa, Yutaka Okita
2. 発表標題 Degeneration of tunica media in acute type-A aortic dissection from X-ray phase-contrast tomography
3. 学会等名 2017 Annual Meeting of American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中川 和憲 (NAKAGAWA Kazunori) (50217668)	九州大学・医学研究院・講師 (17102)	
研究分担者	八木 直人 (YAGI NAOTO) (80133940)	公益財団法人高輝度光科学研究センター・分光・イメージング推進室・特別研究員 (84502)	