

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：22101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07721

研究課題名（和文）X線位相コントラスト画像による豚肝小葉の精密描写と末梢系循環機能の評価

研究課題名（英文）Precise depiction of porcine liver lobules by X-ray phase contrast image and evaluation of peripheral circulation function

研究代表者

森 浩一（Mori, Koichi）

茨城県立医療大学・保健医療学部・教授

研究者番号：90274977

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：放射光X線を用いた位相コントラスト画像法により、豚肝臓の末梢血管系（肝小葉）を描写した。カテーテルを用いて0.9%生理食塩水を灌流させながら、肝動脈系よりマイクロバブルを投与しX線カメラで撮影した。X線のエネルギーは30keVを用いた。得られた画像には、多数の肝小葉が描写された。経時間画像を得ることで、肝小葉内の微小循環、灌流状態に関する画像情報が得られることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦における肝臓移植は、主に生体肝移植により行われている。最近、待機患者数が増えていることから移植待機中に死亡する患者数も増えている。また肝臓提供後のドナーの生活負担は大きい。これらの問題を解決するためには、移植可能/不可能境界領域の肝臓（適応拡大ドナー肝臓）を移植基準を満たすように再生することが有用である。摘出された肝臓の再生状況を確認のために、灌流液中におけるバイオマーカーの定量が行われる。しかし、肝動脈と門脈という2血流支配にある肝臓では、この方法による確認は不十分である。それゆえに、肝臓末梢系の微細構造を画像として取得し、経時間画像から灌流状態を確認することが求められる。

研究成果の概要（英文）：The peripheral vasculature of pig liver was depicted using phase contrast imaging by synchrotron radiation X-rays. While perfusing with 0.9% physiological saline using a catheter, the micro-bubbles were administered through the hepatic artery, and the images were taken with an X-ray CCD camera. The X-ray energy used was 30 keV. Many hepatic lobule images were depicted in the obtained images. We confirmed that image information regarding the microcirculation and perfusion status of hepatic lobule can be obtained by images over time.

研究分野：画像診断

キーワード：放射光 位相コントラスト アナライザー 肝臓

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

肝臓は、代謝・解毒・エネルギーの貯蔵・胆汁の生成などを行う多機能臓器である。それゆえに、重度の肝機能障害者に対して生命維持のための人工臓器は無く、肝臓移植が有効な選択肢となる。日本における肝臓移植では、主に生体肝移植が行われている(1)。つまり、ドナー(肝臓提供者)から肝臓の一部提供を受け、これを必要とする患者(レシピエント)に移植する。ドナーにおいては、移植後の生活負担は大きい。また、移植待機中に死亡する患者も増加傾向にある。この状況は、世界中で同様である。移植可能/不可能境界領域にある肝臓(適応拡大肝臓)を移植可能な肝臓に再生することができれば、移植待機患者数を減らすことができる。

外科的処置により摘出された適応拡大肝臓は、機械灌流技術による機能の向上が期待できる。肝臓機能再生の主な確認方法には、灌流液中に漏出したバイオマーカーの定量により行われる。しかし、肝動脈流と門脈流という2重血行支配にある特殊な臓器である肝臓において、この方法では十分ではない(2)。機能回復を確認するためには、バイオマーカーの定量に加えて、肝臓末梢血管系における灌流状態を画像で確認することが望ましい。肝臓最小機能単位は、肝小葉と呼ばれる微細構造体である。これまでに、肝小葉は光学的手法により観察されていた。しかし、光学的手法では、肝臓の深部まで観察はできない。また、ここで用いられる鍍銀等の色素を用いる確認手法は、肝細胞に悪い影響を与える恐れがある。それゆえに、肝細胞に悪い影響を与えない手法で深部の肝小葉までを描写する技術の適用が求められる。この目的を達成するためには、X線を用いた撮影法が有用である。特に軟組織を高コントラストかつ、高密度分解能で描写できるX線位相コントラスト法の利用が最適である(3)。

2. 研究の目的

シンクロトロン放射光を用いたX線位相コントラスト画像法(暗視野法)を用いて肝小葉を描写する。この描画法においては、シリコン単結晶で作製した薄い板状結晶(アナライザー、以下LA)を用いる。LA(刃部)の厚さを薄くすることで、像の空間分解能を高くすることができる。本研究では、1次回折のX線エネルギー30keV、32keV等において暗視野回折条件をよく満たすLAを設計・試作し、動作試験(試験撮影)を通して、豚肝試料の末梢血管系を描写する。

3. 研究の方法

暗視野条件を満たすLAの厚さを計算で求めた。計算には、フリーソフトウェアXOP2.4(X-ray Oriented Programs ESRF、供給元 ESRF)を用いた。板厚537 μm (E=30keV)、304 μm (E=32keV)について、指数hkl; 220、440、660の回折曲線を計算した。標準試料として厚さ8mmの大腿骨遠位端病理標本(京都科学標本製;ホルマリン固定)を撮影し、画質を確認した。これらは、台座を有さないLAである。これらとは別に、薄板部と連結する台座部を有するLA(30keV、厚さ979 μm)について性能評価を行った。LAの作製(切削・研磨等)は、専門加工メーカーに依頼した。マイクロバブルを用いて、肝臓試料の末梢系の撮影を行った。この薬剤は、肝細胞に与えるダメージが少ない。画像は、X線カメラで撮影した。試料には、豚の肝臓を用いた。豚の肝臓は構造が人間の肝臓と類似していることから研究に多用される。

4. 研究成果

① XOP2.4による回折曲線(前方回折X)の計算結果

計算パラメータ(X線エネルギーkeV, 指数, 厚さH μm)を用いて1次光(1st)から3次光(3rd)における計算結果を図1~図6に示した。横軸は回折角、縦軸はX線の相対強度である。

X線エネルギー30keV, 厚さH=537 μm のとき

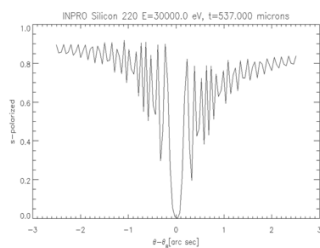


図1 1st. (30, 220, 537)

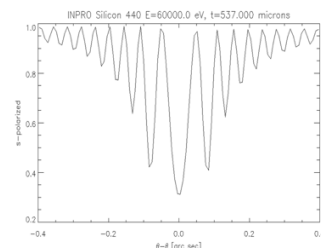


図2 2nd. (60, 440, 537)

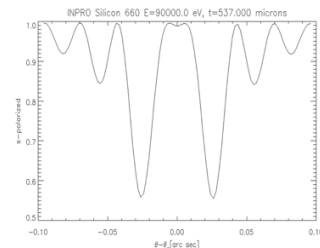


図3 3rd. (90, 660, 537)

計算パラメータ(30,220,537)では、1次光は暗視野条件を満たすが、3次光ではこれを満たさない。しかし、3次光の画像への影響は小さいと考えられる。

X線エネルギー32keV, 厚さH=304 μ mのとき

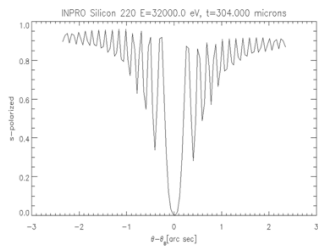


図4 1st. (32, 220, 304)

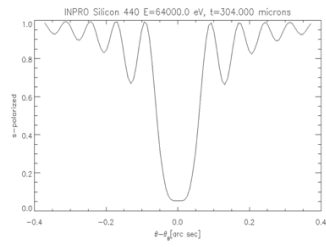


図5 2nd. (64, 440, 304)

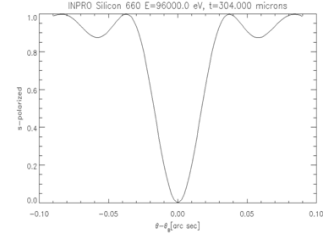


図6 3rd. (96, 660, 304)

計算パラメータ (32,220,304) では、1次光から3次光で、よく暗視野条件を満たしている。

② 大腿骨遠位端病理標本の撮影像

X線エネルギー30keVにおいて、厚さ537 μ mと厚さ980 μ mについて描像を比較した。これを図7(a)～(d)に示した。図(b)と(c)においては、関節軟骨表面の線描写を定量的に計測した。計測部位は、図中に白線で示した。(d)では、関節軟骨や十字靭帯は描写されない。

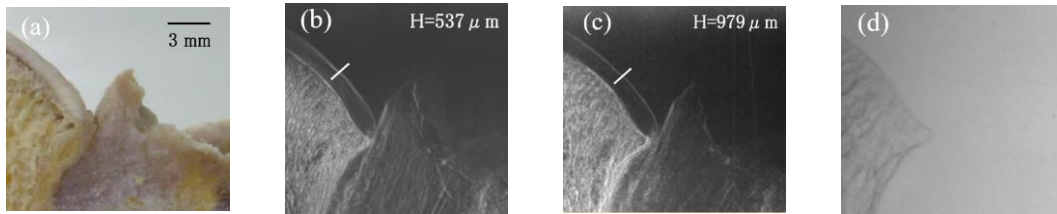


図7 (a) 試料の光学写真(部分像)、(b) 位相コントラスト像(H=537 μ m)、(c) 位相コントラスト像(H=980 μ m)、(d) 吸収コントラスト像

表1 関節軟骨縁におけるラインスペクトルのピーク高と半値幅

関節軟骨外側縁	ピーク値 (任意単位)	半値幅 (mm)
(b) H=537 μ m	72	0.18
(c) H=980 μ m	31	0.15

両者の半値幅は、ほぼ同じ値であるが、刃厚H=980 μ mのピーク高に対する、刃厚さH=537 μ mのピーク高の比は、2.3 (72/31) であることから、刃厚の薄いLAのほうが鮮明画像を得ている。

③ 台座を有さないLAの格子歪み(刃厚さH=304 μ m)

台座付きのLAは、刃部に機械的歪みが生じにくい特長があるが、加工の最終工程における表面研磨が難しい。台座を有さないLA(刃部のみ)を作製した。機械的歪みを軽減するために、LAの周辺に保護枠を設置した。これを図8(a)に示した。外枠の横長70mm、縦長54mmである。このLAを作製直後に垂直に保持状態にて暗視野条件における回折像を得た。これを図8(b)に示した。さらに5か月間同じ状態で保持した後に得た画像を図8(c)に示した。枠とLAの接合部における歪が増大する状況が観察された。図8(b)(c)の上部と下部の縞像は、

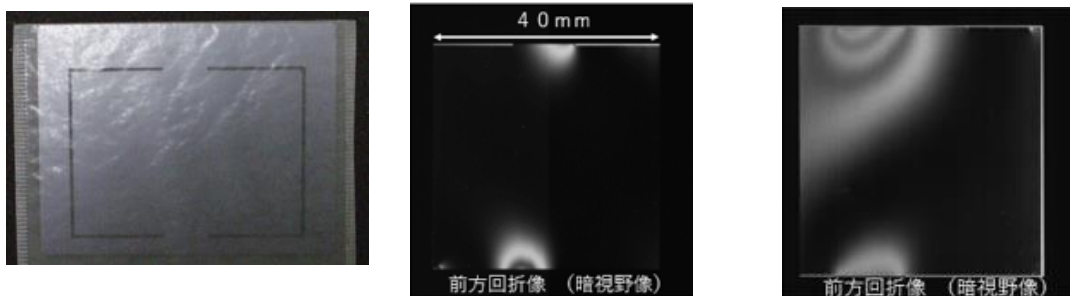


図8 (a) 保護枠付きLA

(b) 作製直後の暗視野像

(c) 作製後5か月の暗視野像

内刃の自重による像歪みである。上部の縞像は、引張性、下部の縞像は、圧縮性の歪みによるものである。LA は、薄刃になるほど変形しやすい。厚さ 300 μm 程度以下の LA は、横置き保管のほうが良いと考える。

④ 台座付き LA (刃部の表面研磨なし、E=30keV、H=980 μm) による肝小葉像 (豚肝臓)

肝小葉の画像を図 9 に示した。
4.2Fr ストレートカテーテルを用いて 0.9%生理食塩水を灌流させながら、肝動脈系よりマイクロバブルを投与した。流量は 100cc/min 程度である。描写領域は、内側左葉の下端である。多数の肝小葉が描写されている。肝臓到達時のマイクロバブル濃度は、原液に対して、10-20%程度に希釈されていると考えられる。投与後からの経時間画像を得ることで、肝小葉内の微小循環に関する情報が得られる。この画像は、ピクセルサイズ 7.4 μm を有する高分解能 X 線カメラで撮影した。本実験は、動物実験倫理審査の下に実施された。

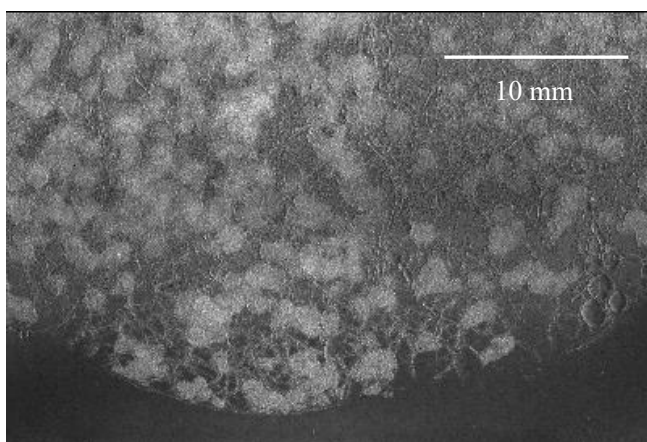


図 9 豚肝臓における肝小葉像

文献

1. 日本肝移植学会、肝移植症例登録報告 「移植」 53 (3) 221~237 2022.
2. 小原弘道他、臓器機械灌流による臓器機能評価技術の新展開 Organ Biology 25(2)2018.
3. Koichi Mori, Norio Sekine et al. Depiction of a knee joint of pig by means of synchrotron X-ray diffraction enhanced imaging with a Laue-type analyzer. J Jpn Health Sci 10(4) 263-269 2008.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 森浩一、関根紀夫、小原弘道、中島修一、藤井義大	4. 巻 25
2. 論文標題 X線位相コントラスト画像におけるビーム平行度の改善 -非対称反射結晶による空間コヒーレンスの改善について-	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本保健科学学会雑誌 2022 vol. 25 Suppl	6. 最初と最後の頁 28-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 森浩一、中島修一、藤井義大、関根紀夫、小原弘道	4. 巻 21
2. 論文標題 X線位相コントラスト画像法に用いるアナライザーの性能評価	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本保健科学学会誌 2021 vol. 21 Suppl	6. 最初と最後の頁 17-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Norio Sekine, Koichi Mori, Hiromichi Obara, Syuichi Nakajima, Yoshihiro Fujii	4. 巻 38
2. 論文標題 Precise Depiction of Hepatic Lobule by X-ray Phase Contrast Imaging Aimed at Optimization of Preservation Method of Liver Perfusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Photon Factory Activity Report 2020	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 森浩一、中島修一、藤井義大、関根紀夫、小原弘道	4. 巻 22
2. 論文標題 放射光を用いた位相コントラスト画像法のためのアナライザー設計と暗視野条件における軟組織像描写	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本保健科学学会誌 2019 vol. 22 Suppl	6. 最初と最後の頁 33-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 関根紀夫、森浩一、中島修一、藤井義大、小原弘道	4. 巻 21
2. 論文標題 肝小葉を描写するための位相コントラスト血管造影法	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本保健科学学会誌 2018 vol. 21 Suppl	6. 最初と最後の頁 42-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 森浩一、関根紀夫、小原弘道、中島修一、藤井義大	4. 巻 26
2. 論文標題 X線位相コントラスト法による骨肉腫標本の描写 - 暗視野と明視野における骨膜反応像の比較-	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本保健科学学会誌 2023 vol. 26 Suppl	6. 最初と最後の頁 42-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 森浩一、関根紀夫、小原弘道、中島修一、藤井義大
2. 発表標題 X線位相コントラスト画像におけるビーム平行度の改善 -非対称反射結晶による空間コヒーレンスの改善について-
3. 学会等名 第32回 日本保健科学学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森浩一、中島修一、藤井義大、関根紀夫、小原弘道
2. 発表標題 X線位相コントラスト画像法に用いるアナライザーの性能評価
3. 学会等名 第31回日本保健科学学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森浩一、中島修一、藤井義大、関根紀夫、小原弘道
2. 発表標題 X線位相コントラストによる豚肝小葉の精密描写を目指した暗視野光学系の設計
3. 学会等名 第30回日本保健科学学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森浩一、中島修一、藤井義大、関根紀夫、小原弘道
2. 発表標題 放射光を用いた位相コントラスト画像法のためのアナライザー設計と暗視野条件における軟組織像描写
3. 学会等名 第29回日本保健科学学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関根紀夫、森浩一、中島修一、藤井義大、小原弘道
2. 発表標題 肝小葉を描写するための位相コントラスト血管造影法
3. 学会等名 第28回日本保健科学学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森浩一、関根紀夫、小原弘道、中島修一、藤井義大
2. 発表標題 X線位相コントラスト法による骨肉腫標本の描写 - 暗視野と明視野における骨膜反応像の比較 -
3. 学会等名 第33回日本保健科学学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 森浩一、中島修一、関根紀夫 ほか21名	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医療科学社	5. 総ページ数 341
3. 書名 診療画像技術学 a X線撮影技術学 第2版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京都立大学の「学び」を体験！ - 関根紀夫 https://www.tmu.ac.jp/hot_topics/tmunavi/hs/housya/30445.html ミニ講義 東京都立大学の「学び」を体験！ https://www.tmu.ac.jp/cooperation/tmunavi/index/hs/housya/30445.html ミニ講義 X線位相コントラスト法を使えば、より鮮明な画像が撮影できる！ https://www.tmu.ac.jp/cooperation/tmunavi/index/hs/housya/30445.html X線位相コントラスト法を使えば、より鮮明な画像が撮影できる！ https://yumenavi.info/lecture.aspx?GNKCD=g009389&0raSeq=9660716&Poid=WNA002&SerKbn=d&SearchMod=4&Page=1&KeyWord=%e9%96%a2%e6%a0%b9%e7%b4%80%e5%a4%ab</p>
--

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	関根 紀夫 (Sekine Norio) (70295434)	東京都立大学・人間健康科学研究科・准教授 (22604)	
研究分担者	小原 弘道 (Obara Hiromichi) (80305424)	東京都立大学・システムデザイン研究科・准教授 (22604)	
研究分担者	藤井 義大 (Fujii Yoshihiro) (20637540)	茨城県立医療大学・保健医療学部・助教 (22101)	2018年より2021年度まで、茨城県立医療大学助教として本研究に参加した。2022年4月より日本医療科学大学に異動したことから分担者を外れた。

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------