

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08771

研究課題名(和文)位相差X線CT解析から視えた非破壊ヒト刺激伝導系構造の社会還元システムの構築

研究課題名(英文)The system construction of returning the non destructive structure of human cardiac conduction system visualized by phase-contrast X-ray CT imaging

研究代表者

篠原 玄 (Shinohara, Gen)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：10366239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：先天性大動脈二尖弁、右側相同症、心室中隔欠損症、Ebstein病、三尖弁閉鎖症のホルマリン固定心標本に対してSpring8において位相差X線CT計測を行い(測定時間192時間、標本数37)、疾患ごとに特有の刺激伝導系走行パターンを完全かつ詳細に3次元画像解析を行った。右側相同、三尖弁閉鎖症においては特に新知見や新しい可視化画像を国内外学会で発表した。

2014年以降研究解析を行った心臓の刺激伝導系をもふくめた心臓解剖の企画展示を国内学会で行った。標本写真、3次元構築の静止画、動画などの2次元コンテンツ、専用ビューソフト形式での解析結果、位相差X線CT原画像などの3次元コンテンツの公開を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

デジタルコンテンツ公開にあたり想定されるユーザー、データ形式によって、以下の3つのカテゴリーに大別し検討を進めた。

1) 2次元の静止画、動画の組み合わせなどからなる汎用的なコンテンツ、2) 専用ビューソフトのデータ形式による解析結果の3Dデータ、3) 位相差X線CTの原画像の研究2次利用希望者への提供。このうち、1)の主に静止画を中心とするコンテンツは、データ形式の汎用性が高く、ユーザー利用促進が容易であり、今後まずこれらを学会、教育機関、デジタルパブリッシング等の機会、媒体により配信する。

研究成果の概要(英文)：Phase-contrast X-ray CT measurements were performed at Spring-8 on formalin-fixed cardiac specimens of congenital aortic bicuspid valve, right atrial isomerism, ventricular septal defect, Ebstein's disease, and tricuspid atresia (measurement time: 192 hours, number of specimens: 37). A complete and detailed 3D image analysis was performed. New findings and new visualization images were presented at national and international conferences, especially in right-sided homologous and tricuspid regurgitation.

We held an exhibition of cardiac anatomy, including the cardiac conduction system, which we have been analyzing since 2014, at domestic conferences. We published 2D contents such as specimen photographs, 3D still images and movies, and 3D contents such as analysis results in the form of dedicated viewer software and phase-contrast X-ray CT original images.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：刺激伝導系 先天性心疾患 小児心臓外科 小児循環器病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心臓不整脈、伝導障害は遺伝的素因、加齢、生活習慣、心筋リモデリング、組織繊維化、外科的手技などを原因とし、その頻度は外来心疾患患者の40%にのぼる。心臓外科領域において心室中隔欠損症、ファロー四徴症など代表的先天性心疾患に対してはこれまでの知見と経験を基礎とした手術手技修練により術後房室ブロックの発生は安定して低率なものとなっているが、各心形態固有の走行を有する多くの複雑先天性心疾患手術、経カテーテル的大動脈弁置換術など、術後房室ブロック発生に対し依然として未解決の問題は多い。外科的手技による刺激伝導系及び周囲組織への直接的損傷、間接的圧迫に伴う術後房室ブロックや房室同期収縮不全は術後の生活の質、ときに生命予後を著しく損なう。これらの確実な回避には刺激伝導系の立体走行の把握が不可欠である。最も理想的には *in vivo* における刺激伝導系可視化手法の確立が望まれる一方、科学論文、医学書にある刺激伝導系の走行所見以上のものはないのが現状である。これらは現在までの知見の集積により描画されたものではあるが、組織学的評価など破壊的検査による2次元構造の再構築であり、Z軸方向の集積精度の点で方法論的限界がある。そのため周囲心筋組織、心内構築物との関係性を含む精度においてこれら臨床的課題の解決に資する十分な情報を与えるものとはなっていない。

心臓手術における房室ブロック予防の基礎となる正確な刺激伝導系の3次元構造の理解は1906年日本人病理学者田原淳の刺激伝導系発見以来、心臓連続切片を用いた病理組織学的方法による知見の蓄積に基づいてきた。心筋線維走行解析の手段としては Diffusion tensor MRI が現在主流となっているが空間解像度 600-3000 μm^3 における心筋細胞の平均ベクトル描出の技術であり数本の心筋線維による構成部位を含む刺激伝導系3次元走行の可視化は困難である。また位相差X線CTに対し従来の吸収イメージングによる刺激伝導系構造可視化については生体におけるヨウ素の細胞内取り込みを応用し新鮮摘出心におけるマイクロCTの有用性が報告されており小動物からヒトを含む多くの哺乳動物で3次元再構築が可能となっている。しかしながらヨウ素を用いた前処理を要するため対象が新鮮剖検標本に限定されるうえ非破壊性という点で対象に不可逆的変更を伴う点においても発展性に制約が大きい。

我々は2014年より位相差X線CTによる心血管微細構造研究を開始し、ヒト正常剖検心4標本において刺激伝導系の三次元的構造を詳細に観察することが可能であることを報告した。さらに回折格子拡大により撮像可能な剖検心サイズ拡大、撮像時間短縮が得られ対象の拡大、多数例での評価を可能とした。2017年10月までに心室中隔欠損症、房室中隔欠損症、単心室症、修正大血管転位症、大動脈二尖弁などを含め40標本を計測し、外科的教育効果および社会的意義、さらに伝導系走行の全容が明らかといえない複雑心奇形における刺激伝導系走行画像、心室中隔欠損症における房室ブロック回避に有用な知見などについて報告してきた。

このような背景のもと、我々は非破壊的モダリティである位相差X線CTによる刺激伝導系構造解析のさらに多くの疾患への推進、得られた3次元情報と解析により得られた知見を心臓外科医、循環器病の新たな治療開発に携わる医師、心臓生理学の研究者、学習者など幅広い層に還元することを企画した。

2. 研究の目的

1) 位相差X線CTによる刺激伝導系走行解析

現在手術成績向上に伴う剖検心摘出の激減、過去の標本劣化などによる廃棄が進むなか、教育目的で保存されている希少疾患標本も含めて位相差X線CTにより疾患ごとに特有の刺激伝導系走行パターンを完全かつ詳細に明らかにする。

2) 非破壊手法により得られた3次元的心臓刺激伝導系走行知見の社会還元

学術発表で発信した静止画、動画などの2次元情報、解析結果自体として可視化された3次元情報、位相差X線CT画像のオリジナルデータを幅広く公開し、教育・研究目的での活用を資する。

3. 研究の方法

1) 対象剖検心標本の選定

倫理委員会承認のもと、共同研究実施施設の病理部保存の病理解剖マクロ心標本より成人正常心、大動脈弁狭窄症、先天性大動脈二尖弁、心室中隔欠損症、左右相同症、三尖弁閉鎖症などの単心室疾患の標本を連結可能匿名化後に登録した。研究者会議にて手技と関連した理解など最適な形態を検討し必要に応じ切り出しによるブロック作成を追加した。

2) 位相差X線CT測定

対象標本を大型放射光施設 SPring-8 ビームライン BL20B2 に持参し、Talbot 干渉計により構築した位相差X線CT装置を用いて画素サイズ 12-25 μm の3次元画像測定に供した。気泡除去など前処置を含めサイズにより1標本あたり3~6時間程度を要した。ビームラインの利用には審査による採択課題枠、公的研究資金による優先課題枠の両者を活用し、コロナ禍で大型施設での研究活動を実施しなかった2020年度を除き、期間中192時間の測定を行った。

3) 組織学的対比対象標本の連続切片作成

測定後対象標本のうち、解析結果の検証に必要であった右側心耳相同の複雑心疾患3標本を対比可能断面で Masson trichrome 染色による連続切片作成に供し、組織学的対比を行った。

4) 三次元画像解析による刺激伝導系再構築(セグメンテーション)

測定データ(tiff形式)に対し、画像解析ソフトAmira、driшти paint、Microscopy image browserを用いたマニュアルでのセグメンテーションにより刺激伝導系の同定・分離を行った。客観性担保のため2名以上の研究分担者による解析結果レビューで刺激伝導系構造を確定した。

5) 3D プリントモデル製作

正常心、心室中隔欠損症、大動脈弁疾患を対象としセグメンテーションした刺激伝導系、心全体のデータより3Dプリンターにてモデル製作を行った。切開、展開、縫合などの操作性、視認性に優れた軟質素材でのモデル構築を目指した。

6) 刺激伝導系可視化研究成果の展示公開

学術発表に加え、展示企画による機会として第22回日本成人先天性心疾患学会(2020年、東京)にてパンフレット、ポスター、ipadによる2次元データ、高解像度画像処理にも適したゲーミングPC端末による3次元データの公開を行った。

4. 研究成果

1) 位相差X線CTによる刺激伝導系走行解析

2018年度

位相差X線CT計測:SPring8において2018年A期、B期に先天性大動脈二尖弁、右側相同症、心室中隔欠損症標本の位相差X線CT計測(測定時間120時間、標本数23)を行った。

なお、2018年8月のSPring8シンポジウムでは、本研究課題の発表により、臨床医学領域での社会貢献の重要性の認識が共有され、2018年B期以降は標本サイズのさらなる拡大により直径7cmまでの計測が可能となり、プロジェクト対象標本のさらなる拡大とサイズにより複数心標本の同時計測による効率化が得られ、大変有意義であった。

先天性大動脈二尖弁における結果から、大動脈弁および周囲構造との刺激伝導系の症例ごとの多様性、左脚分岐までの伝導系が解析可能であることが示された。

右側相同症における結果から、多様な複雑心奇形心内形態における心房・心室中隔との接合様式など形態所見ごとに一定の異常走行路やその部位を含む房室間刺激伝導系走行の詳細の一部が明らかとなり、国内学術集会で発表した。

2019年度

SPring8において2019年A期にEbstein病、三尖弁閉鎖症のホルマリリン固定心標本の位相差X線CT計測(測定時間72時間、標本数14)を行った。

現在も成績の向上が求められる右側相同症における多様な複雑心奇形心内形態において、房室結合様式に応じた異常走行路と局所解剖との関連を中心とした手術やカテーテルインターベンションに有用な正確性の高い3次元的知見を国際学会(欧州心臓胸部外科学会: EACTS、Lisbon)で発表した。

疾患心の刺激伝導系走行解析を中心とする知見創出、研究活動について、方法論を研究グループ全体で共有し、より多くの研究者により推進可能な体制整備が進み、より複雑な形態や先行研究が少ないものなど画像解析のエフォートが増加した。

COVID19の感染拡大に伴う移動等行動自粛・制限の影響もあり、大型施設であるSPring8における2020年の位相差X線CT計測は研究日程を設けることができなくなった。大型放射光施設への移動を伴うため2021年度以降感染状況、ワクチン接種状況を鑑みながら計測再開を検討した。

2020年度

三尖弁閉鎖症における刺激伝導系の走行と背側半月弁との位置関係が正常大血管症例では正常心と異なり、冠状動脈起始に準じて判断した場合、NCC-LCC間が最も近接していることとなり同部位への深い手術操作は房室ブロックのリスクを伴うという重要な臨床的示唆を含む新知見を得た。第73回日本胸部外科学会(名古屋・Webハイブリッド開催2020年10月)で共同演者が発表し、優秀演題を受賞した。

2) 非破壊手法により得られた3次元的心臓刺激伝導系走行知見の社会還元

2019年3月、研究解析拠点として慈恵医大心臓外科学講座において3DプリンターX-FAB2500およびセグメンテーション機能に優れ、3D PDF出力も可能な形態解析ソフトウェアMimicsを新たに導入した。これにより3Dプリントモデル、デジタル3Dコンテンツ制作の環境基盤が整備されたが、刺激伝導路と周囲のランドマークなどの構築物に関する知見発信のメディアとして最低必要となる1mm前後の解像度、軟質素材などの特性は、一般的に製作可能な2019年時点の技術水準では困難で、硬質、低解像度でのモデルでは特に房室ブロックの予防という手術成績の向上には寄与しがたいと判断し、造形としてのモデル制作は計画を休止することとした。

刺激伝導系をもふくめた心臓解剖の企画展示を国内学会(第22回日本成人先天性心疾患学会、2020年1月、東京)で行った。これまで研究解析を行った正常心、心室中隔欠損症、房室中隔欠損症、大動脈弁奇形、右側相同症(無脾症候群)を対象とした位相差CT画像からの伝導系解析結果を中心とした既発表データとCT測定を行った実際の各疾患群の心標本を対比して展示した。

媒体として、標本写真、3次元構築の静止画、動画などの2次元コンテンツの公開にはポスター、パンフレット、ipadを用い、専用ビューワソフト形式での解析結果、位相差X線CT原画像など

の3次元コンテンツの公開には高解像度画像処理に適したゲーミングPCを用いた。
Webサイトでの3Dデジタルコンテンツ公開にあたり想定されるユーザー、データ形式によって、以下の3つのカテゴリーに大別し、この枠組みに沿って配信、利用など運用方法の検討を進めた。
1) 2次元の静止画、動画の組み合わせなどからなる汎用的なコンテンツ、2) 専用ビューソフトのデータ形式による解析結果の3Dデータ、3) 位相差X線CTの原画像の研究2次利用希望者への提供。以上のカテゴリーのうち、2019年度の国内学会での企画展示経験を生かして、1)の主に静止画を中心とするコンテンツは、データ形式の汎用性が高く、ユーザー利用促進が容易であり、まずこれらを学会、教育機関、デジタルパブリッシング等の機会、媒体により配信することを検討した。コロナ禍で学会、セミナー、授業など多くの集会活動、行事がオンラインへ移行となるなかでデジタルコンテンツの有用性はこれまで以上に高まっていると考えられたが、残念ながら当該課題研究期間中のさらなる配布・配信の機会創出には至らなかった。本研究の目的のひとつである刺激伝導系立体再構築データの社会還元は今後も継続する課題としてゆきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Gen Shinohara, Kiyozo Morita, H. Kinami, et al
2. 発表標題 Atrioventricular conduction pathway in hearts with right isomerism of the atrial appendages using non-destructive imaging method
3. 学会等名 33rd EACTS annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gen Shinohara, Kiyozo Morita, H. Kinami, et al
2. 発表標題 Atrioventricular conduction pathway in hearts with right isomerism of the atrial appendages using non-destructive imaging method
3. 学会等名 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 篠原 玄
2. 発表標題 特別企画展示：See Heart Labo - 心臓を視る -
3. 学会等名 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Gen Shinohara, Kiyozo Morita, et al
2. 発表標題 Three dimensional surgical anatomy of cardiac conduction system within whole heart by phase-contrast computed tomography
3. 学会等名 6th Scientific Meeting of the World Society for Pediatric and Congenital Heart Surgery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 篠原 玄、森田紀代造、木南寛造、金子幸裕、吉竹修一、大嶋義博、松久弘典、岩城隆馬、高橋昌
2. 発表標題 ヒト剖検心における位相差CTイメージングによる刺激伝導組織密度の評価
3. 学会等名 第54回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 篠原 玄、森田紀代造、木南寛造、金子幸裕、吉竹修一、森下寛之、大嶋義博、松久弘典、岩城隆馬、築部卓郎、高橋昌、國原 孝
2. 発表標題 位相差X線CT法を用いた大動脈弁下左室流出路の刺激伝導系3次元外科解剖 大動脈弁手術における房室ブロック発生の要因
3. 学会等名 第71回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 篠原 玄、森田紀代造、木南寛造、金子幸裕、吉竹修一、森下寛之、大嶋義博、松久弘典、岩城隆馬、築部卓郎、高橋昌、國原 孝
2. 発表標題 位相差イメージングによる心臓刺激伝導系形態解析 –さらなる知見創出と社会貢献に向けて–
3. 学会等名 SPring8シンポジウム2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 篠原 玄、森田紀代造、金子幸裕、吉竹修一、森下寛之、大嶋義博、松久弘典、岩城隆馬、築部卓郎、高橋昌、國原 孝
2. 発表標題 無脾症における刺激伝導系の非破壊的画像による形態解析
3. 学会等名 第49回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2018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	木南 寛造 (Kinami Hiroo) (80714112)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教 (32651)	
研究分担者	大嶋 義博 (Oshima Yoshihiro) (10332660)	神戸大学・医学研究科・客員教授 (14501)	
研究分担者	松久 弘典 (Matsuhisa Hironori) (20456370)	神戸大学・医学研究科・医学研究員 (14501)	
研究分担者	高橋 昌 (Takahashi Masashi) (30303150)	新潟大学・医歯学総合研究科・特任教授 (13101)	
研究分担者	森田 紀代造 (Morita Kiyozo) (70174422)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授 (32651)	
研究分担者	金子 幸裕 (Kaneko Yukihiro) (90262005)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・臓器・運動器 病態外科部・医長 (82612)	
研究分担者	池上 雅博 (Ikegami Masahiro) (10151276)	東京慈恵会医科大学・医学部・准教授 (32651)	

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
---------	---------