

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：17701  
研究種目：若手研究  
研究期間：2019～2023  
課題番号：19K19179  
研究課題名（和文）パラメトリックエックス線、テラヘルツコヒーレント放射光を用いた悪性腫瘍の画像診断  
  
研究課題名（英文）Diagnostic imaging of malignant tumors using parametric x-ray and terahertz coherent synchrotron radiation  
  
研究代表者  
川島 雄介（Kawashima, Yusuke）  
  
鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師  
  
研究者番号：30836200  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,400,000円

研究成果の概要（和文）：日本大学電子線利用研究施設（LEBRA）で回折強調イメージング（DEI）で猫の下顎骨巨細胞性骨肉腫の撮影を行った。DEIで撮影した画像を口内法エックス線写真および病理画像と比較した。DEIから超小角散乱像、位相勾配像、吸収コントラスト像を得た。超小角散乱像および吸収コントラスト像で病理画像で確認できた造骨性病変は口内法エックス線写真と比較し明瞭なコントラストを示した。これらの結果からLEBRAで開発されたDEIは造骨性病変を検出できる可能性が示唆された。LEBRAでテラヘルツ放射光を用いてヒト肝臓腫瘍の撮影を行った。腫瘍部分と正常部分の水分含有量に差があり、その違いを画像化することができた。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

日本大学LEBRAで回折強調イメージングやテラヘルツコヒーレント放射光を用いて巨細胞性骨肉腫および肝臓悪性腫瘍の撮影を行いました。今回の実感から従来からの臨床医学で悪性腫瘍の検査で行われてきている単純エックス線画像、エックス線CT画像およびMR画像とは異なった種類、コントラストの画像を得ることができました。新たな画像が得られたことにより臨床への応用できる可能性があります。また、今回の実感で用いた手法はエックス線CT検査のように被ばくを伴わずに行える可能性があり、より侵襲が少ない検査として今後の臨床医学に応用できる可能性もあります。

研究成果の概要（英文）：Diffraction-enhanced imaging (DEI) of giant cell osteosarcoma of the mandible of a cat was performed at the electron beam research facility of Nihon University (LEBRA). The ultra-small-angle scattering and absorption contrast images showed a clear contrast of the osteoblastic lesion compared to the intraoral radiograph. These results suggest that the DEI developed at LEBRA has the potential to detect osteogenic lesions. Human liver tumors were imaged at LEBRA using terahertz synchrotron radiation. Differences in water content between the tumor and normal portions could be visualized.

研究分野：外科系歯学

キーワード：回折強調イメージング テラヘルツコヒーレント放射光 日本大学LEBRA 悪性腫瘍

## 1. 研究開始当初の背景

世界的に見てこれまでパラメトリックエックス線は実験的には発生できていましたが、エックス線実験に利用できるほどの長時間の安定性が確保できたのは日本大学の量子科学研究所電子線利用研究施設 (LEBRA) のパラメトリックエックス線 (LEBRA-PXR) だけである。LEBRA-PXR は加速器から放出された電子線を独自の 2 結晶法を採用して、常に同じ位置・方向へ放射させる方法を採用しており実験に便利だけでなく、エックス線ビームの単指向性、平行性、波長可変性、高コヒーレンス性など数々の特性を有しています。

赤外域には分子振動励起準位が、テラヘルツ帯には分子間振動励起準位が含まれ、物質を同定できる透過・反射スペクトルがこれらの帯域に存在することから、赤外およびテラヘルツの帯域はいずれも物質の指紋領域と呼ばれています。そこで、広帯域で波長可変な赤外自由電子レーザーと高出力なテラヘルツ帯コヒーレント放射光を光源として利用して、病変の中でも診断需要の高い腫瘍に対するイメージングを行い、複合光源による計量化学的な画像診断を開拓します。

現在の臨床医学では悪性腫瘍の画像診断で行われている単純エックス線検査あるいはエックス線 CT 検査はエックス線被曝を伴います。臨床医学で悪性腫瘍の画像診断のためには単純エックス線検査だけでは不可能であり、ヨード系造影剤を患者の静脈内に注射してからエックス線 CT 撮影も行います。ヨード系造影剤は薬剤であり、静脈内に投与するとアレルギー反応の 1 種であるアナフィラキシーショックが発生したり、心臓停止などの重篤な副作用が起きることがあり、ごくまれであるが死亡する場合があります。さらにヨード系造影剤は腎臓や肝臓機能が低下している患者やヨードに対してアレルギーのある患者には投与できません。ヨード系造影剤の投与ができない患者では悪性腫瘍の画像診断が難しくなることもある。パラメトリックエックス線やテラヘルツコヒーレント放射光および赤外自由電子レーザーの複合光源を用いることで造影剤を使わずに、数十分の一の被曝または被曝を全く伴わずに悪性腫瘍の画像診断を行うことができる可能性があります。また、悪性腫瘍は隣接する正常組織や神経へ浸潤することも知られており、正常組織や神経への浸潤の程度は治療方針の決定や患者の生命予後にも大きく関わってきます。悪性腫瘍の正常組織への浸潤を早期に発見することができれば、悪性腫瘍を外科的に切除する場合の切除範囲が小さくて済み、手術後の合併症の発生頻度を少なくしたり、生命予後の向上に大きく貢献することができます。パラメトリックエックス線やテラヘルツコヒーレント放射光および赤外自由電子レーザーの複合光源を用いて悪性腫瘍の画像診断を行うことができれば、患者の負担軽減や生活の質の向上につながることができます。現在の臨床医学で悪性腫瘍の検査で行われている単純エックス線検査あるいはエックス線 CT 検査の数十分の一の被曝または被曝を全く伴わずに、悪性腫瘍の新たな画像診断を行うことができるものと考えます。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は LEBRA-PXR、テラヘルツコヒーレント放射光および赤外自由電子レーザーを用いて悪性腫瘍の撮影を行い、従来の画像検査では得ることのできなかった新たな画像を得ることです。本研究でホルマリン固定されたネコ下顎骨に発生した巨細胞性骨肉腫瘍を用いて LEBRA-PXR で撮影し、既存の単純エックス写真との比較を行い、悪性腫瘍に特異的な波長や撮影法を探ったり、悪性腫瘍の正常組織への浸潤の程度などの新たな画像診断へ応用できる可能性を明らかにすることです。

また、テラヘルツコヒーレント放射光および赤外自由電子レーザーを用いてヒトの悪性肝臓腫瘍の撮影を行い、正常肝臓組織、悪性肝臓腫瘍および線維化が進行した悪性肝臓腫瘍を区別することができるのかを明らかにすることです。

## 3. 研究の方法

ホルマリン固定したネコの巨細胞性骨肉腫を薄く切り出し、プラスチック容器に入れ、日本大学 LEBRA-PXR 線源を用いて diffraction-enhanced imaging (DEI) 法で撮影しました。LEBRA-PXR 線源は加速器型エックス線源で、電子リニアックから 100MeV の電子ビームが照射されたシングルクリスタルシリコンで構成されています。LEBRA-PXR 線源から 7.3 m 離れた直径 10 cm の照射野で、電子ビームマクロパルス時間は 5  $\mu$ s、エックス線パルス時間は LEBRA-PXR エネルギーは 20.0 keV (0.4863  $\text{\AA}$ )、繰り返し周波数は 5Hz で、リニアックのデューティサイクルは 23  $\mu$ s の条件で撮影を行いました。Si 220 のプレートを DEI 法のアナライザー結晶として使用し、エックス線反射角の測定において 1/10,000  $^\circ$  の精度で調整できます。異なる角度で合計 12 枚の画像を CCD カメラで撮影しました。画像処理ソフト ImageJ を用いて小角散乱画像、位相勾配画像、吸収コントラスト画像を作成しました。巨細胞性骨肉腫の口内法エックス線撮影も行い、前述の画像との比較を行いました。巨細胞性骨肉腫の病理標本 (ヘマトキシリンエオジン染色) を作製し、実験で得られた画像と比較しました。

テラヘルツコヒーレント放射光 (THz CSR) および赤外自由電子レーザー (赤外 FEL) を用いたヒトの悪性肝臓腫瘍の撮影についてです。ホルマリン固定した匿名のヒト肝臓腫瘍を 200  $\mu$ m 以下に薄く切り出し、日本大学 LEBRA の赤外 FEL/THz CSR ビームラインを用いて撮影を行いました。

た。THz CSR イメージングは  $20\ \mu\text{s}$  のマクロパルス中に  $0.35\text{ps}$  の間隔で行いました。マクロパルスあたりの CSR ビームの平均エネルギーは  $50\text{nJ}$  であり、CSR スペクトルの最大周波数は  $0.15\text{THz}$  でした。赤外 FEL イメージングは、LEBRA では  $0.9\text{-}6.1\ \mu\text{m}$  の範囲で、FEL 放射のマクロパルスの間隔は  $10\ \mu\text{s}$  以下、最大エネルギーは波長  $2\ \mu\text{m}$  で 1 マクロパルスあたり約  $25\text{mJ}$  で行いました。悪性肝臓腫瘍の病理標本（ヘマトキシリンエオジン染色）を作製し（図 1。論文 1 より引用）実験で得られた画像と比較しました。

#### 4. 研究成果

ネコ巨細胞性骨肉腫の小角散乱画像、位相勾配画像、吸収コントラスト画像を口内法エックス線写真と比較すると異なるコントラストの画像でした。病理組織標本で確認できた骨肉腫の造骨性部分については小角散乱画像および位相勾配画像は口内法エックス線画像よりも明瞭に観察することができました。今回の結果から日本大学 LEBRA で開発された DEI 法が骨肉腫の画像化に有用な可能性が示唆されました。LEBRA-PXR は小型加速器による DEI 法が可能な特徴的な光源として有用であり、将来の医療への応用が期待されるものと考えます。この研究の一部は 2021 年 5 月 21 日（金）～23 日（土）に開催された日本歯科放射線学会 第 61 回学術大会でポスター発表を行いました。本研究は論文投稿中です。

赤外 FEL イメージングによりホルマリン固定された悪性肝臓腫瘍に含まれる水分子の量は正常組織と変わらないことが示されました（図 2。論文 1 より引用）。しかし、THz CSR イメージングで撮影したヒト正常肝臓組織と線維化の少ない肝臓悪性腫瘍との間に THz CSR の透過率の差が見られました（図 3。論文 1 より引用）。線維化の少ない悪性肝臓腫瘍は水分子を多く含むためと考えられます。悪性腫瘍内に線維化が進むと THz の透過に差が出ることも明らかになりました（図 4。論文 1 より引用）。今後 THz イメージングは空間分解能を向上させることで、正常肝臓組織と肝臓悪性腫瘍の鑑別に有用となる可能性が示唆されました。この研究結果の一部はアメリカで 2019 年 08 月 22 日（木）～ 2019 年 08 月 25 日（日）に開催された第 22 回国際歯顎顔面放射線学会でポスター発表を行いました。本研究は Kawashima, Yusuke, et al. Terahertz imaging for formalin fixed malignant liver tumors using two-band beamline at the accelerator facility of nihon university. Applied Sciences, 2022, 12.4: 2229. として論文掲載されている。

論文 1; Kawashima, Yusuke, et al. Terahertz imaging for formalin fixed malignant liver tumors using two-band beamline at the accelerator facility of nihon university. Applied Sciences, 2022, 12.4: 2229.

図 1

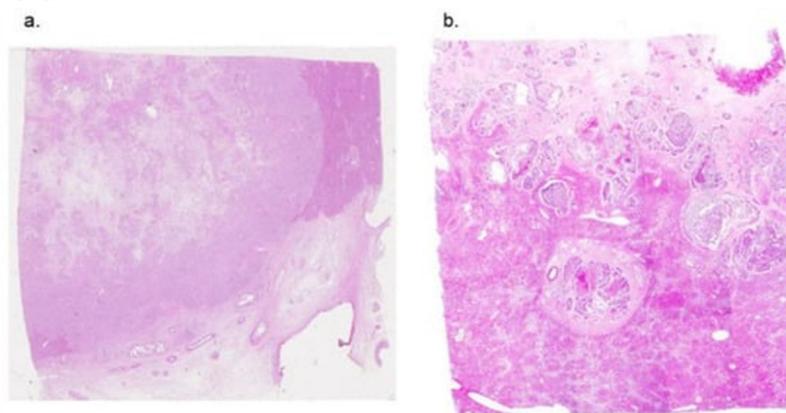
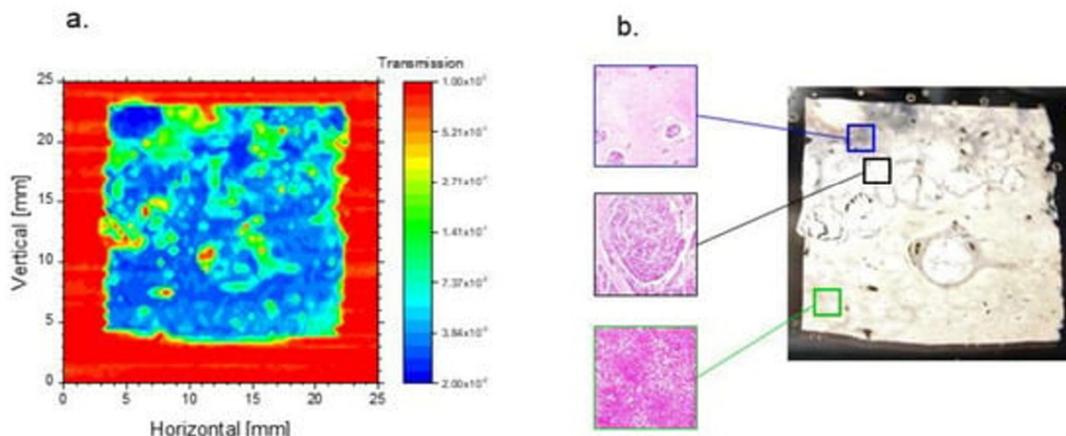
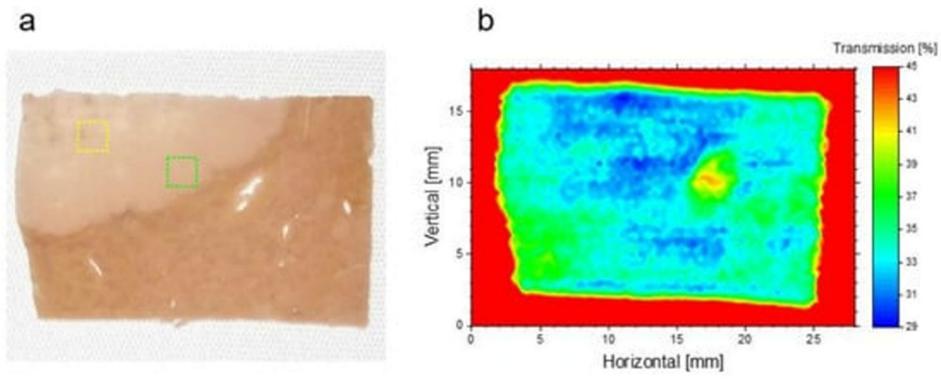


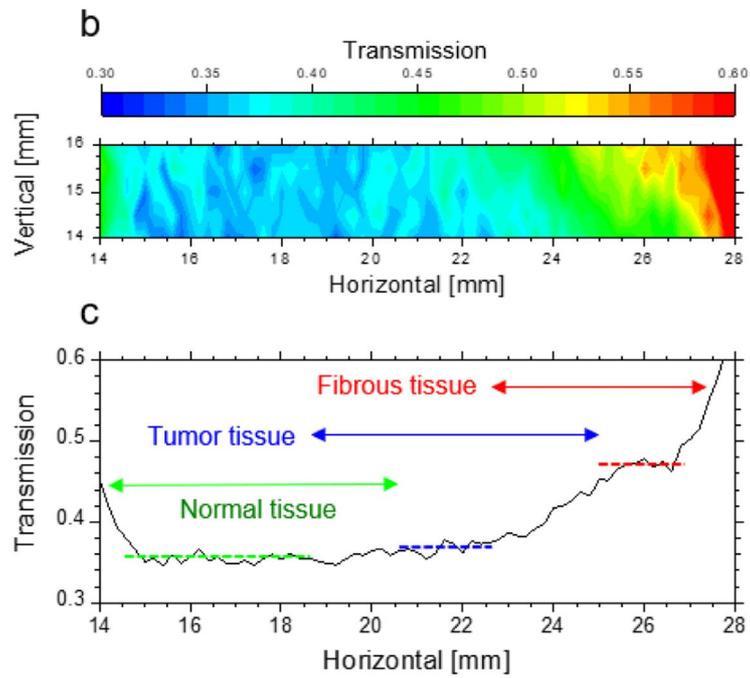
図 2



☒3



☒4 **a**



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yusuke Kawashima, Suemitsu Masaaki, Kayo Kuyama, Takeshi Sakai, Yasushi Hayakawa, Takashi Kaneda and Norihiro Sei	4. 巻 12
2. 論文標題 Terahertz Imaging for Formalin Fixed Malignant Liver Tumors Using Two-Band Beamline at the Accelerator Facility of Nihon University	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Applied Sciences	6. 最初と最後の頁 2229
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/app12042229	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yusuke Kawashima, Tomohiro Komastu, Takeshi Sakai, Kyoko Nogami, Toshinari Tanaka, Yasushi Hayakawa, Masaaki Suemitsu, Kayo Kuyama, Takashi Kaneda
2. 発表標題 Diffraction enhanced imaging at LEBRA a preliminary study using a cat mandibular osteosarcoma comparative with histological correlation
3. 学会等名 日本歯科放射線学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yusuke Kawashima, Norihiro Sei, Hiroshi Ogawa, Yasushi Hayakawa, Takashi Sakai, Kyoko Nogami, Toshinari Tanaka, Ken Hayakawa, Masaaki Suemitsu, Kayo Kuyama, Satoshi Tokunaga, Yoshinobu Hara, Hiroko Indo, Hideyuki J Majima, Takashi Kaneda
2. 発表標題 Intense terahertz pulse images of the malignant tumor; a preliminary study using liver cancer.
3. 学会等名 International Congress of Dento-Maxillo-Facial Radiology
4. 発表年 2019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
研究協力者	早川 泰史  (Hayakawa Yasushi)		

## 6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	清 典弘  (Sei Norihiro)		
研究協力者	宇田川 勇  (Udagawa Isamu)		
研究協力者	末光 正昌  (Suemitsu Masaaki)		
研究協力者	久山 佳代  (Kuyama Kayo)		
研究協力者	境 武志  (Sakai Takeshi)		
研究協力者	野上 杏子  (Nogami Kyoko)		
研究協力者	田中 俊成  (Tanaka Toshinari)		
研究協力者	小松 知広  (Komatsu Tomohiro)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	金田 隆  (Kaneda Takashi)		

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