

令和 6 年 5 月 8 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03844

研究課題名（和文）近赤外分光イメージングによる組織深部病変の可視化

研究課題名（英文）Visualization of deep tissue lesions by near-infrared hyperspectral imaging

研究代表者

竹村 裕（Takemura, Hiroshi）

東京理科大学・創域理工学部機械航空宇宙工学科・教授

研究者番号：60408713

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：消化管がんは軟性内視鏡下で視認でき、早期がんであれば粘膜にできたがんを剥離することで内科的に治療が可能であるが、浸潤した進行がんや深部組織の血管、神経などは正常組織に隠れて視認できない。そこで本研究では、生体透過性の高い近赤外光とハイパースペクトラルイメージングを組合せた技術確立し、人体内での近赤外分光イメージングを実現する内視鏡を開発した。さらに、既存の内視鏡下では見ることのできない組織深部やがんを非侵襲かつ標識なしで可視化を摘出検体と動物実験を用いて実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

組織深部の病変や生きた動物の神経を可視化した研究は世界的に見ても前例がなく、本研究の学術的独自性は非常に高い。この技術を応用した内視鏡システムや顕微鏡システムは設計上実現可能であるため、今後実臨床で組織深部に存在するがんだけでなく血管、尿管、神経叢などの視覚化への応用が期待できる。見えないものを可視化することによって、手術中に浸潤したがん領域の特定、血管、神経、尿管などの深部組織の可視化が可能となり、手術ナビゲーションの性能向上に貢献します。それにより、医療の発展を実現し、患者のみならず医師のQOL向上が期待できます。

研究成果の概要（英文）：Gastrointestinal cancers are visible under a soft endoscope, and early-stage cancers can be treated medically by dissecting cancers on the mucosa. However invasive advanced cancers, blood vessels, and nerves in deep tissues are hidden by normal tissues and can not be seen by conventional endoscopy. In this study, we established a technology that combines near-infrared light with hyperspectral imaging and developed an endoscope system that enables near-infrared hyperspectral imaging in the human body. Furthermore, we demonstrated non-invasive and label-free visualization of cancer from the serosa side, which cannot be seen under conventional endoscopes, using excised specimens and animal experiments.

研究分野：生体医工学

キーワード：近赤外分光イメージング ハイパースペクトラルイメージング 軟性内視鏡 硬性内視鏡

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の急速な高齢化の進展に伴い、本邦におけるがんの罹患数および死亡数はともに年々増加の一途を辿っている。とくに国立がん研究センターの2020年がん罹患患者数予測によると大腸がんが1位、胃がんが2位と消化管がんが最も多いという予測になっており、これからも増加すると考えられる。消化管の断面は粘膜、粘膜下層、固有筋層、漿膜と層構造になっているが、消化管がんの多くは粘膜側から発生し、進行するにつれて深部へと浸潤する。粘膜の層に発生した早期がんであれば、ルゴール染色、狭帯域光観察、低酸素イメージング、超音波内視鏡などの手法で軟性内視鏡下で目視でき、口腔または肛門から挿入された軟性内視鏡を利用して、粘膜にできたがんを剥離することで治療が可能である。しかし、進行がんは軟性内視鏡による治療では取りきれないため、硬性内視鏡や切除デバイスを腹腔側から挿入し、がんを含んだ腸管をある程度のマージンを取って切除する。このがん切除に伴い、非常に重要な問題はがんの所在を腹腔側（漿膜）から視認しなければならないことである。しかし、現状では軟性内視鏡では視認できるが、硬性内視鏡下で切除する際には視認できない。そこで、一般的な術式では肛門から挿入した軟性内視鏡下で墨汁を粘膜下に局注して腹腔側から挿入した硬性内視鏡下での手術の際の標識とし、標識がうまくつかない場合は術中に消化管内視鏡医が軟性内視鏡を挿入してがんの場所を特定するといった煩雑な手順が取られている。さらに、粘膜下を浸潤するがんは、軟性・硬性内視鏡共にがんの範囲が視認できないため、適切な範囲で切除できない危険性がある。このように現状の対応はリスクを抱えた方法であるため、これらを解決する技術が求められている。内視鏡下で組織深部や腹腔側からがんを識別できれば、高度な技術を要する検査の必要性や、手術時の消化管内視鏡医の拘束がなくなり、診断・治療・手術の効率の向上、そして患者の安心・安全につながる。

2. 研究の目的

上記の課題の解決のためには、組織深部に浸潤したがんを漿膜側から非侵襲かつ標識なしで可視化することができればよい。そのためには、組織深部に浸潤したがんを可視化するためには、空間的に分布した何らかの情報が必要になる。そこで本研究では、生体透過性の高い近赤外光を利用し、生体内の組織深部に吸収・反射される組織固有の分光情報に着目してこの課題に挑戦する。

具体的には、(A)生体透過性の高い近赤外光を用いハイパースペクトラルイメージング技術を確立すると共に、(B)人体内での近赤外分光イメージングを実現する内視鏡を開発し、(C)既存の内視鏡下では見ることのできない組織深部やがんを非侵襲かつ標識なしで可視化する技術を探求することを目的とした。

3. 研究の方法

初年度では、腹腔鏡デバイス開発をメインに取り組み赤外分光イメージング硬性内視鏡システムを開発した。2年目は、開発したシステムを用いた大型動物実験に加え、コロナ渦の影響で開発が遅れているイメージファイバーを利用した軟性内視鏡システムを開発した。さらに、GIST検体やがん検体だけでなく、深部の血管、神経、胆管の可視化の可能性を検討して、実際に動物実験を行い、神経、血管の可視化が可能であることを実証した。最終年度では、これまでに開発した装置の精度向上と、実際に多くのサンプル画像を取得し、実臨床への応用を模索した。

4. 研究成果

本研究の主な成果は、生体透過性の高い近赤外光とハイパースペクトラルイメージング技術を融合した技術を確立したことである。さらに、実際に人体内での近赤外分光イメージングを可能とする内視鏡システムを開発し、既存の内視鏡下では見ることのできない組織深部や腹腔側からがんを非侵襲かつ標識なしで可視化することに成功した点である。

具体的には、スーパーコンティニューム光源と音響光学可変フィルターを用いて、490nmから1600 nmまでの幅広い波長に対応したハイパースペクトルイメージング(HSI)を実行できる内視鏡システムを世界に先駆けて開発してきた(図1)。近赤外光(特に1000~1400 nm)は可視光よりも高い生体透過性を持つことが知られており、加えて、近赤外領域は分子振動由来の光吸収があり、近赤外分光分析法により成分分析が可能となる。つまり、非染色・非破壊で生体深部組成を吸収分光情報から同定することが可能である。さらに、カメラの各画素で分光分析する技術(HSI)により、高い空間分解能で成分分析が可能となる。この技術が利用できる硬性内視鏡および、軟性内視鏡の鉗子口(3.2 mm)に導入できる近赤外ファイバースコープを開発した。これらを利用してこれまでに、露出部・非露出部の胃がん領域の識別(患者摘出検体での実験)に近赤外ハイパースペクトラルイメージング(HIR-HSI)が有効であることを実証(図2, T. Mitsui et al., 2023) しただけでなく、開腹したブタのNIR-HSIデータを解析することで、深部の動脈や露出神経が可視化されることを確認した(図3)。

このように組織深部の病変や生きた動物の神経を可視化した研究は世界的に見ても前例がな

く、本研究の学術的独自性は非常に高い。この技術を応用した内視鏡システムや顕微鏡システムは設計上実現可能であるため、今後実臨床で組織深部に存在するがんだけでなく血管、尿管、神経叢などの視覚化への応用が期待できる。これまでに人体内で近赤外分光イメージング（NIR-HSI）が実現された前例はなく、さらに高倍率の観測が可能な近赤外分光イメージング内視鏡技術が構築できれば、将来的に他の臓器への応用も期待でき、新しい術式や研究課題を提案できる可能性があるため、社会的にも意義がある。

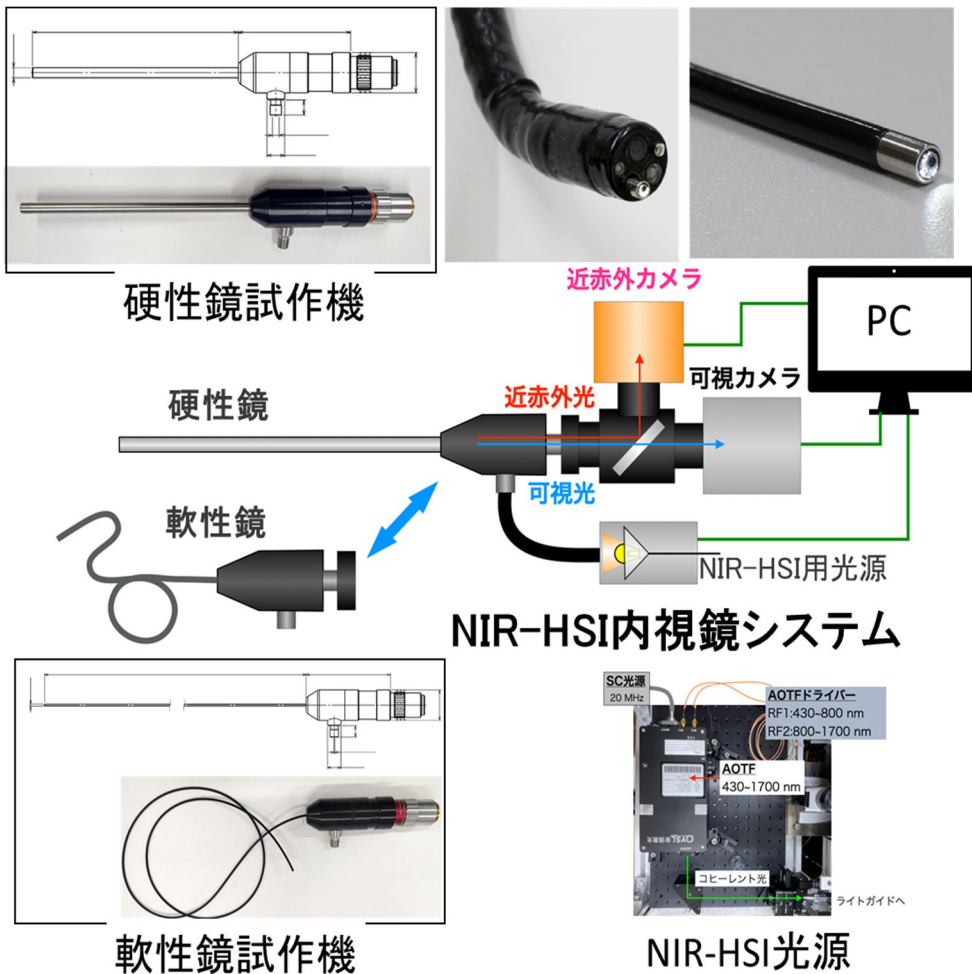


図 1：開発した近赤外ハイパースペクトルイメージング内視鏡システム

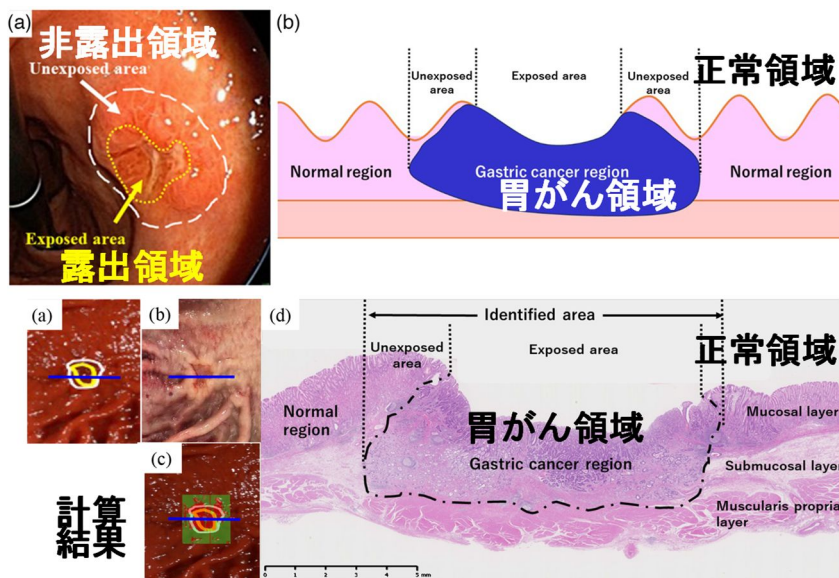


図 2：露出部・非露出部の胃がん領域の近赤外ハイパースペクトルイメージング識別結果（患者摘出検体での実験）

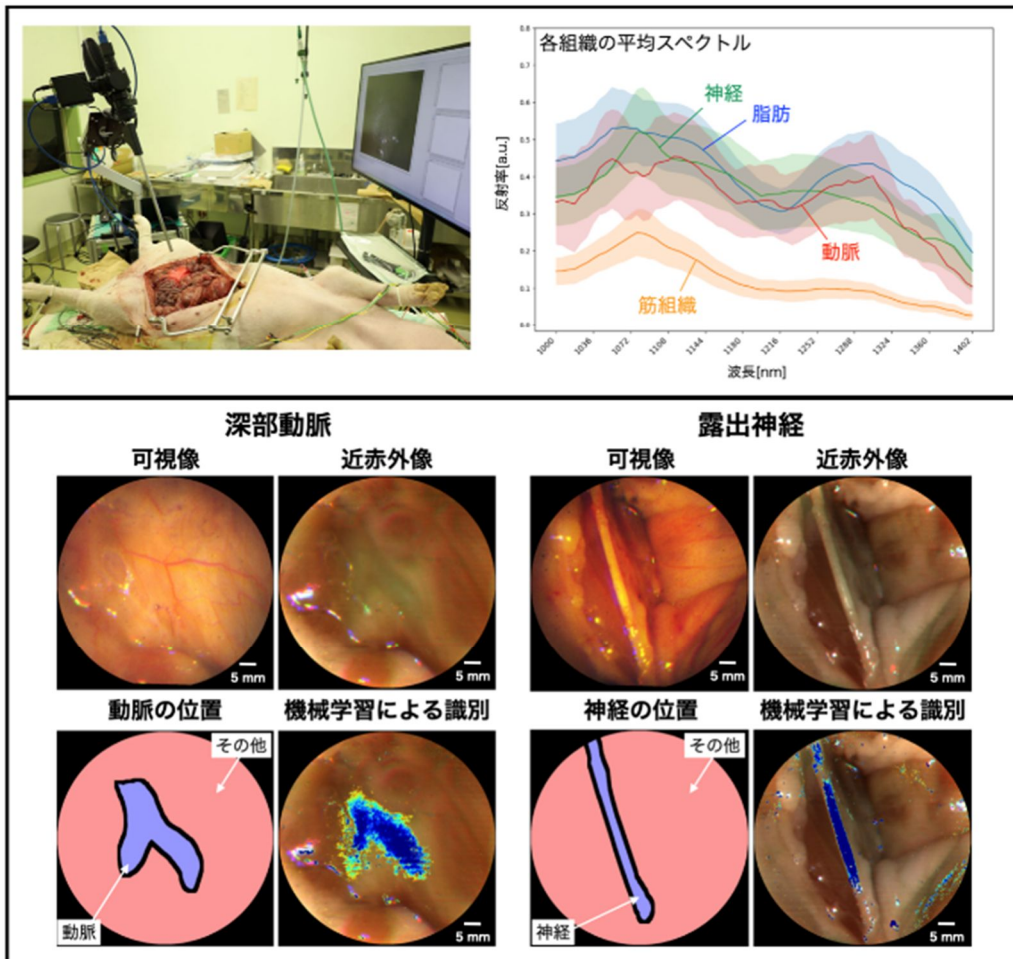


図 3 : 開発したシステムを用いて、開腹したブタの NIR-HSI データを解析することで、深部の動脈や露出神経が可視化されることを実証

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Fukushima Ryodai, Takamatsu Toshihiro, Mori Akino, Sato Kounosuke, Okubo Kyohei, Umezawa Masakazu, Takeshita Nobuyoshi, Hasegawa Hiro, Yokota Hideo, Soga Kohei, Takemura Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Hyperspectral imaging and detection mapping of in vivo biological tissues applying near-infrared laparoscope	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proc. SPIE Medical Imaging 2023	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） 10.1117/12.2653684	査読の有無 有
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 Takamatsu Toshihiro, Kitagawa Yuichi, Akimoto Kohei, Iwanami Ren, Endo Yuto, Takashima Kenji, Okubo Kyohei, Umezawa Masakazu, Kuwata Takeshi, Sato Daiki, Kadota Tomohiro, Mitsui Tomohiro, Ikematsu Hiroaki, Yokota Hideo, Soga Kohei, Takemura Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Over 1000 nm Near-Infrared Multispectral Imaging System for Laparoscopic In Vivo Imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 2649 ~ 2649
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/s21082649	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 Akimoto Kohei, Ike Reiichirou, Maeda Kosuke, Hosokawa Naoki, Takamatsu Toshihiro, Soga Kohei, Yokota Hideo, Sato Daiki, Kuwata Takeshi, Ikematsu Hiroaki, Takemura Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Wavelength Bands Reduction Method in Near-Infrared Hyperspectral Image based on Deep Neural Network for Tumor Lesion Classification	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advances in Image and Video Processing	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） 10.14738/aivp.91.9475	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 2件）

1. 発表者名 Ryodai Fukushima, Ren Iwanami, Akino Mori, Toshihiro Takamatsu, Hiroaki Ikematsu, Hideo Yokota, Kouhei Soga, and Hiroshi Takemura
2. 発表標題 Development of NIR-HSI Laparoscope for Distinguishing Deep Tumor Lesion without Labeling
3. 学会等名 2022 Biophotonics Congress: Biomedical Optics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ayano Yahata, Hiroshi Takemura, Toshihiro Takamatsu, Ren Iwanami, Masakazu Umezawa, Kyohei Okubo, Kohei Soga, Tomohiro Mitsui, Tomohiro Kadota, Takeshi Kuwata, Hiroaki Ikematsu, Hideo Yokota
2. 発表標題 Wavelength Selection of Near-Infrared Hyperspectral Imaging for Gastric Cancer Detection
3. 学会等名 International Conference on Intelligent Informatics and Biomedical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2021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	高松 利寛 (Takamatsu Toshihiro) (10734949)	東京理科大学・研究推進機構生命医科学研究所・助教 (32660)	
研究分担者	長谷川 寛 (Hasegawa Hiro) (20793665)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医員 (82606)	
研究分担者	竹下 修由 (Takeshita Nobuhiro) (40645610)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・部長 (82606)	

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