

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10037

研究課題名（和文）近赤外線免疫療法における3次元データ応用による治療補助システムの開発

研究課題名（英文）Development of a treatment assistance system in near-infrared photoimmunotherapy.

研究代表者

足利 雄一（Ashikaga, Yuichi）

北海道大学・歯学研究院・准教授

研究者番号：70372258

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）：本研究では、頭頸部癌に対する近赤外線免疫療法(NIR-PIT)を安全かつ確実にを行うために、医用画像データから得た3次元データを応用し、シミュレーションソフトや治療補助装置の開発を行った。本研究で、穿刺シミュレーション用ファントム模型の製作、術中CT撮影の際にメタルアーチファクトを生じさせない非金属製開口器の製作、穿刺シミュレーションソフトの開発、穿刺治療計画通りに治療を行うための穿刺ガイドプレートの開発、ナビゲーションシステムを応用した穿刺システムの開発を行った結果、穿刺治療計画通りにニードルカテーテルの穿刺を行えるようになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近赤外線免疫療法(NIR-PIT)は、近赤外光を用いてがん細胞を選択的に死滅させる全く新しいがん治療法である。しかしながらこの治療の問題点は、深部の病変に対して確実にニードルカテーテルを穿刺する際に穿刺方向、深度の把握が非常に困難であることにある。今回NIR-PITにおいて3Dデータを用いて様々な治療補助システムを開発したことで、安全で確実な治療を行えるようになり、今後は患者負担も少なく、治療成績の向上にもつながる治療が可能になると予想される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we applied 3D data obtained from medical imaging data to develop simulation software and treatment support devices for the safe and reliable performance of near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT) for head and neck cancer. We developed a phantom model for puncture simulation, a non-metallic mouth opening device to prevent metal artefacts during intraoperative CT imaging, a puncture simulation software, a puncture guide plate, and a navigation-assisted puncture system to ensure that the treatment is carried out according to the puncture treatment plan.

As a result, needle catheters can be punctured according to the puncture treatment plan.

研究分野：口腔癌

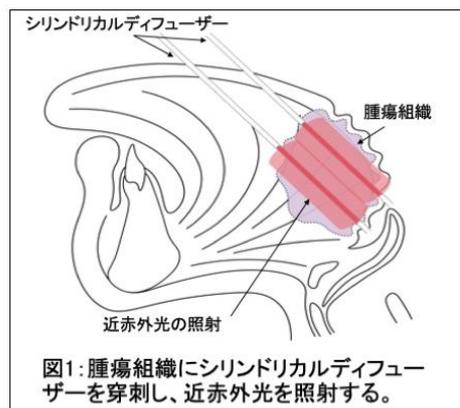
キーワード：近赤外線免疫療法 穿刺シミュレーション 穿刺ガイドプレート ナビゲーションシステム アルミノックス治療

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近赤外光線免疫療法 (NIR-PIT) は 2011 年小林らによって開発された新しい癌治療法で、近赤外光で活性化される IRDye700DX (IR700) とがん細胞に発現する抗原を認識するモノクローナル抗体の結合体を投与し、がん組織へ集積させた後に近赤外光を照射することで、細胞膜の破綻を引き起こし標的細胞特異的な細胞死を誘導する治療法である。本邦では 2020 年 9 月に治療薬と近赤外光レーザー照射システムの製造販売が承認され、世界ではじめて切除不能な局所進行または局所再発頭頸部癌患者に対して適応が承認された。レーザー照射システムでは近赤外光を深部組織に届けるためにシリンドリカルディフューザーを組織に穿刺して照射する (図 1)。これは近赤外光の組織透過性が近赤外光の光量を増やしても組織透過性が強くなるわけではないため、体内の深部に照射するためにはシリンドリカルディフューザーを穿刺して用いることが最も有効であるためである。しかしながら、舌や中咽頭、傍咽頭間隙などに進展した局所進行癌の場合、光ファイバーを標的部位に効果的に刺入するには、穿刺本数、穿刺方向、穿刺深度を考慮しなければならず、誤った穿刺は治療効果に影響を与えるだけでなく、大血管の損傷などの重大な障害にも繋がりがかねない。口腔の形態上、顎骨や歯により刺入方向が規制され穿刺深度も確認しづらいため、深部に刺入したシリンドリカルディフューザーの正確な位置、深さを予測することは治療効果の向上、血管誤穿刺の軽減のためにも必要である。



本研究では、NIR-PIT を安全かつ確実に実行できるよう医用画像データから得た 3 次元データを用い、シミュレーションモデルやオーダーメイドの治療補助装置を開発し、その有効性と安全性を明らかにするための基盤研究を行うこととした。

2. 研究の目的

NIR-PIT 治療時における技術的な諸問題の改善のためにシミュレーションソフト、シミュレーションモデルならびにカスタムメイドの治療補助装置を開発し、その有効性と安全性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ニードルカテーテル穿刺シミュレーションソフトの開発

シミュレーションのデータは NIR-PIT 治療を行う患者の CT DICOM データを用いる。シミュレーションソフト上で稼働するシリンドリカルディフューザーを作製する。さらにシリンドリカルディフューザーには近赤外光の有効照射範囲を示せる機能を付属させ、照射範囲に応じた適切な穿刺方向と本数を検討する。

(2) ニードルカテーテル穿刺のための 3D 実体模型の開発

CT DICOM データを用いて臓器別に segmentation し、3 次元形状を再構築する。実体模型には皮膚、粘膜、骨、神経、舌などの臓器の形状を抽出する。その上で以下の事項について検討する。

- ・ 穿刺ができ、数回の穿刺に耐えうる模型を作製するための材質について検討する。
- ・ 腫瘍進展範囲を色で識別できるような材質を検討する。

- ・ 硬組織と軟組織を区別するため、それぞれに適した材質で作製し、これらを一体化したハイブリッド模型を開発する。

(3) ニードルカテーテル穿刺のためのガイドプレートの開発

シミュレーションで行ったニードルカテーテルの穿刺を計画通りに穿刺するためのガイドスプリントを開発し、一致性、有用性について検討した。

- ・ 操作性、ガイドプレート下のニードルカテーテルの穿刺位置とシミュレーションで行った穿刺位置の一致性について、先に作製した実体模型上でシミュレーションを行い、その精度について検討した。
- ・ 患者の CT DICOM データを利用し、3D 設計ソフトウェア上で皮膚、歯または顎骨を支持としたガイドスプリントを設計する。設計したガイドプレートを 3D プリンターで製作し、その精度について検討した。
- ・ 操作性、ガイドプレート下のニードルカテーテルの穿刺位置とシミュレーションで行った穿刺位置の一致性について、先に作製した実体模型上でシミュレーションを行い、その精度について検討した。

(4) ニードルカテーテル穿刺のためのナビゲーションシステムの開発

シミュレーションで行ったニードルカテーテルの穿刺を治療用ナビゲーションシステムに反映させるために、正確なレジストレーションを行うための装置の開発ならびにガイドカテーテル本体をナビゲーション用の probe となるような装置の開発を行い、その精度について検討した。

4. 研究成果

(1) ニードルカテーテル穿刺シミュレーションソフトの開発

医用画像ソフトウェア 3D Slicer の拡張機能として穿刺専用シミュレーションソフト SlicerPIT を開発した。Windows、Mac、Linux のマルチプラットフォームに対応しており、一般的な PC で使用可能である。主な機能としては 2D/3D での治療計画・シミュレーション、そして治療計画の外部出力である。

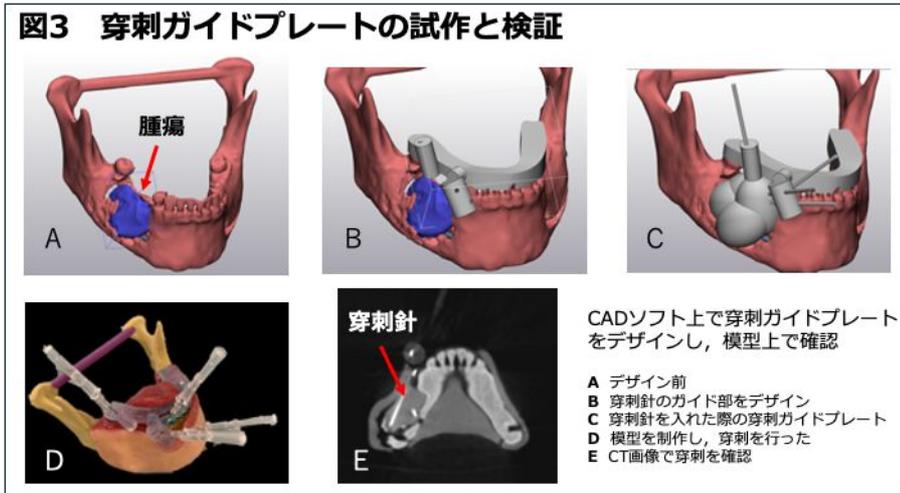
(2) ニードルカテーテル穿刺のための 3D 実体模型の製作

CT DICOM データを用いて臓器別に segmentation し、3次元形状を抽出した。上、下顎骨は硬性レジンを用いて、腫瘍、血管、舌・咽頭・喉頭は弾性レジンを用いて各々 3D プリンターで造形した。腫瘍、血管には造影性をもたせた(図2)。



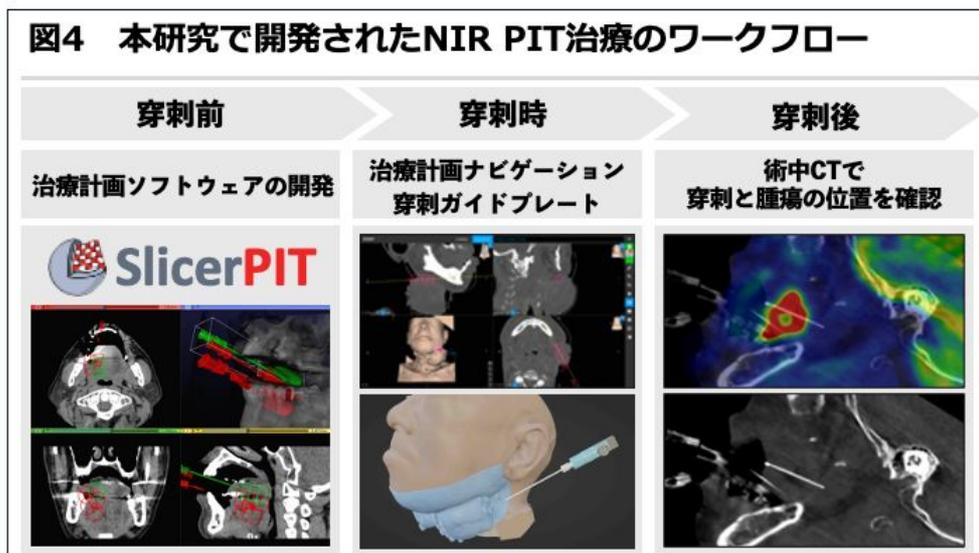
(3) ニードルカテーテル穿刺のためのガイドプレートの開発

シミュレーションで行ったニードルカテーテルの穿刺を計画通りに穿刺するためのガイドプレートを試作し、シミュレーションと実際の穿刺の一致性を確認した(図3)。その後医用のCAD/CAMソフトを用いて穿刺ガイドプレートを製作した(図4)。



(4) ニードルカテーテル穿刺のためのナビゲーションシステムの開発

まず正確なレジストレーションを行うための装置を開発し、従来法よりもレジストレーションが早く、正確に行われることを確認した。さらにガイドカテーテル本体をナビゲーション用の probe となるようにユニバーサルトラッカーとガイドカテーテルを接続するコネクタを3Dプリンターで造形した。穿刺シミュレーションソフトを用いて穿刺計画を立案し、その穿刺計画通りに穿刺するためのガイドプレート、ナビゲーションシステムを用いて穿刺を行い、穿刺後にCT画像でシミュレーションと実際の穿刺が一致していることが確認され、治療体系が整った(図4)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 若林 侑輝, 西川 圭吾, 鈴木 崇祥, 曾山 武士, 足利 雄一	4. 巻 50(6)
2. 論文標題 3Dプリンターを用いた光免疫療法器具の開発 歯科技工士と医師・歯科医師が連携した新たな取り組み(後編) 手術器具の開発と使用の実例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 歯科技工	6. 最初と最後の頁 578-587
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 若林 侑輝, 西川 圭吾, 鈴木 崇祥, 曾山 武士, 足利 雄一	4. 巻 50(5)
2. 論文標題 3Dプリンターを用いた光免疫療法器具の開発 歯科技工士と医師・歯科医師が連携した新たな取り組み(前編) 光免疫療法の概要とファントム模型の開発	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 歯科技工	6. 最初と最後の頁 476-483
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 西川圭吾	4. 巻 629
2. 論文標題 光免疫療法のための穿刺トレーニングファントムの開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本歯技	6. 最初と最後の頁 33-41
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 Suzuki Takayoshi, Kano Satoshi, Suzuki Masanobu, Hamada Seijiro, Idogawa Hiroshi, Tsushima Nayuta, Ashikaga Yuichi, Wakabayashi Yuki, Soyama Takeshi, Hida Yasuhiro, Homma Akihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 SlicerPIT: software development and implementation for planning and image-guided therapy in photoimmunotherapy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	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) 10.1007/s10147-024-02516-0	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12件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木崇祥, 足利雄一, 若林侑輝, 加納里志, 勝俣量平, 浜田誠二郎, 対馬那由多, 本間明宏
2. 発表標題 穿刺ガイドプレート・治療計画ナビゲーション治療を用いた頭頸部アルミノックス治療の1例
3. 学会等名 第32回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木崇祥
2. 発表標題 光免疫療法 - 実臨床における北海道大学病院の取り組み
3. 学会等名 第5回フォトエキサイトニクス研究拠点 研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石川正純, 樋田泰浩, 氏家秀樹, 鈴木崇祥, 小川美香子, 足利雄一, 曾山武士, 平田健司
2. 発表標題 高精度光免疫治療システムの開発 北海道大学における取り組みのご紹介
3. 学会等名 JRC 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木崇祥, 曾山武士, 樋田泰浩, 足利雄一, 他
2. 発表標題 光免疫療法のための穿刺トレーニングファントムの開発
3. 学会等名 第6回日本穿刺ドレナージ研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 曾山武士、平田健司、鈴木崇祥、足利雄一、他
2. 発表標題 光免疫療法のための穿刺ナビゲーションシステムの開発
3. 学会等名 第6回日本穿刺ドレナージ研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 足利 雄一, 鈴木 崇祥, 若林 侑輝, 格口 渉, 関口 珠希, 栗林 和代, 本間 明宏, 大廣 洋一
2. 発表標題 頭頸部アルミノックス治療におけるニードルカテーテル穿刺のためのガイドプレートの製作について
3. 学会等名 第47回日本頭頸部癌学会総会・学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木 崇祥, 足利 雄一, 若林 侑輝, 勝俣 量平, 浜田 誠二郎, 井戸川 寛志, 対馬 那由多, 加納 里志, 本間 明宏
2. 発表標題 SlicerPIT 頭頸部アルミノックス治療の治療計画ソフトウェアの開発
3. 学会等名 第47回日本頭頸部癌学会総会・学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 足利 雄一
2. 発表標題 新しい口腔癌治療 近赤外光線免疫療法(光免疫療法)
3. 学会等名 令和5年度北海道歯学会秋季学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 足利雄一, 格口渉, 関口珠希, 栗林和代, 大廣洋一
2. 発表標題 頭頸部アルミノックス治療におけるニードルカテーテル穿刺のための治療補助器具の製作について
3. 学会等名 第42回日本口腔腫瘍学会総会・学術講演会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 鈴木 崇祥
2. 発表標題 光免疫療法における当院の取り組み
3. 学会等名 第42回日本口腔腫瘍学会総会・学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yuichi Ashikaga
2. 発表標題 Development of computer-assisted surgery in photoimmunotherapy
3. 学会等名 The 127th Scientific Meeting of Japan Society of Medical Physics (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Takayoshi Suzuki
2. 発表標題 Guide the Light: Strategies of infrared-light illumination in photoimmunotherapy
3. 学会等名 The 127th Scientific Meeting of Japan Society of Medical Physics (招待講演)
4. 発表年 2024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	本間 明宏 (Homma Akihiro) (30312359)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	
研究 分担者	鈴木 崇祥 (Suzuki Takayoshi) (30581037)	北海道大学・大学病院・特任助教 (10101)	

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