

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25240047

研究課題名(和文)高分解能放射光造影CTによる肺3次元ミクロ病態の解明

研究課題名(英文)Synchrotron radiation micro-CT based analyses of 3D micro-architectures in lung diseases

研究代表者

仁木 登(Niki, Noboru)

徳島大学・大学院理工学研究部・教授

研究者番号：80116847

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、放射光CTの検出器の高性能化、肺3次元ミクロ解剖学を創生して新しい画像診断・治療の発展を目的とした。このために(1)放射光CT検出器の高性能化の研究開発、(2)ナノ粒子造影剤を用いた伸展固定肺標本作製法の開発、(3)3次元ミクロ画像データベースの構築、(4)3次元ミクロ形態解析の技術基盤の構築を推進した。放射光CTの高性能化、ナノ粒子造影剤による標本作製法、3次元ミクロ形態解析法を研究開発し、肺3次元ミクロ病態解明の技術基盤として期待できる成果を得た。

研究成果の概要(英文)：Quantitative understanding of spatial arrangement of the micro-architectures is crucial for diagnosing the onset possibility of tissue disorder in an early-stage of pulmonary disease. Our goals of this research were as follows: establishing a preparation method for inflated lung specimens maintaining its precise 3D context within the intact lung secondary lobule in which micro vascular networks from arteriole and venule to alveolar capillaries are enhanced by perfusion of nanoparticle contrast agents and revealing how an onset of an early-stage of pulmonary disease deforms pulmonary micro-architectures using the synchrotron radiation microcomputed tomography (SR μ CT). Our development of SR μ CT allowed us to analyze 3D micro-architectures in the secondary pulmonary lobule. Our approach has the potential to efficiently provide the data needed for elucidation of lung 3D micro anatomy and pathology.

研究分野：医用画像工学

キーワード：肺3次元ミクロ形態 肺胞毛細血管 3次元ミクロ病態(肺がん・COPD・間質性肺炎) 放射光マイクロCT 薄型蛍光板と拡大光学系 大容量3次元画像解析

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患，間質性肺炎，肺がんなどの疾患の3次元ミクロ病態の解明は未知の分野である．肺末梢構造の観察は病理学において視野範囲(FOV)の制限された組織スライス画像を用いて実施されているが，この30-40年間で格段の進歩がないと言われている．3次元ミクロ病態の胸部疾患の発生・進展機序を解明するためには，肺3次元ミクロ形態の空間配置を明確に識別し，病態発生・進展を捉える3次元ミクロ病態解析法の研究開発が求められている．

2. 研究の目的

本研究は，3次元ミクロレベルで慢性閉塞性肺疾患，間質性肺炎，肺がん，喘息などの肺疾患の発症・進展機序を解明して定量的肺3次元ミクロ診断学を開拓することである．このため，(1)放射光CT検出器の高性能化の研究開発，(2)ナノ粒子造影剤を用いた伸展固定肺標本作製法の開発(3)3次元ミクロ画像データベースの構築，(4)3次元ミクロ形態解析の技術基盤の構築に取り組む．

3. 研究の方法

肺病態を解明するためには基本単位である肺2次小葉(肺末梢構造のすべてを含む小葉間隔壁に囲まれた大きさ10-30mmの多面体の領域)の構造を解析する必要がある．近年マイクロCTはこれらの肺ミクロ構造を描出するものとして期待されている．しかし，商用マイクロCTは高空間分解能であるが，低SN比のため密度分解能が不十分なことや撮影範囲(FOV10mm程度)が小領域であることに難点がある．我々は高輝度かつ断面積が大きなビーム利用が可能な放射光CT(SPring-8)に拡大視野撮影法を導入してFOV30mmの放射光CT画像の計測を可能にし，従来の鋳型標本による肺末梢構造の形態学的研究や組織標本2次元スライス画像解析で得ることが困難であった肺2次小葉における正常形態や病態の発生・進展過程の解析に期待がもてる結果を得ている．本研究は，放射光CTの検出器を高性能化し，ヒト肺標本の血管系(細血管・毛細血管(内径10 μ m))にナノ粒子造影剤を注入して正常標本や疾患の進展度別標本をイメージングし，これらの3次元ミクロ形態画像から肺の基本単位である肺2次小葉

(大きさ10-30mm)を中心にして正常形態や病態の発生・進展過程を解析する手法を開発するものである．このため(1)放射光CT検出器の高性能化の研究開発，(2)体外肺臓器灌流装置を用いたナノ粒子造影肺標本作製法の開発，(3)3次元ミクロ画像データベースの構築，(4)肺3次元ミクロ病態画像解析法の研究開発を推進させた．

この研究推進にはSPring-8の利用と医工学領域の連携が必要となる．研究組織は肺ミクロ形態を専門とする医学者，放射光CTを専門とするSPring-8主幹研究員と胸部3次元CT画像解析を専門とする工学者，研究支援者と連携して実施した．

4. 研究成果

(1)放射光CTの検出器の高性能化：現行の旧型放射光CT検出器は，蛍光板(厚さ：10 μ m)でX線像を可視光像に変換し，光学レンズでCCDカメラ(10M画素，画素サイズ5.87 μ m)に結像する．蛍光板内の可視光散乱のためこの到達空間分解能は10 μ m程度である．我々は，高効率な散乱抑制をもたらす材質を採用した蛍光板の薄型化(厚さ：6 μ m)，36M画素X線検出器(画素サイズ：4.88 μ m)1台装着，拡大光学レンズ撮影系を導入した放射光CTを開発し，視野範囲40mm，到達空間分解能4.2 μ mを実現した(図1)．

(2)ナノ粒子造影剤による肺標本作製：肺標本作製において従来法では血管系の観察のため肺動静脈から消化撮影に用いられるバリウム溶液が伸展固定前に注入される．このバリウム粒子は大きく，不均一であるため数10 μ m径の肺細血管にバリウムが不連続に沈着し画像上での血管追跡が困難となる．血管系の形態を忠実に維持してアーチファクトが生じない画像撮影を可能にする最適なナノ粒子造影剤を構成物の組み合わせと費用対効果から調査を行い，数百ナノオーダーの粒子径からなる大腸がんスクリーニング等に用いられるバリウム造影剤がコスト面からも有力な候補となる結果を得ており(図2)，肺標本細血管イメージングでその有効性の検証を進めた．

(3)3次元ミクロ画像データベースの構築：正常肺標本及び肺疾患標本収集の実施には，医療施設の倫理審査委員会の処理手順に従い匿名化処理を施して進めた．

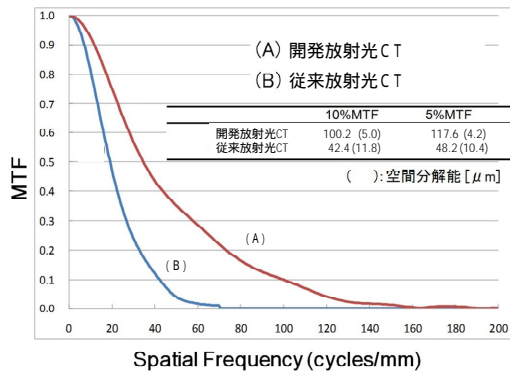


図1 開発放射光CTの空間分解能.

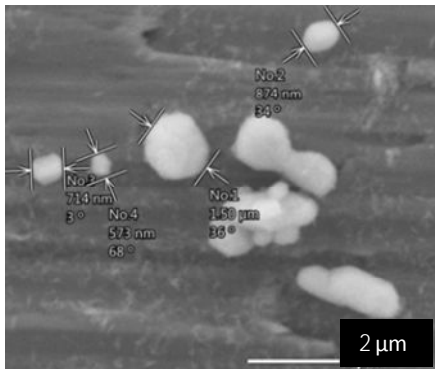


図2 ナノ粒子造影剤の走査電子顕微鏡像.

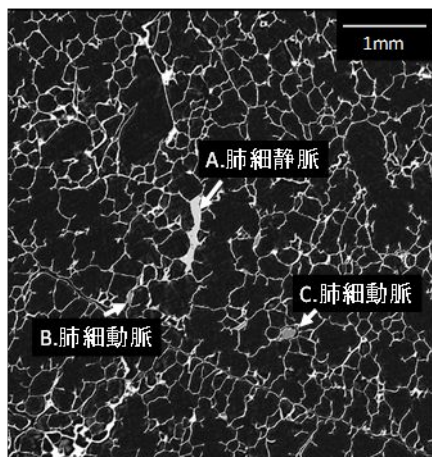


図3 ヒト造影肺標本の放射光CT画像からの切り出し画像 (1,920×1,920 画素).

(4) 正常肺3次元ミクロ形態解析: 放射光CTを用いた視野拡大撮影法によるヒト正常肺標本の3次元再構成画像(視野40mm×40mm×15mm・13,371×13,371×4,912画素・画素サイズ3μm)から肺2次小葉におけるガス交換をつかさどる肺実質構造(肺胞, 肺泡道, 肺胞囊, 肺胞隔壁などの組織と空気から構成)と非実質構造(肺血管, 気管支・肺血管

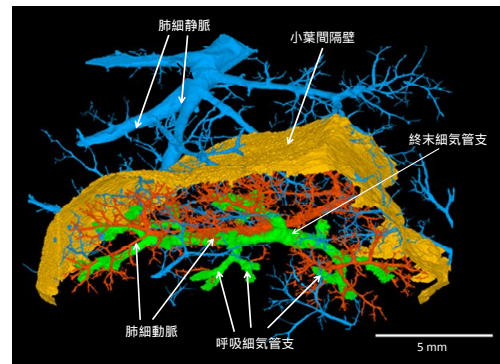


図4 肺2次小葉内の肺動静脈ネットワーク関心領域の3次元表示(造影有, 空間分解能:4.2μm).

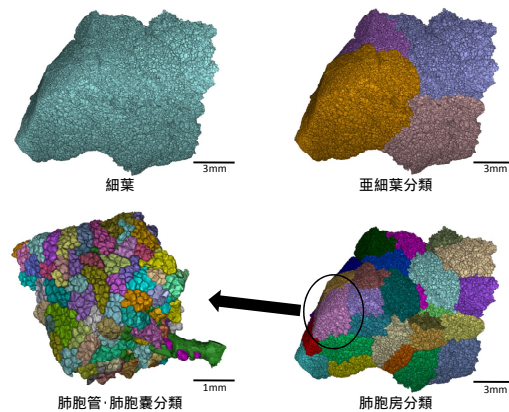


図5 肺2次小葉内の細葉・亜細葉・肺胞房・肺胞管・肺胞囊の解析例.

周囲組織, 小葉間隔壁, 肺胸膜)の3次元ミクロ解析を可能にした(図3). 図4に肺2次小葉における肺細動静脈系の3次元表示を示す. 図5に肺実質構造の解析結果を示す. 従来の鋳型標本による肺末梢構造の形態学的研究や組織標本2次元スライス画像解析で得ることが困難であった肺2次小葉における正常形態解析を初めて可能にし, 専門医から高い評価を得ている(論文投稿準備中).

本研究では放射光CTの高性能化, ナノ粒子造影剤による標本作製法, 3次元ミクロ形態解析法を研究開発し, 肺3次元ミクロ形態解析の技術基盤として期待できる成果を得た. 今後, これらの成果を進展させ, 3次元ミクロレベルで慢性閉塞性肺疾患, 間質性肺炎, 肺がん, 喘息などの肺疾患の発症・進展機序を解明して定量的肺3次元ミクロ診断学を開拓に繋げる.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

(解説論文)

- [1] 仁木登, 河田佳樹, 鈴木秀宣: 肺がん CT 検診のコンピュータ支援診断の現状と課題, *Medical Imaging Technology*, 査読無, Vol.34, No.2, pp.128-131, 2016.3.

(doi: doi.org/10.11409/mit.34.128)

- [2] 河田佳樹, 鈴木秀宣, 仁木登: 胸部 CT 検診の CAD システムにおける 3 次元表示, *医学物理*, 査読無, Vol.35, No.3, pp.211-216, 2015.11.

(doi: doi.org/10.11323/jjimp.35.3_211)

[学会発表](計 28 件)

(講演)

- [1] N.Niki: Multiscale function and pathology modeling of respiratory system, The 55th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, 10S3-1-4, 2016.4.26-28, Toyama International Conference Center (Toyama-city, Toyama, Japan).
- [2] N.Niki: 【invited talk】 Lung 3D micro analysis using synchrotron radiation CT, 1st Asia Oceania Workshop of Pulmonary Functional Imaging combined with 8th Japanese Society of Pulmonary Functional Imaging (1st AOWPFI & 8th JSPFI), 2016.1.29-31, Awaji Yumebutai International Conference Center (Awaji-city, Hyogo, Japan).
- [3] 仁木登: 【招待講演】 CAD 工学的課題解決から臨床応用に向けて, 日本医用画像工学会大会 JAMIT, 2014.7.25, 東京慈恵会医科大学 (東京都港区).
- [4] N.Niki: 【invited talk】 CADe and CADx for lung cancer CT images, CARS International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 2014.6.27, Fukuoka International Convention Center (Hakata-ku, Fukuoka, Japan).
- [5] 仁木登: 【招待講演】 肺がんのマルチスケール CT 画像解析と臨床応用, 第 67

回岐阜呼吸器疾患研究会, 2014.5.31, 岐阜県医師会館 (岐阜県岐阜市).

- [6] N.Niki: 【Invited Talk】 Multiscale image analysis of lung CT images, MICCAI Workshop 2013, 2013.9.26, Nagoya University (Nagoya-city, Aichi, Japan).
- [7] 仁木登: 【特別講演】 肺の CT 画像解析 基礎研究から実用化まで, 第 14 回千葉県 CT 研究会, 2013.8.31, 三井ガーデンホテル千葉 (千葉県千葉市).
- [8] 仁木登: 放射光 CT を用いた肺微細構造の解析, 日本医用画像工学会大会, SP3-3, 2013.8.3, 産業技術総合研究所・日本科学未来館 (東京都江東区).

(国際会議発表)

- [9] K.Saito, K.Maeda, Y.Kobayashi, Y.Kawata, N.Niki, K.Umetani, Y.Nakano, H.Sakai, H.Itoh: Three-dimensional microstructure analysis of human lung specimens using a synchrotron radiation micro-CT, International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA) 2017, P2-31, 2017.1.19-20, Tenbusu Naha (Naha-city, Okinawa, Japan).
- [10] K.Minami, K.Maeda, Y.Kawata, N.Niki, K.Umetani, Y.Nakano, H.Sakai, H.Ohmatsu, H.Itoh: Microstructure analysis of the pulmonary acinus by a synchrotron radiation CT, Proc.SPIE Medical Imaging, Vol.9783.pp.978355-1-6, 2016.2.27-3.3, Town & Country Resort and Convention Center (San Diego, California, United States).
- [11] K.Minami, K.Maeda, Y.Kawata, N.Niki, K.Umetani, Y.Nakano, H.Sakai, H.Ohmatsu, H.Itoh: Analysis of the microstructure of the secondary pulmonary lobules by a synchrotron radiation CT, 1st AOWPFI & 8th JSPFI, p.135, P3-4-4, 2016.1.29-31, Awaji Yumebutai International Conference Center (Awaji City, Hyogo, Japan).
- [12] K.Umetani, Y.Kawata, N.Niki, H.Itoh: Development of 36M-pixel micro-CT using digital single-lens reflex camera, IEEE International Conference on Imaging Systems and Techniques, pp.11-15, 2015.9.16-18, IEEE International School of Imaging (Macau, China).
- [13] Y.Tokumoto, K.Minami, Y.Kawata, N.Niki,

- K.Umetani, Y.Nakano, H.Sakai,
H.Ohmatsu, H.Itoh : Microstructure
analysis of the pulmonary acinus using a
synchrotron radiation CT, Proc.SPIE
Medical Imaging, Vol.9417, pp.94172P-1-7,
2015.2.21-26, Renaissance Orlando at
SeaWorld (Orlando, Florida, United States).
- [14] Y.Fukuoka, Y.Kawata, N.Niki, K.Umetani,
Y.Nakano, H.Ohmatsu, N.Moriyama,
H.Itoh: Microstructure analysis of the
secondary pulmonary lobules by 3D
synchrotron radiation CT, Proc.SPIE
Medical Imaging, Vol.9035, pp.90352F-1-7,
2014.2.15-20, Town & Country Resort and
Convention Center (San Diego, California,
United States).
- (国内発表)
- [15] 齊藤くるみ, 前田亘輝, 小林裕弥, 河田
佳樹, 仁木登, 梅谷啓二, 中野恭幸, 阪
井宏彰, 伊藤春海: 放射光 CT による肺
3次元ミク口構造解析, 第12回京滋呼吸
器リサーチフォーラム, 2017.3.11, 京都リ
サーチパーク(京都府京都市).【**優秀賞**】
- [16] 前田亘輝, 小林裕弥, 齊藤くるみ, 河田
佳樹, 仁木登, 梅谷啓二, 中野恭幸, 阪
井宏彰, 伊藤春海: 放射光 CT を用いた
細葉の肺 3次元ミク口構造解析, 第24
回日本CT検診学会学術集会, 2017.2.3-4,
あわぎんホール(徳島県徳島市).
- [17] 前田亘輝, 小林裕弥, 齊藤くるみ, 河田
佳樹, 仁木登, 梅谷啓二, 中野恭幸, 阪
井宏彰, 伊藤春海: 放射光造影 CT を用
いた肺二次小葉のミク口構造解析, 第9
回呼吸機能イメージング研究会学術集
会, P-59, 2017.1.27-28, 京都大学 百周
年時計台記念館 (京都府京都市).【**優
秀演題 Cum laude award**】
- [18] 齊藤くるみ, 前田亘輝, 小林裕弥, 河田
佳樹, 仁木登, 梅谷啓二, 中野恭幸, 阪
井宏彰, 伊藤春海: 放射光 CT による肺
3次元ミク口構造解析, 第39回日本生体
医工学会中国四国支部大会, I-1,
2016.10.15, 徳島大学工業会館 (徳島
県徳島市).
- [19] 前田亘輝, 小林裕弥, 齊藤くるみ, 河田
佳樹, 仁木登, 梅谷啓二, 中野恭幸, 阪
井宏彰, 伊藤春海: 放射光 CT を用いた
肺細葉のミク口構造解析, 電子情報通信
学会技術研究報告医用画像, Vol.116,
No.225, pp.13-15, 2016.9.16, 東京農工
大学小金井キャンパス科学博物館 3F 講
堂 (東京都小金井市).
- [20] 三並浩一, 前田亘輝, 河田佳樹, 仁木登,
梅谷啓二, 中野恭幸, 阪井宏彰, 大松広
伸, 伊藤春海: 放射光 CT を用いた造影
肺標本のミク口構造解析, 第38回日本
生体医工学会中国四国支部大会,
2015.11.28, 広島市立大学(広島県広島
市).【**若手研究奨励賞**】
- [21] 三並浩一, 前田亘輝, 河田佳樹, 仁木登,
梅谷啓二, 中野恭幸, 阪井宏彰, 大松広
伸, 伊藤春海: 放射光 CT を用いた造影
肺標本のミク口構造解析, 電子情報通信
学会技術研究報告医用画像, Vol.115,
No.218, pp.13-16, 2015.9.8, 電気通信大
学(東京都調布市).
- [22] 三並浩一, 前田亘輝, 河田佳樹, 仁木登,
梅谷啓二, 中野恭幸, 阪井宏彰, 大松広
伸, 伊藤春海: 放射光 CT を用いた造影
肺標本のミク口構造解析, 第10回京滋
呼吸器リサーチフォーラム, 2015.3.14,
京都リサーチパーク(京都府京都市).
【**優秀賞**】
- [23] 三並浩一, 徳元祥貴, 河田佳樹, 仁木登,
梅谷啓二, 中野恭幸, 大松広伸, 伊藤春
海: 放射光 CT 画像による肺二次小葉の
肺ミク口構造解析, 日本医用画像工学会
大会, PP17, 2014.7.24-26, 東京慈恵会
医科大学(東京都港区).
- [24] 梅谷啓二, 河田佳樹, 福岡泰規, 徳元祥
貴, 仁木登: 高解像度マイクロCT用36M
画素 X線検出器の開発日本医用画像工
学会大会, OP1-2, 2014.7.24-26, 東京
慈恵会医科大学(東京都港区).
- [25] 河田佳樹, 仁木登, 梅谷啓二, 中野恭幸,
大松広伸, 森山紀之, 伊藤春海: 放射光
CT による肺二次小葉のミク口構造解析,
第6回呼吸機能イメージング研究会学術
集会, S1-1, 2014.1.23-24, 北海道大学(北
海道札幌市).
- [26] 福岡泰規, 河田佳樹, 仁木登, 梅谷啓二,
中野恭幸, 大松広伸, 森山紀之, 伊藤春
海: 放射光 CT 画像による肺二次小葉の
肺ミク口構造解析, 第6回呼吸機能イメ
ージング研究会学術集会, p.82,
2014.1.23-24 北海道大学(北海道札幌市).

[27]福岡泰規,河田佳樹,仁木登,梅谷啓二,中野恭幸,大松広伸,森山紀之,伊藤春海:放射光 CT 画像による肺二次小葉のミクロ構造解析,電子情報通信学会技術研究報告医用画像, Vol.113, No.281, pp.29-32, 2013.11.7, 広島市立大学(広島県広島市).【奨励賞】

[28]福岡泰規,河田佳樹,仁木登,梅谷啓二,中野恭幸,森山紀之,大松広伸,伊藤春海:放射光 CT 画像による肺二次小葉の肺ミクロ構造解析,日本医用画像工学会大会, PP2-3, 2013.8.1-3, 産業技術総合研究所・日本科学未来館(東京都江東区).

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

仁木 登 (NIKI, Noboru)
徳島大学・大学院理工学研究部・教授
研究者番号: 80116847

(2)研究分担者

河田 佳樹 (KAWATA, Yoshiki)

徳島大学・大学院理工学研究部・准教授
研究者番号: 70274264

梅谷 啓二 (UMETANI, Keiji)
公益財団法人高輝度光科学研究センター・利用研究促進部門・主幹研究員
研究者番号: 50344396

中野 恭幸 (NAKANO, Yasutaka)
滋賀医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 00362377

花岡 淳 (HANAKAOKA, Jun)
滋賀医科大学・医学部・講師
研究者番号: 00452243

村田 喜代史 (MURATA, Kiyoshi)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20127038

伊藤 春海 (ITOH, Harumi)
福井大学・高エネルギー医学研究センター・特命教授
研究者番号: 40026943

阪井 宏彰 (SAKAI, Hiroaki)
京都大学・医学研究科・非常勤講師
研究者番号: 50362489