

平成30年6月13日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15505

研究課題名(和文)放射光位相差X線CT法による血管退縮関連疾患群の異常血管の構造解析に関する研究

研究課題名(英文)Imaging of degenerative vascular tissue structure of congenital heart disease by high-resolution phase contrast CT imaging using synchrotron radiation.

研究代表者

高橋 昌 (Takahashi, Masashi)

新潟大学・医歯学総合研究科・特任教授

研究者番号：30303150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：小児の先天性心血管疾患の治療において、血管収縮に伴う狭窄病変に起因する疾患の予後は極めて不良であるが、血管収縮機転のメカニズムは解明されていない。大型放射光施設SPring8の大型加速器による放射光位相差X線CT法が、収縮血管の構造解析解明に有効ではないかと考え検証した。正常構造および血管退縮性疾患群の心臓ホルマリン標本を用い、放射光位相差X線CT法で血管組織を撮像。画像処理を施し、病理切片染色と詳細に照合した結果、一部疾患群では動脈管組織が正常血内へ進展している構造が明らかになった。本法は標本を破壊することなく退縮血管の構造解析を可能とし、今後の病因解明へ有効であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Although mortality of congenital heart disease with degenerative vascular lesion is very high, a mechanism of vascular degeneration has not been known. X-ray Phase-contrast tomography is an imaging modality for biological soft tissue that does not destroy or alter the properties of specimen. X-ray Phase-contrast tomography has been applied to structural analysis of degenerative vascular lesion. This modality has cleared up a mechanism of degenerative vascular lesion without destruction of vessels. The X-ray Phase-contrast tomography is thought to be very useful to clear up lots of unknown mechanisms of congenital heart disease.

研究分野：医歯学系

キーワード：放射光 動脈管 分子構造解析 放射光位相差X線CT法 SPring8 先天性心疾患

1. 研究開始当初の背景

小児の先天性複雑心血管疾患 (CHD) の治療において、血管の異常な収縮に伴う狭窄病変により治療に難渋するケースが少なくない。動脈管組織の退縮機転との関連が示唆される大動脈縮窄や肺動脈縮窄、また総肺静脈還流異常症などに見られる治療抵抗性の肺静脈の進行性狭窄、また心肺移植の適応となる原発性肺高血圧症など、これら血管収縮との関与が示唆される疾患の予後、患者の QOL は極めて不良である。血管収縮機転の解明と予防が患者の生命予後、QOL に関わる極めて重大なテーマと認識されているが、現在までこれら疾患群の血管収縮機転に関する研究では、そのメカニズムは解明されていない。正常心臓・血管における動脈管組織の構造や分布については、従来標本切片作製により多くの研究が報告され、ほぼ解明されている。その一方で、CHD の中でも、特に臨床上問題となる血管狭窄関連 CHD における構造異常の解明は殆ど進んでいない。その背景には、当該疾患に該当し、心血管を一体として保存されている限られた病理標本の該当部分を切片にせず非破壊検査する方法がない事が大きな壁となっている。

2. 研究の目的

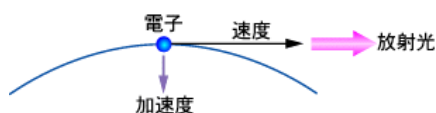
大型放射光施設 SPring8 の大型加速器による放射光位相差 X 線 CT 法で血管組織を撮像し、病理切片染色と詳細に画像処理により照合し、従来法と新たに得られた画像情報の符合をとることで、放射光位走査 X 線 CT 法で得られる構造解析情報の有用性を明らかにする

3. 研究の方法

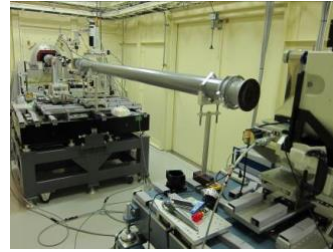
正常構造および血管退縮性疾患群の心臓ホルマリン標本を用い、大型放射光施設 SPring8 の大型加速器による放射光位相差 X 線 CT 法で血管組織を撮像し、病理切片染色と詳細に画像処理により照合し、従来法と新たに得られた画像情報の符合をとることで、放射光位走査 X 線 CT 法でのみ得られる新たな構造解析情報を明らかにする。画像処理、3D 構築・可視化し、異常血管と正常血管の分子構造解析を行う。

放射光とは、相対論的荷電粒子 (電子・陽電子) が磁場で曲げられる際、仮想光子は振り落とされる形で進行方向に直進し放射される電磁波で、「明るく」「指向性が高く」「偏光特性を自由に変えられる」という、特殊な性質を持っている。

(SPring8 HP より下図抜粋)



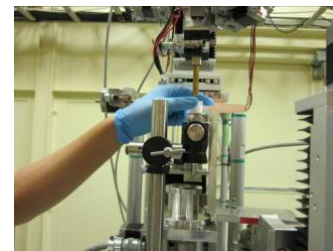
様々な種類の放射光の中で、中尺ビームライン実験施設の 20B2 ビームラインから得られる放射光の先端に、位相差 X 線 CT 装置を設置し、放射光を利用した位相差画像を検出する。



20B2 ビームラインから得られた放射光ビームの正面に設置された位相差 X 線 CT 装置



20B2 ビームラインから得られた放射光ビームの正面に設置された位相差 X 線 CT 装置

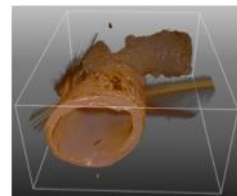


撮影する検体をビームラインの位置に設定し、機器の微調整を行う

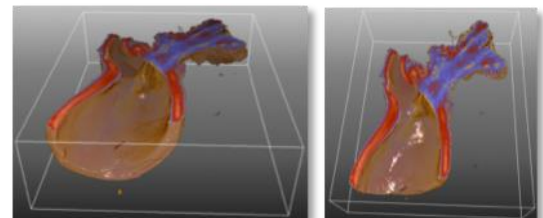
4. 研究成果

1) 放射光位相差 X 線 CT 法で血管退縮性疾患の特異的病変部分を撮像することが可能であった。

図左 3D 化画像

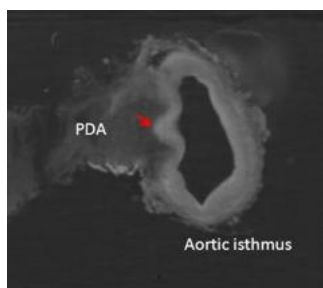


図下 (左右) 任意断面での組織切片の観察が可能



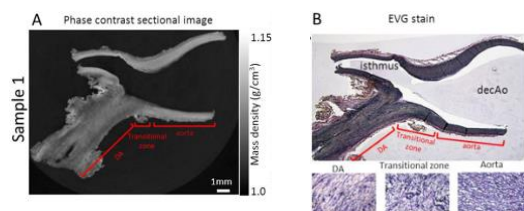
2) 得られた画像を 3D 再構築画像化することにより、任意断面での観察が可能となることが示された。

3) 撮像標本を物理的切片として染色し、放射光位相差 X 線 CT 法で得られた画像と比較した結果、従来法で動脈管組織とされている組織が、放射光位相差 X 線 CT 法において微細な density の相違から検出可能であることが明らかになった。



図左  
動脈管組織の  
検出画像

図下 (左右)  
病理染色標本との比較



4) 従来の物理的な切片は一断面しか得られないが、本法において検出される異常な血管組織の血管内進展は、画像処理により自由断面で 3D 化して観察することが可能であることが示された。

5) 左心低形成症候群や大動脈縮窄症における退縮性血管成分である動脈管異常組織は、胸部下行大動脈の中膜・内膜組織内部に広く進展していることが示された。

6) 放射光位相差 X 線 CT 法においては、標本の非破壊検査により動脈管組織の進展様式を明らかにできることが示された。

7) 本方法を応用することにより、今後臨床で課題となっている難治性の血管退縮性先天性心血管疾患の発生機序や組織構造の解析が可能となり、疾患の解明に極めて有効なモダリティであると考えられる。

8) 非破壊検査で撮像可能、かつ画像処理により任意断面の組織構造を明らかにできる方法は従来にはなく、今後も血管退縮性疾患以外の様々な先天性心疾患領域での病因・病態解明に寄与することが期待される。

## 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 1 件)

Yukihiro Kaneko, Gen Shinohara, Masato Hoshino, Hiroyuki Morishita, Kiyozo Morita, Yoshihiro Oshima, Masashi Takahashi, Naoto Yagi, Yutaka Okita, Takuro Tsukube, Intact Imaging of Human Heart Structure Using X-ray Phase-Contrast Tomography, *Pediatric Cardiol*, 査読有, 38 巻, 2017, pp. 390-393 DOI 10.1007/s00246-016-1527-z

[学会発表] (計 2 件)

日本小児循環器学会学術総会 (2016 年 7 月 6 日) (東京)

プロスタグランディン長期投与が動脈管に及ぼす組織的変化の検討

岩城隆馬, 松久弘典, 大嶋義博, 篠原玄, 森田紀代造, 森下寛之, 金子幸裕, 高橋昌, 赤池徹, 南沢享, 築部卓郎

日本心臓血管外科学会学術集会 (2018 年 2 月 20 日) (津市)

位相差 X 線 CT を用いた大動脈縮窄症における動脈管組織進展の 3 次元的評価

岩城隆馬, 松久弘典, 大嶋義博, 篠原玄, 森田紀代造, 森下寛之, 金子幸裕, 高橋昌, 赤池徹, 南沢享, 築部卓郎

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 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 0 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

高橋 昌 (TAKAHASHI MASASHI)  
新潟大学・医歯学系・特任教授  
研究者番号：30303150

### (2) 研究分担者

白石 修一 (SHIRAIISHI SYUICHI)  
新潟大学・医歯学総合病院・助教  
研究者番号：00422660

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )