

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K01425

研究課題名(和文) 微小音響圧による皮下組織3次元マッピング

研究課題名(英文) Quantitative evaluation of insulin injection-induced abdominal subcutaneous dystrophic tissue using shear wave elastography.

研究代表者

内野 泰 (UCHINO, hiroshi)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：60338332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：低浸襲的で腹部皮下の3次元-地図を作製し高度腫瘍部位を定量可視化することを目的としていた。微小音響圧・超音波(acoustic radiation force impulse: ARFI)でヒトの腹壁全体の皮下組織の「3次元-地図」作成に成功。インスリン治療中の糖尿病患者には平均1.67%の“tissue-dystrophy”(異常皮下組織)が存在することが証明された。これらの“tissue-dystrophy”部位では投与したインスリンの63%しか吸収されない。今後、ワクチン免疫、各種リウマチ生物製剤などの皮下免疫現象の評価に時空間情報を持つ3次元画像を提供する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回世界で初めて、ヒトの腹壁全体の皮下組織の「3次元-地図」作成に成功した。一部に認められた“tissue-dystrophy”部位(異常皮下組織部位)では投与したインスリンの63%しか吸収されない。今後、ワクチン免疫、各種リウマチ生物製剤などの皮下免疫現象の評価に時空間情報を持つ3次元画像を提供する。(biomedical 3D structure analysis)

研究成果の概要(英文)：Subcutaneous dystrophic tissue (DT) produced by injection of insulin causes dysglycemia. However, no precise techniques to measure the dystrophic tissue been established. We evaluated insulin induced dystrophic tissue by Shear wave elastography (SWE). We recruited seven patients with type 2 diabetes with the abdominal DT. Using SWE, we measured the shear wave velocity (SWV) of the dystrophic tissue and the normal adipose tissue as a control. Two patients underwent whole abdominal SWE examination and calculated the proportion of dystrophic tissue. We also performed a subcutaneous insulin tolerance test at both DT and control sites. The mean SWV of the dystrophic tissue was significantly higher than the control ($p < 0.01$). The volume of the dystrophic tissue was $2.94 \pm 3.21\%$. The mean AUC of Insulin concentration at the dystrophic tissue was lower than the control ($p = 0.10$). The results from this study indicate that SWE can be useful in evaluating abdominal subcutaneous dystrophic tissue.

研究分野：代謝・内分泌学

キーワード：皮下組織 糖尿病 インスリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界数千万人の糖尿病患者が毎日インスリン注射を行うが、皮膚より薬剤を投与するため吸収率が皮下組織に依存する。インスリン使用者の皮下には特殊な「腫瘍：インスリンボール」が形成され、その量的・特性により薬効が変化する。現在、ヒトを対象にしたインスリン皮下腫瘍の特性・存在範囲を定量化する方法はない。したがって皮下組織の腫瘍がどの程度、製剤の吸収率・血糖値に影響するかは不明である。図1のように同一人の皮下組織に違いがある。我々は腹壁全体にわたり微小音響圧を利用した超音波装置（acoustic radiation force impulse: ARFI）で皮下組織の「3次元-地図」を作製する。

2. 研究の目的

- 1) 腹部皮下の3次元-地図を作製し高度腫瘍部位を定量可視化する。
- 2) 腫瘍部と健常部の比較からインスリン吸収率、蛋白分解酵素、アミロイド蛋白などを解析する。皮膚直下の3次元地図を利用し、安定したインスリン至適投与方法を確立することを研究の目的にしている。

3. 研究の方法

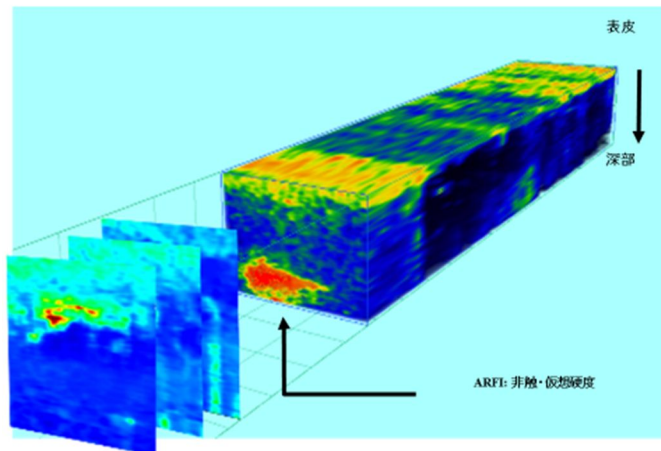
当大学病院に通院しているインスリン使用中の糖尿病患者から皮下腫瘍を疑われる50名を対象者とする。文章で同意取得後、腹部全領域に対し微小音響圧超音波検査を施行する。数値化されたデータから皮膚直下の「3次元-地図」を作製。高度腫瘍部位とコントロール部位に対し同量のインスリンを皮下投与し吸収率を測定。同部位とコントロール部位から微細針生検を行い、局所麻酔後に腫瘍部位を微細針生検。コントロール部位（背腰部）と同等の腹壁健常部位、次いでVTTQにより特定された腫瘍部位に対する順番でインスリン製剤の吸収・力価に対する薬力学的評価。2日に分けて外来で順次行う。個々に作製された皮下「3次元-地図」を元にインスリン投与至適部位を同定し、同部位へのインスリン皮下投与が中長期的な糖尿病代謝パラメータの改善をもたらすか検討する。

4. 研究成果

人間において低侵襲的で腹部皮下の3次元-地図を作製し高度腫瘍部位を定量可視化することを目的としていた。

- ・微小音響圧・超音波（acoustic radiation force impulse: ARFI）でヒトの腹壁全体の皮下組織の「3次元-地図」作成に成功。
- ・インスリン治療中の糖尿病患者には平均1.67%の“tissue-dystrophy”（insulin ball, lipodystrophy）が存在することが証明された。
- ・これらの“tissue-dystrophy”部位では投与したインスリンの63%しか吸収されない。
- ・今後、ワクチン免疫、各種リウマチ生物製剤などの皮下免疫現象の評価に時空間情報を持つ3次元画像を提供する。（biomedical 3D structure analysis）

現在、結果は国際医学誌に投稿予定とし、準備の最終の段階である。



図：微小音響圧・超音波 (acoustic radiation force impulse: ARFI)を利用した、ヒトの腹部皮下の3次元地図

今後の展望

- ・各種ワクチンや生物製剤、ペプチド製剤における皮下免疫現象を「空間情報を持つ免疫作動の場:niche」としてとらえ、臨床応用を進める。

- ・Biomedical 3D Structure Analysis によって皮下組織を「仮想触覚」し、その定量値から「皮下組織の地図」を作製しインスリンの変性重合蛋白の皮下免疫現象を追跡する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Genki Sato, Hiroshi Uchino, Takahisa Hirose
2. 発表標題 3D acoustic radiation force impulse virtual imaging of whole human abdominal subcutaneous tissue imaging with “insulin-ball”
3. 学会等名 Virtual 80th Scientific Sessions American Diabetes Association (国際学会)
4. 発表年 2020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	弘世 貴久 (HIROSE TAKAHISA) (40384119)	東邦大学・医学部・教授 (32661)	

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